

Instent resztenózis és stent trombózis vizsgálata perkután koronária intervención átesett betegeken

Doktori értekezés

Dr. Berta Balázs

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, D.Sc.
- Hivatalos bírálók: Dr. Komócsi András egyetemi docens, D.Sc.
Dr. Szabó Gergely egyetemi tanársegéd, Ph.D.
- Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kempler Péter egyetemi tanár, D.Sc.
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Vereckei András egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Duray Gábor, főorvos, Ph.D.

Budapest
2014

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1 Bevezetés.....	4
1.1 A perkután koronária intervenció születése.....	4
1.2 A gyógyszerkibocsátó stent megjelenése	6
1.3 A gyógyszerkibocsátó stent hátrányos tulajdonsága	8
1.4 A gyógyszerkibocsátó stent biztonságosságát ellenőrző vizsgálatok.....	10
1.4.1 Metaanalízisek.....	11
1.4.2 Regiszterek	12
1.5 Új generációs gyógyszerkibocsátó stentek.....	13
1.5.1 További fejlesztések	15
1.6 A kettős trombocita aggregáció kezelés optimális időtartama a gyógyszerkibocsátó stent mellett.....	15
1.7 A gyógyszerkibocsátó stentek resztenóziisa és kezelése.....	16
1.8 A gyógyszerkibocsátó ballon	18
2 Célkitűzések	20
3 Módszerek	21
3.1 A „Városmajori stent regiszter” létrehozása	21
3.1.1 Speciális beteg alcsoportok	21
3.2 DEB regiszter	22
3.3 PCI protokoll	23
3.4 Utánkövetés és regisztrált klinikai végpontok.....	24
3.5 Statisztikai analízis	25
4 Eredmények	27
4.1 Első generációs DES hosszú távú biztonságossága BMS-hez képest.....	27
4.2 Első generációs DES biztonságossága és hatékonysága BMS resztenóziis kezelésében.....	32
4.3 A BMS resztenóziis kezelésére implantált első generációs DES-ek resztenóziisának sikeres kezelését követő szekunder resztenóziis kialakulása	39
4.4 Gyógyszerkibocsátó ballonok biztonságossága és hatékonysága a resztenóziis kezelésében.....	41
4.4.1 BMS és DES resztenóziis kezelése gyógyszerkibocsátó ballonnal.....	45
5 Megbeszélés	47
5.1 Az első generációs DES a BMS eredményeivel szemben.....	48
5.2 A BMS resztenóziis kezelés eredményei DES-sel	49
5.3 A szekunder DES resztenóziis.....	51
5.4 BMS és DES resztenóziis kezelés DEB-bel	51

6	Következtetések	54
7	Összefoglalás	55
	Summary	56
8	Irodalomjegyzék	57
9	Saját publikációk jegyzéke	73
9.1	Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	73
9.2	Disszertációhoz kapcsolódó könyvfejezet.....	73
9.3	Egyéb, a disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények	74
	Köszönetnyilvánítás.....	76

Rövidítések jegyzéke

ACS	Akut koronária szindróma
ARC	Academic Research Consortium
BMI	Testtömeg index
BMS	Bevonat nélküli fém stent
BVS	Felszívódó érprotézis
CABG	Aorto-koronáriás bypass graft
CAD	Koronária betegség
CK	Kreatin-kináz
CK-MB	Kreatin-kináz miokardiális-agyi izoenzim
CTO	Krónikus teljes elzáródás
CX	Körbefutó koronária
DES	Gyógyszerkibocsátó stent
DEB	Gyógyszerkibocsátó ballon
EES	Everolimus-kibocsátó stent
EPC	Endoteliális progenitor sejt
ESC	Európai Kardiológiai Társaság
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruláris filtrációs ráta
IM	Intermedius koronária
ISR	Instent resztenózis
IVUS	Éren belüli ultrahang
LAD	Bal elülső leszálló koronária
LDL	Alacsony denzitású lipoprotein
LM	Bal főtörzs
MACE	Jelentős nemkívánatos kardiális esemény
MI	Miokardiális infarktus
NSTEMI	Nem ST-elevációs miokardiális infarktus
PCI	Perkután koronária intervenció
PES	Paclitaxel-kibocsátó stent
RCA	Jobb koronária
SES	Sirolimus-kibocsátó stent
ST	Stent trombózis
TLR	Kezelt lézió ismételt revaszkularizációja
TVR	Kezelt ér ismételt revaszkularizációja
VBG	Vénás bypass graft
VBT	Intravaszkuláris brachyterápia

1 Bevezetés

A XXI. században még mindig a kardiovaszkuláris betegségek jelentik a vezető halálokat a fejlett országokban, bár a csökkenés már jól mérhető, de a fejlődő régiókban továbbra is rohamosan nő előfordulásuk. A kardiovaszkuláris epidémia időszakában hazánk a közép-európai régió országaival együtt sajnálatosan kimagaslóan magas prevalenciával és incidenciával rendelkezik. A 2012-es adatok szerint Magyarországon a halálozás 49,6%-a szív- és érrendszeri betegségek következménye volt, mely 1993 óta abszolút mértékben 35%-kal csökkent. A nagyszámú szív- és érrendszeri betegek csoportján belül az iszkémiás szívbetegség a halálozás 25,5%-nak, ebből a heveny szívizom elhalás a 5,4%-nak volt oki tényezője hazánkban. Az idült iszkémiás szívbetegség az összhálaózás mintegy 20%-ért felelős (1). Az utóbbi 17 évben, 1993 és 2010 között a születéskor várható élettartam örvendtesen 5,3 évvel nőtt, 69,1 évről 74,4 évre. A kardiovaszkuláris betegségek mortalitás csökkenéséből eredő várható élettartam nyereség igen jelentős, 2,4 évet tett ki (2).

A kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusában az ateroszklerózis kulcsszereplő, melynek kezelésében a gyógyszeres terápia és a koronária betegség sebészi revaszkularizációja mellett a minimál invazív perkután koronária intervenció (PCI) különösen nagy fejlődést mutatott az utóbbi évtizedekben mind minőségben, mind a beavatkozások számát illetően. A 2008-as hazai adatok szerint 16 katéteres centrumban közel 6000 beteg miokardiális infarktusz, további 18000 beteg instabil vagy stabil angina miatt került intervencióra (3).

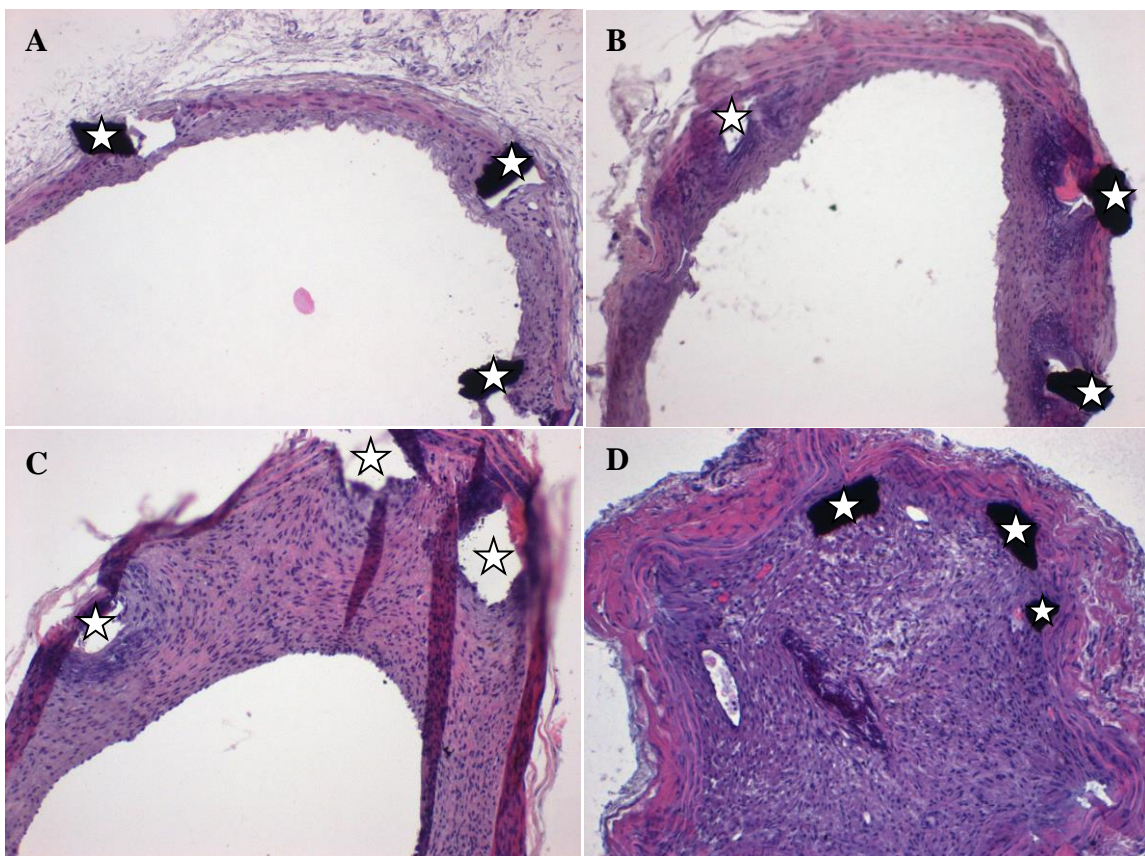
1.1 A perkután koronária intervenció születése

A kardiológia eszköztárát gazdagító első koronária intervenciót Andreas Grünzig hajtotta végre 1977-ben, mely egy intraluminálisan bevezetett ballonnal végzett koronária tágítás volt (4-6). A resztenózis jelensége az angioplasztikával együtt megjelent, hiszen a ballonos tágítás utáni resztenózis vagy okklúzió együttes aránya a 40%-ot is elérte (7,8).

A ballondilatáció korszakában a resztenózis fő oka egyrészt az „elasztikus recoil”, az érfal rugalmas rostozatának túlnyújtás utáni visszarendeződése, másrészt az intima

sérülést követő trombocita aktiváció és intima hiperplázia volt, melyhez a tágítás alatt az intima részleges vagy teljes szakadása, és a következményes gyulladással reagáló vezetett (9). A ballontágítás utáni resztenózis, illetve okklúzió invazív kezelése nagy kihívást jelentett, sok esetben bypass műtétet igényelt.

A hosszú távú eredményességet két innováció klinikai alkalmazása javította: a bevonat nélküli fém endoprotézisek, a koronária stentek (10) és az új, hatékonyabb trombocita aggregáció gátló gyógyszerek bevezetése (11-21). A csupasz fém stentek (BMS) alkalmazása az egyszerű ballon dilatációhoz képest randomizált vizsgálatok szerint közel felére, 16-22%-ra csökkentette a stenten belüli koronária szegmens visszaszűkülésének, az instent resztenózis (ISR) arányát (22-24). (1. ábra) A stentekben kialakult ISR 15-23%-ban ismételt revaszkularizációt igényel hosszú követés során (25-27). A TLR aránya lényegesen magasabb lehet komplex léziókban, illetve magas rizikójú betegcsoporton vizsgálva.



1. ábra

A: stent implantáció után vékony, néhány sejt soros endothel réteg fedi a stent strutokat

B: mérsékelt intima hiperplázia a stent strutok környezetében

C: körkörös, kifejezett intima hyperplasia

D: teljes okklúziót okozó instent resztenózis

☆ : stent strutokat, illetve azok helyét jelöli

A képek a szerző felvételei patkány carotis modellen.

A hagyományos fém stentek elterjedésével a PCI az iszkémiás szívbetegség elismert kezelési lehetőségévé vált, kiváltképp az ST-elevációs miokardiális infarktus (STEMI) kezelésében (28-30) az alacsony következményes érelzáródás, azaz stent trombózis és tolerálható resztenózis arány miatt. A BMS tartós fizikai erejénél fogva kivédte mind az „elasztikus recoil”, mind a késői negatív remodelling jelenségét. A stenten belüli resztenózis, az instent resztenózis (ISR) patomechanizmusában fontos szerepet játszanak a nagy nyomással dilatált stent strutok, melyek az érfalba nyomódnak, érsérülést okoznak, és gyulladást provokálnak. Az aktivált trombociták és leukociták a média simaizomsejtjeinek intimába történő migrációját, proliferációját és ezek extracelluláris mátrix termelését fokozzák (31).

Az instent resztenózisnak több formája ismert. Míg a fokális megjelenésűek (<10mm hosszú) relatív jó gyógyhajlamot mutatnak nagy nyomású ballonos dilatációra, addig a diffúz, proliferatív vagy okkluzív formák a rendelkezésre álló intervenciók módszerekkel kevésbé eredményesen kezelhetőek, így a betegek nagy része második, vagy harmadik lépésben bypass műtétre kerül.

A resztenózis számos klinikai formában jelenhet meg a stabil anginától az akut miokardiális infarktusig. A resztenózis egy klinikai vizsgálat szerint közel 10%-ban miokardiális infarktust okoz, és több mint 25%-ban instabil angina képében jelentkezik. Csupán az esetek kevesebb mint kétharmadában jelentkezik stabil angina formájában (32).

Nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálatok számos resztenózisra hajlamosító rizikófaktort igazoltak: a társbetegségek közül a diabetest, veseelégtelenséget és egyes rendszer betegségeket. Vannak továbbá olyan lokalizációk, amelyeknél az ISR előfordulása fokozott, mint a bal közös törzs, a jobb koszorúér eredési szűkülete, bifurkációs léziók, továbbá a krónikus, teljes okklúziók és extrém mézstartalmuk miatt rotablációs kezelést igénylő léziók. Ismert, hogy a szűkületek hossza egyenesen, míg a tágított ér átmérője fordítottan arányos a várható ISR gyakoriságával (33).

1.2 A gyógyszerkibocsátó stent megjelenése

A BMS implantáció utáni ISR problémája indította a kutatásokat abba az irányba, hogy olyan szereket juttassanak az intima hiperplázia helyére, melyek citosztatikus vagy immunszuppresszív hatásuk révén gátolják a simaizom sejtek migrációját, azok

hiperproliferációját, ezáltal az intima hiperpláziát és a következményes ISR kialakulását. Az USA-ban az FDA (Food and Drug Administration) első körben két gyógyszerkibocsátó stentet (DES) engedélyezett, a Cordis sirolimust kibocsátó (SES) Cypher stentjét 2003-ban és a Boston Scientific paclitaxelt leadó (PES) Taxus stentjét 2004-ben. Az új DES-ek első generációját egy speciális polimer vonja be, mely megkötí a hatóanyagot és lassan, a Cypher stent esetében a sirolimust körülbelül 4 hét, a Taxus stent esetében a paclitaxelt körülbelül 2 hét alatt bocsátja ki a stent környezetébe (34). A DES hatékonynak bizonyult az ISR megelőzésében, az ISR ráta középtávon is 10% alatt maradt. A RAVEL vizsgálat 6 hónapos utánkövetése alatt talált resztenózis arány a SES-sel kezelt csoportban 0% míg BMS esetén 26,6% (35), mely előny a 3 éves utánkövetés során is megmaradt (36). A SIRIUS vizsgálat által kimutatott 8 hónapos resztenózis arány SES esetén 3,2%, BMS esetén 35,4% volt. A stent trombózis nem különbözött: a SES csoportban 0,4%-t a BMS csoportban 0,8%-t ért el (37). Az Európában végzett E-SIRIUS tanulmány 8 hónapos resztenózis gyakorisága SES esetén 5,9%, BMS esetén 42,3%-nak adódott, a TLR (kezelt lézió ismételt revaszkularizációja) 4,0% versus 20,9% volt (38).

A paclitaxel bevonattal készült stentek vizsgálatosorozatába tartozik a TAXUS IV vizsgálat, melyben a 9 hónapos resztenózis PES beültetés után 7,9% vs. BMS implantáció után 26,6%-nak adódott (39). A TAXUS V vizsgálatban komplex léziók esetén, ahol a resztenózis és a stent trombózis veszélye fokozott, a resztenózis arány a PES csoportban 18,9%, míg a BMS csoportban 33,9% volt (40). Ezekben a vizsgálatokban a MACE és a revaszkularizációs arány is jelentősen alacsonyabb volt a gyógyszerkibocsátó stentek javára, de a mortalitásban szignifikáns különbség nem volt kimutatható.

Magas ára ellenére a DES alkalmazása megjelenését követően ugrásszerűen emelkedett, segítségével megoldhatóvá vált a diabeteses betegek, a hosszú szűkületek, a kis ágak, a teljes elzáródások problémája, továbbá új bifurkációs technikák megjelenésével a főtörzs szűkület sem maradt a szívsebészet privilégiuma (41,42). További jóváhagyott körön kívüli indikációként a BMS implantációt követő ISR kezelésében is kedvező rövid és középtávú eredményeket mutatott a szintén hatékony intrakoronáriás brachyterápiával összehasonlítva is (43,44).

A HORIZONS-AMI, PASSION és a TYPHOON vizsgálatok eredményeire is támaszkodva, a DES indikációs köre tovább bővült STEMI felé, mely kezelésében a DES szignifikánsan csökkentette BMS implantációhoz képest az ismételt

revaszkularizációt igénylő resztenóvizist. A TYPHOON vizsgálatban, melyben legnagyobb betegszámmal Klinikánk vett részt, az ismételt revaszkularizáció, miokardiális infarktus és a kezelt érrel összefüggő mortalitás kombinált végpontját szignifikánsan csökkentette (7,3% vs. 14,3%), míg a stent trombólis nem volt gyakoribb a hagyományos stentekhez képest (3,4% vs. 3,6%) a 12 hónapos utánkötés alatt (45-47).

A 2010-es Európai Kardiológiai Társaság (ESC) ajánlása szerint a DES szinte minden betegcsoportban, illetve lézióban I A szinten ajánlott, kivéve, ha az elnyújtott kettős trombocita gátló kezelés kontraindikált vagy kivitelezése bizonytalan. A diabeteses betegek esetén a resztenóviz és a TVR csökkentése érdekében a DES implantáció I A szintű, míg veseelégtelenségben IIb C szintű ajánlással bír, fokozott resztenóviz rizikó esetén, így főtörzs, bifurkáció, instent resztenóviz és kis átmérőjű erek esetén szintén kiemelten ajánlott DES használata PCI esetén (48).

Egyes regiszterek szerint - a DES használatának jelentős elterjedése ellenére - a resztenóviz előfordulása globálisan inkább nőtt, mely a lényegesen magasabb resztenóviz rizikóval bíró betegek és az egyre komplexebb léziók stenttel történő kezelésének következménye (49). Ismert, hogy a DES ISR nagy része akut koronária szindróma képében jelentkezik, ami hangsúlyozza a DES ISR problémáját (50-53). A jelenleg érvényben lévő ajánlásokban azonban nincs egyértelmű útmutatás a DES ISR terápiájára.

1.3 A gyógyszerkibocsátó stent hátrányos tulajdonsága

A BASKET-LATE vizsgálat volt az első 2006-ban, mely azt igazolta, hogy 7-18 hónappal gyógyszerkibocsátó stentek beültetése után (az intervenciótól számított 6 hónapos clopidogrel kezelés leállítását követően) a nem fatális miokardiális infarktus, kardiális mortalitás és a stent angiográfiásan igazolt trombotikus okklúziójának, a stent trombólisnak (ST) az aránya magasabb DES esetén (4,9% vs. 1,3%; $p=0,01$) a hagyományos csupasz fém stentekhez képest (54). Ezt az eredményt erősítette meg egy 14 randomizált klinikai vizsgálatot felölelő metaanalízis, mely több mint 6000 beteg követése során a DES csoportban szignifikánsan több, egy év után jelentkezett ST-t igazolt: 5 eset/1000 DES (55).

Felmerült a kérdés, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek kínálta alacsonyabb revaszkularizációs igényért cserébe nem kell-e magasabb hosszútávú kockázattal fizetni a gyakoribb nagyon késői stent trombózis miatt?

A ST klinikailag a stent lokalizációjának megfelelő szívizomterület infarktusaként jelentkezik és jelentős mortalitással jár (56). A stent trombózist kialakulásának idejétől függően 4 csoportba soroljuk: az első 24 órában akut, az első 30 napon belül szubakut, az 1 éven belül bekövetkező késői, és az 1 éven túl jelentkező nagyon késői stent trombózis csoportjába. Ezek patomechanizmusa különböző. A korai stent trombózist elsősorban a stentelt lézió trombogén felszíne, a nem megfelelő stent appozíció vagy stent széli disszekció, továbbá a miokardiális infarktust követően a trombotikus kaszkád még aktivált állapota és az ineffektív trombocita aggregáció gátló gyógyszeres kezelés okozza. DES esetén az akut és szubakut stent trombózis gyakorisága nem magasabb, mint BMS esetén. Patológiai vizsgálatok mutatták ki, hogy a késői, illetve nagyon késői stent trombózisra a stent felszín tökéletlen endotelizációja, a gyógyszert hordozó polimer gyulladást okozó hatása és a késői citotoxikus hatás következményeként megjelenő késői malappozíció hajlamosít. Mind a sirolimus, mind a paclitaxel gátolja az endotél sejtek migrációját és proliferációját, mely a tökéletlen endotelizációt eredményezi (57). Az endotelizációban szintén fontos az endoteliális progenitor sejtek (EPC) szerepe, melyek migrációját és differenciálódási képességét a sirolimus jelentősen csökkenti in vitro (58). Ezen mechanizmusok magyarázhatják az első generációs DES-ek legfőbb hátrányát, a stent trombózis (ST) magasabb arányát a beültetés utáni egy éven túli, nagyon késői időintervallumban (59-62), különösen a kettős trombocita aggregáció gátló kezelés elhagyása után (63).

A késői és nagyon késői stent trombózis elkerülése céljából a kettős trombocita aggregáció gátló kezelés tartósabb fenntartása javasolt az első generációs DES-ek esetén: a Cypher stent esetén minimum 3 hónap, a Taxus stent esetén minimum 6 hónap lett az előírás. Született ajánlás 12 hónapos folyamatos kettős trombocita aggregációs kezelés fenntartására is (64).

Ismert stent trombózist kiváltó ok lehet még a trombocita aggregáció gátló szerekkel kompetícióba lépő non-szteroid gyulladásgátló szerek használata, így ezek használata kerülendő DES implantáció után (65).

1.4 A gyógyszerkibocsátó stent biztonságosságát ellenőrző vizsgálatok

A ritkán jelentkező nemkívánatos események és a hosszú távú prognózis felmérése céljából hosszabb távú és nagyobb betegszámú ellenőrző vizsgálatok váltak szükségessé. Tekintettel arra, hogy az első randomizált vizsgálatoknak nem volt elég statisztikai erejük ezen alacsony incidenciájú esemény felmérésére, az ellenőrző vizsgálatokban a magasabb betegszámmal a statisztikai erő növelése volt a cél, és a ST mortalitásra kifejtett hatásának kiértékelése.

Az első vizsgálatokban a ST definíciója sem volt egységes. Problémát jelentett, hogy a beültetett stentet érintő reintervenció után - mely bare metal stent esetén szignifikánsan gyakoribb - bekövetkező végpontokat nem vették figyelembe, így a későbbi stent tromبózist sem. További probléma volt, hogy a ST definíció szerint csak angiográfiával vagy szekcióval bizonyítható, így csak azon betegeknél került regisztrációra, akiknél a stent tromбózis kapcsán angiográfia, illetve fatális kimenetel esetén boncolás is történt.

Az Academic Research Consortium (ARC) kiterjesztette a ST definícióját azon esetekre is, akiknél a kezelt ér területére lokalizálódott ST-elevációs miokardiális infarktus (STEMI), vagy a stent beültetést követő 30 napon belüli váratlan, ismeretlen okú hirtelen halál következett be (66). Tehát a biztos ST mellett, a fenti definíció szerinti valószínű ST eseteit is regisztrálták. Erre azért volt szükség a vizsgálatokban, hogy a megszakadt utánkövetés, valamint a hiányos vizsgálati eredmények miatt alulbecsült ST számot kiegyenlítse.

Kastrati és munkatársai 14 randomizált vizsgálat eredményét összegezték közel 5000 betegen 12-59 hónapos átlagos utánkövetés során, akiknél sirolimus kibocsátó, illetve hagyományos stentek beültetése történt (67). Az összhalálozás, illetve a halálozás és miokardiális infarktus kombinált végpontja tekintetében nem volt különbség a két csoport között. Szignifikánsan alacsonyabb volt a reintervenció aránya a sirolimus bevonatú stentet kapott betegeknél, míg a ST aránya szignifikánsan nem különbözött a két csoport között, csupán tendenciájában volt magasabb a sirolimus bevonatú stentekben egy év eltelte után. A kettős antiaggregációs kezelés a vizsgálati protokoll szerint egy évig tartott. Diabetesez betegekbz a mortalitás tendenciózusan magasabb kockázati arányt mutatott sirolimus kibocsátó stentek esetében.

Spaulding és munkatársai 4 randomizált vizsgálat adatait elemezték 1748 betegben sirolimus kibocsátó, illetve hagyományos stentek beültetését követően 4 éves utánkövetés során (68). Nem találtak szignifikáns különbséget a két csoportban a

mortalitást, miokardiális infarktust és stent trombózist vizsgálva. Ugyanakkor diabeteses betegekben (n=428) magasabb volt a túlélési arány a hagyományos stent implantációban részesülő páciensek körében szemben a sirolimus bevonatú stentet kapó betegekkel (95,6% vs. 87,8%). A magasabb mortalitás mögött kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris ok egyaránt állt, de a relatív alacsony esetszám miatt nem lehetett egyértelmű következtetést levonni. A vizsgálatokban 2-3 hónapos clopidogrel kezelés volt követelmény, de az aktuális kezeléstről nem volt információ.

Mauri és munkatársai randomizált klinikai vizsgálatokat analizáltak 4 éves utánkövetéssel mintegy 4500 betegben stent trombózis ellenőrzésére gyógyszerkibocsátó (SES és PES), illetve hagyományos stenteket kapott pácienseket összehasonlítva (69). Eredményeik szerint nem volt jelentős különbség a gyógyszerkibocsátó és a hagyományos stentek beültetése után a stent trombózis incidenciájára vonatkoztatva. Az 1-től 4 éves időszakban a definitív és valószínű stent trombózisok aránya 0,9% vs. 0,4% volt a SES vs. BMS, ill. 0,9% vs. 0,6% a PES vs. BMS-t kapott betegekben. Megjegyzik azonban, hogy nagyobb betegszámú és hosszabb vizsgálatokra van szükség, hogy a relatív alacsony számban előforduló, de ugyanakkor komoly klinikai következményekkel járó stent trombózis mortalitására kifejtett hatását vizsgáljuk.

1.4.1 Metaanalízisek

Stone és munkatársai 4 kettős-vak vizsgálat adatait elemezve 1748 SES vagy BMS, valamint 3513 PES vagy BMS implantáción átesett beteget vizsgáltak (70). Egy év után több stent trombózis eseményt észleltek a gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt csoportjaiban (SES: 5 vs. BMS: 0 és PES: 9 vs. BMS: 2), azonban az összes stent trombózis gyakorisága nem volt magasabb. A gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt esetében jelentősen alacsonyabb volt a revaszkularizációs igény, és nem volt különbség a mortalitás, illetve a miokardiális infarktus tekintetében a csoportok között (DES vs. BMS).

A fenti vizsgálatok adatainak elemzéséhez tudni kell, hogy a klinikai vizsgálatok adatai nem feltétlenül tükrözik a valós életben kezelt betegeket, tekintettel arra, hogy a DES nem csak jóváhagyott indikációval (natív, diszkrét léziók) kerül beültetésre, hanem a jóváhagyott körön kívüli indikációval is, mint vénás bypass graftokba, bifurkációs

léziókba és krónikus totál okklúziókba is. A klinikai vizsgálatok beteg populációja szelektált a vizsgálat protokolljának megfelelően. Az ellenőrző vizsgálatok szerint a gyógyszerkibocsátó stentek „on-label” indikációval történő beültetése tartós, hosszú távú csökkenést eredményez az ismételt revaszkularizáció tekintetében a mortalitás és a miokardiális infarktus arányának növekedése nélkül. Habár a 4 éves utánkövetés során a stent trombózis kumulatív incidenciája nem különbözik hagyományos és gyógyszerkibocsátó stentek beültetése után, gyógyszerkibocsátó stentek esetében a nagyon késői (>1 év) stent trombózis gyakoribb.

Az egyik legnagyobb metaanalízis, a 38 vizsgálatot magába foglaló, több mint 18000 beteg adatait tartalmazó vizsgálat a hagyományos és a sirolimust illetve paclitaxelt kibocsátó stenteket hasonlította össze (71). A kemény végpontokat tekintve, mint az összesített halálozás és kardiális halálozás, nem volt különbség a három csoport között a vizsgálat 4 éve alatt. Ez igaz volt a diabeteses és nem diabeteses betegek külön értékelésénél is. A szívinfarktus előfordulásában azonban a SES csoport szignifikánsan jobban szerepelt a BMS és a PES csoporthoz képest. A vizsgálat másik eredménye, hogy PES beültetése után szignifikánsan több a nagyon késői ST a BMS és a SES-hez képest. A korábbi vizsgálatokkal egyezően a stentelt coronariát érintő revaszkularizáció gyakorisága a BMS esetén négy év alatt közel 20%, több mint kétszerese a DES-hez viszonyítva. Azonban a két gyógyszeres stent között is volt - ugyan kisebb - szignifikáns különbség a SES javára.

1.4.2 Regiszterek

A regiszterek által közölt adatok nagyon hasznos információt szolgáltatnak a „való világban” kezelt, nem szelektált betegekről.

Laquerquist és munkatársai a SCAAR regiszterbe közel 20 000 beteget vontak be, akik 2003 és 2004 között DES és BMS implantáción estek át. Három éves utánkövetés alatt a halálozás és miokardiális infarktus kombinált végpontja nem különbözött. Hat hónap után azonban a gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt betegekben az események aránya jelentősen megnőtt, 12,7 esemény/1000 kezelt beteg/évre. A clopidogrel kezelés a vizsgált centrumokban általában 6 hónapos volt (72). A SCAAR regiszter 2003-tól 2006-ig kiterjesztett, közel 48 000 beteg bevonásával közölt eredményei már nem mutattak különbséget a halálozás és a MI tekintetében. A resztenózis tekintetében

viszont szignifikáns csökkenés volt észlelhető DES kezelés után, különösen a magas resztenózis rizikóval bíró betegek esetén (73).

A Duke adatbázisban szereplő közel 5000 betegen a kombinált trombocita aggregatio gátló kezelés hosszú távú, 24 hónapos hatását vizsgálták. A 6 illetve 12 hónapnál még eseménymentes betegeket 4 csoportba választották szét DES és BMS stent típus szerint, illetve clopidogrelt továbbra is szedő és már nem szedő csoportokra. Legjobban a clopidogrelt szedő, DES beültetésen átesett betegek jártak, mind mortalitás, mind miokardiális infarktus tekintetében. A clopidogrel elhagyása azonban csak a DES-t kapott csoportban hozott szignifikáns romlást a 2 éves periódus végén (74).

Ezek az eredmények mind azt sugallják, hogy a trombocita aggregáció gátlásnak kiemelt szerepe van, és az alacsony vérzéses rizikójú betegeknél indokolt 6 hónapon túli adása.

Összefoglalásul elmondható, hogy a jelenleg ismert legtöbb hosszú utánkövetésű vizsgálat alapján az első generációs DES-ekben kialakuló ST gyakorisága nem haladja meg a BMS-ekben regisztráltakét, azonban eloszlása kiterjed a beültetést követő hosszabb időszakra, több évre is.

1.5 Új generációs gyógyszerkibocsátó stentek

Bár az első generációs DES-ek elérték fő céljukat, alkalmazásukkal jelentősen sikerült csökkenteni az instent resztenózis mértékét szinte minden betegcsoportban, a biztonságosság tekintetében mégis kérdések jelentek meg a tökéletlen késői endotelizáció, a polimer okozta késői kedvezőtlen hatások és a helyi gyógyszer toxicitás miatt. Az új DES generációk fejlesztése során ezen kedvezőtlen hatások kiküszöbölését tűzték ki célul a resztenozist gátló hatás megőrzése mellett. Az újabb DES típusok megjelenése az intervencionális kardiológia további fejlődését eredményezték a kardiovaszkuláris betegek sikeres gyógyításában.

A fejlesztések több irányba indultak meg. A DES alapját jelentő fém stentek flexibilitását, lejutathatóságát, radio-opacitását, radiális erejét növelték, míg a strut vastagságát csökkentették. A gyógyszert hordozó réteg felszívódó tulajdonságát érték el, továbbá új, hatékonyabb gyógyszereket fejlesztettek ki (75). Ezeknek a stenteknek FDA általi engedélyezése randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján történt, melyek

relatív rövid utánkövetés alatt igazolták a jelentősen kisebb mértékű resztenóziót és revaszkularizációs igényt a hagyományos és első generációs DES-ekhez képest biztonságosan alacsony stent trombózis arány mellett.

A Medtronic Endeavour stentjére a sirolimusból kifejlesztett zotarolimus hatóanyagot vitték fel, alapja a jól bevált króm-kobalt Driver stent volt. Az első randomizált nagy betegszámú vizsgálat igazolta az Endeavour hatékonyságát. A resztenózió ráta 13,2% volt, míg a BMS csoportban jóval magasabb 35,0% volt. A ST biztonságosan alacsony szinten maradt és a MACE szintén alacsonyabb volt a zotarolimus csoportban (76). A Resolute All Comers vizsgálat 2292 betegen vizsgálta meg a Medtronic Endeavour stentből továbbfejlesztett Resolute stentjét a Xience V stenttel összehasonlítva. Az eredmények teljes és kardiális halálozás, miokardiális infarktus tekintetében nem mutattak különbséget. Az egy éven belüli ST tekintetében, a Resolute stentben tendenciózusan magasabb volt az esemény arány (1,7% vs. 0,7%), de szignifikáns különbség nem volt. A nagyon késői ST tekintetében teljesen kiegyensúlyozott volt a két stent típus (0,3% vs 0,3%; $p=1,0$) a két éves követés alatt (77).

Az Abott (Abbott, Abbott Park, IL, US) Xience V gyógyszerkibocsátó stent alapja, mely megegyezett az első Promus stenttel, a kedvező tulajdonságú króm-kobalt Multi-Link Vision stent volt. A stentre az Everolimus nevű sirolimus analógot vitték fel egy részlegesen felszívódó, biokompatibilis polymer segítségével (78). A klinikai hatékonyságát és biztonságosságát a SPIRIT vizsgálatok igazolták. A SPIRIT II vizsgálatban a Taxus stenttel összehasonlítva kisebb volt a stenten belüli lumen vesztés és tendenciózusan alacsonyabb volt a szignifikáns resztenózió (1,3% vs. 3,5%) és a revaszkularizációs (TLR) arány (2,7% vs. 6,5%) (79). A SPIRIT III vizsgálat nagyobb betegszámon igazolta az alacsonyabb lumen vesztésen túl a szignifikánsan alacsonyabb revaszkularizációs igényt (TLR: 2,6% vs. 5,0%; $p=0,035$) 6 hónapos clopidogrel szedés mellett (80).

A második generációs DES-ek hosszútávú utánkövetések során is igazolták biztonságosságukat és hatékonyságukat, a késői ST előfordulása nem volt jellemző. Ennek köszönhetően alkalmazásuk széles körben elterjedt, kiszorítva az első generációs DES-eket.

1.5.1 További fejlesztések

A fejlesztések nem álltak meg. Az újabb DES-ek felszínére új fejlesztésű, lipidoldékonyabb, szelektíven csak az abluminális felszínre felvitt gyógyszereket kísérleteztek ki, mint a sirolimus analóg biolimus A9 és a tacrolimus (81), és teljesen felszívódó polymereket továbbá polymer nélküli gyógyszerkötési lehetőségeket hoztak létre. Emellett EPC-re specifikus antitestekkel bevont stentekkel is kísérleteznek, melyek a gyógyszerleadás mellett teljes endotelizációt garantálnának igen rövid, pár napos időablakon belül. Kifejlesztették már az öntáguló, nitinol alapú koronária DES-eket is, továbbá olyan DES-t, mely vezetődrót segítségével pozícionálható, ballon használata nélkül (75).

A legígéretesebb fejlesztési irány a felszívódó stent platform, melyet sikerült gyógyszerbevonattal ellátni. Az első, és jelenleg egyetlen piacon lévő felszívódó gyógyszerkibocsátó stent (BVS) az Abbott cég (Abbott, Abbott Park, IL, US) által kifejlesztett poli-L-lactát alapú Absorb stentje, melyről az első tapasztalatokat 2007-ben publikálták (82). Az Absorb BVS everolimust ad le, majd beültetés után 18 hónappal eltűnik az érfalból. Az első vizsgálat biztató eredményekkel szolgált, 12%-os resztenózis rátát igazolt (83). A jelenleg elérhető első generációs BVS több hátrányos tulajdonsággal bír, mint a fagyasztott tárolási igény, rövid tárolhatóság, és az implantáció közben mutatott törékenysége. Ennek ellenére egyre nagyobb számban és egyre komplexebb, akár bifurkációs léziókban is alkalmazzák a BVS-t (84).

A következő években várható kedvezőbb tulajdonságú felszívódó stentek és újabb felszívódó stent platformok, így a magnézium alapú felszívódó stentek megjelenése.

1.6 A kettős trombocita aggregáció kezelés optimális időtartama a gyógyszerkibocsátó stent mellett

Számos klinikai vizsgálat foglalkozott a kettős trombocita aggregáció gátló kezelés (acetil-szalicilsav és thienopyridine) időtartamának és a ST kapcsolatával a biztonságos thienopyridine elhagyás időpontját keresve. Airoldi és munkatársai 2007-ben a ST legerősebb prediktorának a stent implantációtól számított 6 hónapon belüli thienopyridine kezelés megszakítását találták, mely 13,7-szeresére emelte az esélyhányadost (85). Eisenberg és munkatársai metaanalízise alapján a folyamatos

aszpirin szedés mellett a clopidogrel felfüggesztése nem eredményezi a ST fokozott kockázatát, a felfüggesztést követően a betegek 6%-a kapott 10 napon belül ST-t. Az kettős trombotika kezelés felfüggesztése magas ST arányt mutatott 7 nappal a gyógyszer-szedés felfüggesztése után (86). Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy a DES implantáció után 6 hónapon belüli clopidogrel elhagyás megemeli a ST arányát (87). A PRODIGY és az EXCELLENT vizsgálat is arra mutatott rá, hogy a DES implantáció után 6 hónappal elhagyott clopidogrel kezelés aszpirin folyamatos szedése mellett biztonságos, nem emeli a ST kockázatát, bár az EXCELLENT vizsgálat diabéteszes alcsoportjában a szív eredetű mortalitás, MI és iszkémia vezérelt TVR kompozit végpontja magasabb volt. A PRODIGY vizsgálatban a 24 hónapos kettős trombotika gátló kezelés viszont emelte a vérzéses események számát a 6 hónapos kettős kezeléshez képest (88,89). A PARIS vizsgálat 2 éves időtartama alatt a ST 80%-a kettős trombotika gátló kezelés alatt alakult ki. Míg a kezelőorvos tanácsára felfüggesztett és műtét miatt legfeljebb 14 napra kihagyott kezelés nem emelte meg a ST arányát, addig a vérzés vagy a beteg rossz együttműködése miatt elhagyott kezelés szignifikánsan emelte a ST előfordulását különösen az első 7 és 30 napban (90).

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy az első 6 hónapban a kettős trombotika aggregáció gátló kezelés elengedhetetlenül fontos a ST és a következményes miokardiális infarktus és kardiális halálozás megelőzéséhez. A jövőben az újabb DES generációk mellett ez az időtartam várhatóan rövidíthető lesz.

1.7 A gyógyszerkibocsátó stentek resztenóziisa és kezelése

A DES-ek elterjedésével, a resztenóziist jelentősen csökkentő hatásuk ellenére, resztenóziisuk jelentős klinikai probléma napjainkban. A DES resztenóziis aránya a komplex léziókban is többnyire 10% alatt marad, de a növekvő arányú DES implantáció miatt prevalenciája, így jelentősége egyre nő.

Klinikai megfigyelések szerint a diabetes mellitus, a veseelégtelenség, az alacsony referencia érátmérő a DES utáni revaszkularizációs igény rizikófaktorai (91). A SES resztenóziisok morfológiai megjelenése leggyakrabban fokális, míg a diffúz és proliferatív forma ritka. Ezzel szemben PES esetén a diffúz forma gyakoribb, 50% körüli (92,93). A nem fokális DES resztenóziis gyakrabban igényel revaszkularizációt,

de a ST, kardiális halálozás és MACE tekintetében nem hordoz magasabb rizikót (51). A DES resztenózis különbözik a BMS resztenózistól. Klinikailag magasabb a nagyon késői ISR aránya (94). Szövetani vizsgálatok segítségével számos különbséget találtak a DES és BMS resztenózis között. A DES resztenózis inkább sejtszegény és proteoglikánban gazdag szemben a BMS homogén, simaizom sejtben gazdag szövetével. A neoateroszklerózis kifejezettebb és gyorsabb folyamat DES resztenózison belül (95).

A DES resztenózis kezelése még megoldatlan probléma, ami a különböző reintervenciók alacsony hosszú távú sikerarányában tükröződik. Az angiográfiával igazolt ismételt ISR arány 30% fölötti (96). A számos ígéretes perkután technika ellenére eddig nincs bizonyíték arra, hogy bármelyik hatékony lenne. Az intravaszkuláris brachyterápia (VBT) a BMS resztenózis elfogadott terápiája volt, de TAXUS V ISR vizsgálat a PES (97), a SISR vizsgálat (98,99) a SES előnyét bizonyította az VBT-vel szemben. A VBT jelentősége ezt követően számottevően csökkent, kevés adat áll rendelkezésre a VBT hatékonyságáról DES resztenózis kezelésében. Bonello munkacsoportja egy éves utánkövetés során 11%-os revaszkularizációs igényt talált DES resztenózis besugárzását követően (100).

A DES resztenózis újabb stent implantációval történő kezeléséről, annak hosszútávú hatékonyságáról és biztonságosságáról kevesebb információ áll rendelkezésre. A DES resztenózis perkután megoldása jelenleg is egy újabb DES implantációja (101). Vannak adatok arról, hogy rosszabb eredményeket kapunk, mint BMS resztenózis kezelése esetén. A revaszkularizációs arány körülbelül kétszerese volt a DES resztenózis DES kezelését követően: TVR 22,2% vs. 10,3%. ($p=0,01$) (53). Szintén nyitott kérdés, melyik típusú DES-sel érhető el a legjobb eredmény. Megvizsgálták azt a feltételezést, hogy egy adott típusú DES resztenózisának kezelése egy másik hatóanyaggal rendelkező DES-sel előnyös-e. A várakozásokkal szemben az eredmények nem mutattak különbséget, mindkét esetben magasabb revaszkularizációs aránnyal kell számolni (102). Az ISAR-DESIRE 2 tanulmány szintén ezt az eredményt támasztotta alá. A SES resztenózis kezelésére használt SES és PES csoport között nem volt különbség a bináris resztenózis és a késői lumenvesztés tekintetében (103).

További, új lehetőség a resztenózis, így a DES resztenózis kezelésében is a gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) alkalmazása. Az ISAR-DESIRE 3 randomizált vizsgálatban a ballonos angioplasztika, a DEB és PES hatékonyságát hasonlították össze. A DEB nem adott rosszabb eredményeket, mint a PES (DEB ISR 27% vs PES

ISR 24%), amellett, hogy nem kellett újabb fém stentet implantálni a resztenotikus lézióba. Mind a DEB, mind a PES jobb eredményt hozott resztenózis tekintetében, mint a ballonos angioplasztika (57%) (104).

1.8 A gyógyszerkibocsátó ballon

A gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) előnye abban rejlik, hogy a resztenózist gátló gyógyszert kontrolláltan, fém stent jelenléte nélkül képes bejuttatni az érfalba, kiküszöbölve ezáltal a stent strutok által okozott nemkívánatos gyulladási folyamatot. A jelenleg elérhető technológiával csak a magas lipidoldékonyságú paclitaxel hatóanyagot tudjuk a DEB felszínéről az érfalba juttatni a 45-60 másodperces, elnyújtott ballon infláció alatt. A közelmúltban számos vizsgálat igazolta a DEB hatékonyságát ISR kezelésében.

A PACCOATH II vizsgálat a 2 éves klinikai utánkövetés során igazolta a DEB hatékonyságát a resztenózis kezelésében. Az ismételt revaszkularizációt (TLR) a hagyományos ballon kezelés után jelentkező 37%-ról 6%-ra ($p < 0,001$) szorította le, miközben a miokardiális infarktus és halálozás nem különbözött (105). Ezen kedvező eredmény az 5 éves utánkövetés végére is megmaradt, a TLR arány 9,3% vs. 38,9% ($p = 0,004$) volt a DEB javára (106). Ezen eredményeket Habara és munkacsoportja szintén igazolta (107).

Unverdorben és mtsai vizsgálata PES-sel összehasonlítva igazolta a DEB hatékonyságát ISR kezelésében. Fél éves periódus után a resztenózis ráta tendenciózusan alacsonyabb volt a DEB csoportban (7% vs. 20%; $p = 0,06$) és a revaszkularizációs igény is alacsonyabb maradt a DEB kezelés után (6% vs. 15%; $p = 0,15$) (108).

Regiszter adatok és esetbemutatók (109) is rendelkezésünkre állnak a DEB hatékonyságáról. A Spanyol Multicentrikus Regiszter 12%-os TLR-t talált az egy éves megfigyelés alatt. Magasabb TLR aránnyal kell számolni DES ISR kezelését követően a BMS ISR-hez képest (110).

A jelenleg legnagyobb, több mint 2000 beteget felölelő SeQuent Please regiszterben DES resztenózis kezelését követően szignifikánsan több klinikailag indikált TLR történt BMS resztenózissal összehasonlítva (9,6% vs. 3,8%; $p < 0,001$) (111).

A PEPCAD-DES vizsgálat a DEB határozott előnyét igazolta DES resztenózis kezelésében a ballonos angioplasztikával szemben. A ISR arány DEB után 17,2% volt a ballontágítás után jelentkező 58,1%-kal szemben ($p < 0,001$) (112).

Összességében a DEB sokkal hatékonyabb kezelési módszere az ISR-nek a hagyományos ballonos tágításhoz képest, azonban más perkután technikákhoz hasonlóan DES resztenózist követően magasabb revaszkularizációs igénnyel kell számolni. Az ISR DES-sel történő kezeléséhez viszonyítva hasonlóan eredményes, mint azt a fent tárgyalt ISAR-DESIRE 3 vizsgálat is igazolta (104), de a gyógyszer bejuttatásához nem szükséges újabb fém réteget a lézióba implantálni, mely potenciálisan előnyös lehet.

Habár a DEB kezelés elsődleges célpontja az ISR volt, végeztek vizsgálatot de novo (113) és trombotikus léziókban alkalmazott DEB viselkedésére is (114), melyekben a DEB felfújást BMS implantáció követte. Szintén van adat a kis átmérőjű erek (115) és bifurkációs léziók eredményes kezeléséről (116). A biztató kis betegszámú, rövid és középtávú vizsgálatokon túl hosszabb utánkövetésű, nagyobb klinikai vizsgálatokra van szükség a DEB hatékonyságának igazolására.

2 Célkitűzések

A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján létrehozott regiszterek segítségével a gyógyszerkibocsátó stentek (DES) és a gyógyszerkibocsátó ballonok (DEB) biztonságosságát és hatékonyságát kívántam megvizsgálni a Klinikán kezelt betegpopuláció klinikai utánkövetéssel nyert eredményei alapján.

A DES regiszter 2003. január 1. és 2006. október 31. között 886 DES implantáción átesett konszekutív beteg és ugyanekkora számú BMS-el kezelt beteg adatait tartalmazza.

A DEB regiszter 2009. június 15. és 2011. március 14. között 82 gyógyszerkibocsátó ballonnal (DEB) kezelt beteg adatait tartalmazza.

1. Vizsgáltam az első generációs DES hosszú távú biztonságosságát és hatékonyságát a BMS-hez képest. Biztonságossági végpontjaink a stent trombózis és a teljes mortalitási ráta voltak. Hatékonysági végpont a klinikailag indikált TLR.
2. Vizsgáltam az első generációs DES biztonságosságát és hatékonyságát a BMS ISR kezelésében a következő végpontok tekintetében: kezelt lézió (TLR) és kezelt ér revaszkularizációs arány (TVR), ST, miokardiális infarktus (MI), teljes halálozás és ezek kompozit végpontjában.
3. Vizsgáltam a BMS ISR kezelésére implantált első generációs DES-ek resztenózisának sikeres kezelését követő szekunder resztenózisok kialakulását.
4. Vizsgáltam a DEB biztonságosságát és hatékonyságát a BMS ISR, illetve DES ISR kezelésében. Vizsgált végpontok: TLR, MACE, teljes halálozás, ST, és MI.

3 Módszerek

3.1 A „Városmajori stent regiszter” létrehozása

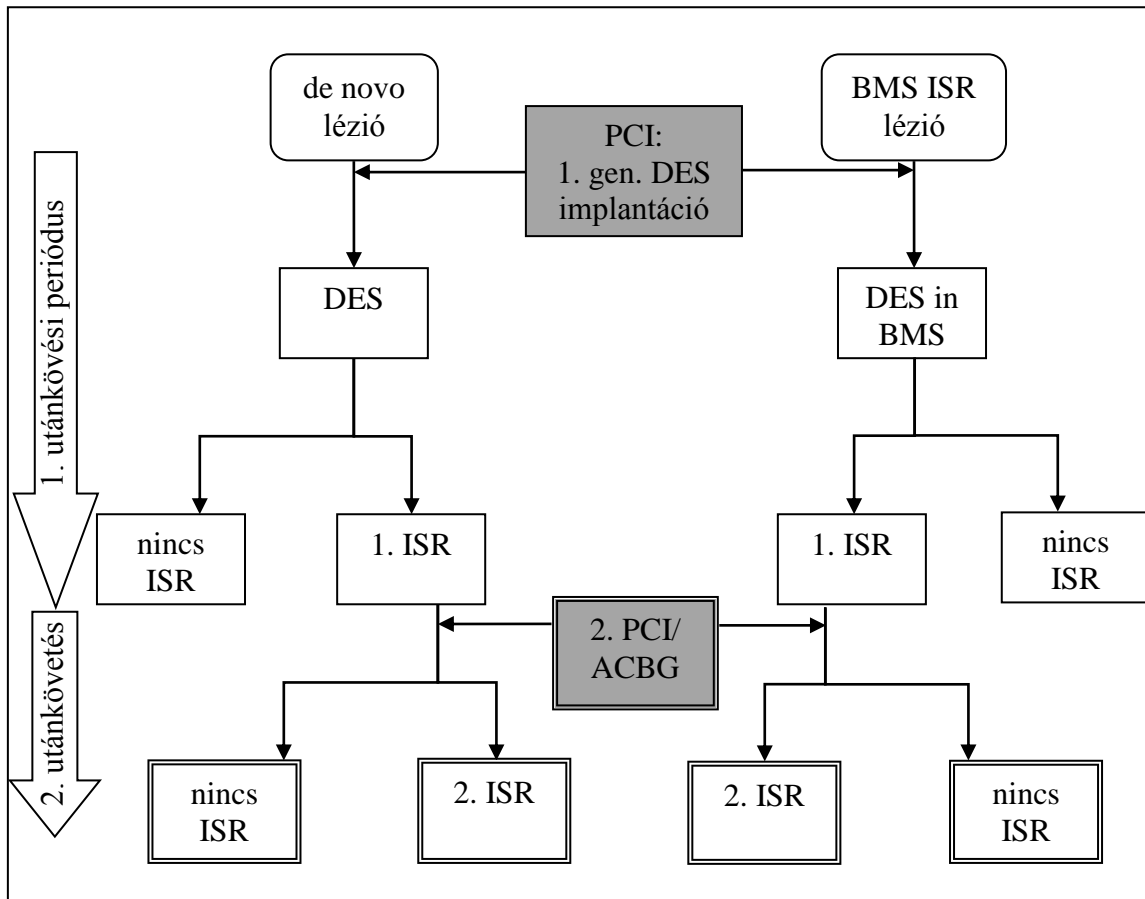
A gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazásának magyarországi elindulásával 2003. január 1-től prospektív *stent regisztert* hoztunk létre a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján. A regiszter célja a Klinikán beültetett összes DES utánkövetése, a hosszú távú biztonságosságának és hatékonyságának igazolása. A regiszter való világot reprezentáló betegek a magas resztenózis rizikójú léziók miatt kerültek DES implantációra. A DES implantáció indikációs körét a bifurkációs léziók, a krónikus teljes elzáródás, a bal közös törzs, a hosszú, vagy orificiális léziók jelentették, illetve olyan betegek de novo léziói, akikben korábban BMS resztenózis alakult ki. További DES indikációt jelentett a korábban implantált BMS-ben kialakult diffúz, Mehran klasszifikáció szerinti II és III típusú resztenózis (117).

A DES implantáción átesett betegcsoport kontrolljaként BMS implantációban részesült betegeket választottunk. Azonos számban kerültek be DES és BMS implantáción átesett betegek, amit úgy értünk el, hogy minden DES implantáción átesett beteghez egy, azonos napról választott BMS implantáció átesett beteget választottunk random módon. A beültetett stent típusát nem randomizáció döntötte el, hanem az operatőr választása volt a beteg és a kezelendő koronária lézió tulajdonságainak megfelelően. A Városmajor regiszterben mind a két csoportba 886, összesen 1772 beteget vontunk be és követtünk nyomon. Regisztráltuk a betegek demográfiai adatait, a kardiovaszkuláris rizikót jelentő anamnesztikus adatokat és társbetegségeket, továbbá a koronarográfia indikációját. A koronarográfia során igazolt három ér betegséget, a beültetett stentek paramétereit, a kezelt léziók jellemzőit, a trombocita aggregáció gátló szerek típusát és dózisát és az utánkövetés adatait szintén rögzítettük.

3.1.1 Speciális beteg alcsoportok

A városmajor regiszter nem csak a DES és a BMS implantáció hosszú távú eredményeinek összehasonlítására, hanem számos speciális alcsoport vizsgálatára

alkalmas. Ilyen alcsoport a korábban implantált BMS-ben kialakult resztenózis DES implantációval kezelt betegeknek csoportja. Eddig nem vizsgált kérdéskör a fenti betegcsoport sikeres resztenózis kezelését követő szekunder resztenózisok előfordulása.



2. ábra

A DES implantációt követő első és második utánkövési periódus

A sikeresen kezelt első DES resztenózist (1. ISR) követően tovább folytattuk a klinikai megfigyelést. Így a második utánkövési periódusban értékes információkat kaptunk a szekunder DES resztenózis előfordulásáról.

3.2 DEB regiszter

A gyógyszerkibocsátó ballonok (DEB) bevezetésével 2009 júniusától prospektív *DEB regisztert* indítottunk. 2011 márciusáig 82 beteg esetén alkalmaztunk DEB kezelést instent resztenózis miatt. Minden akut koronária szindróma vagy effort angina képében

jelentkezett, szignifikáns instent resztenóvizist mutató beteget bevontunk a regiszterbe. Kizárási kritérium nem volt.

Az Intézeti Tudományos és Kutatásetikai Bizottság etikai engedélyt adott mind a DES, mind a DEB regiszter működtetésére, melyek teljesítik a Helsinki Deklarációt. A betegek írásos beleegyezést adtak a regiszterben való részvételükhöz.

3.3 PCI protokoll

A koronária angiográfiák a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően készültek. A beavatkozások során a radiális artéria volt a preferált behatolási kapu. Minden beteg legalább 100 mg aszpirint és 300 mg clopidogrelt kapott a beavatkozás előtt, vagy a beavatkozás alatt, amennyiben nem voltak fenntartó kezelés alatt. A beavatkozás során testtömeg kilogrammonként 100 egység heparint kaptak a betegek. A glicoprotein IIb/IIIa gátlók alkalmazása az operátor döntése alapján történt. Az intervenciót követően napi 100 mg aszpirin szedése élethossziglan és napi 75 mg clopidogrel szedése legalább egy évig volt javasolt. Az első generációs gyógyszerkibocsátó stentek közül a Cypher (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA) és Taxus (Boston Scientific, Natick, MA, USA), továbbá az Endeavor (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) stentek kerültek implantációra. Az implantált DES típusa az intervenció kardiológus szabad választásán alapult.

A gyógyszerkibocsátó ballon regiszterben akkor végeztünk dilatációt DEB-al resztenóvizisban, amennyiben a korábban implantált stentben legalább 50%-os sztenóvizis alakult ki. A resztenóvizist egy konvencionális ballonnal előtágítottuk. Az ajánlott ballon:koronária arány 1:1 volt és a konvencionális ballon 5 mm-rel rövidebb, mint a gyógyszerkibocsátó ballon. Három különböző típusú paclitaxel kibocsátó ballont használtunk: SeQuent Please (B. Braun Melsungen AG, Berlin, Germany), Dior (Eurocor GmbH, Bonn, Germany) and Pantera Lux (Biotronik, Berlin, Germany). A DEB típusa az operátor szabad választása volt. Az ajánlott felfújási idő 45 másodperc volt a Pantera Lux, és 60 másodperc volt a Dior és a Sequent Please ballon esetében. A DEB-bel végzett intervenciót akkor tekintettünk sikeresnek, ha a reziduális szűkület 30% alatt maradt és koronária disszekció vagy elzáródás nem alakult ki. Disszekció észlelése esetén stent implantációra került sor.

Minden beteg esetében készült a beavatkozás előtt és után 12 elvezetéses EKG és CK, továbbá emelkedett szint esetén CK-MB mérés a PCI-t követő miokardiális infarktus kimutatására.

3.4 *Utánkövetés és regisztrált klinikai végpontok*

Két hónappal az intervenciót követően végeztük az első klinikai vizitet. Ezt követően körülbelül félévente történt ambuláns vizit az utánkövetés során. Amennyiben a beteg nem jelent meg, telefonos vizitet végeztünk. Ha a beteg nem volt elérhető, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából kaptuk meg a beteg halálozási információját. Ennek köszönhetően a mortalitási utánkövetés 100%-os volt.

Az elsődleges végpont az iszkémia vezérelte revaszkularizáció volt a kezelt lézióban (TLR). További klinikai végpontok a kezelt érben végzett revaszkularizáció (TVR), illetve a biztonsági végpontok: a definitív és valószínű stent trombózis (ST), a miokardiális infarktus (MI) és a bármilyen okból bekövetkező halálozás voltak. A klinikai végpontok meghatározása az „Academic Research Consortium” definíciói szerint történt (66).

A DES regiszter esetén a MACE-t a TVR, definitív és valószínű ST, MI, továbbá a teljes halálozás bekövetkezte jelentette. A DEB regiszter esetén a MACE a TLR, a definitív és valószínű ST, a MI és a teljes halálozás kompozit végpontja.

A periprocedurális infarktus (első 48 óra) kritériuma a CK-MB felső határértékének legalább háromszoros túllépése volt. A periprocedurális szakot követően a Troponin T felső határérték fölé emelkedése miokardiális infarktusnak számított.

A stent trombózis az ARC kritériumoknak megfelelően a definitív és valószínű stent trombózisokat foglalta magába: a biztos, angiográfiával igazolt eseteken túl a 30 napon belüli ismeretlen okból bekövetkezett halál és a stentelt koronária ellátási területét érintő akut miokardiális infarktus angiográfiás vizsgálat hiányában is stent trombózisnak számított. A stent trombózt az intervenciót követő első 24 órában akut, az első 30 napon szubakut, egy hónap után késői, egy éven túl nagyon késői formának neveztük.

Az utánkövetéses periódus alatt protokoll szerint rutin koronarográfia nem történt, ezt a betegek iszkémiás panaszai, illetve iszkémiát igazoló vizsgálatok esetén végeztünk. Instent resztenózt (ISR) állapítottunk meg, ha a korábban beültetett index stenten belül vagy 5 mm-re proximálisan, illetve disztálisan $\geq 50\%$ -os sztenózis alakult ki.

Amennyiben az ISR-t vagy ST-t mutató betegek miokardiális iszkémia miatt ismételt PCI-n, vagy bypass műtéten estek át, TLR következett be. TVR következett be az iszkémia miatt a korábban kezelt koronária revaszkularizációja esetén. A koronária sztenózis mértékének kiértékelése vizuálisan történt független, szakértő intervenciók kardiológusok által.

3.5 Statisztikai analízis

A folytonos változókat átlag \pm standard szórás, illetve medián (interquartilis range) formában adtuk meg a minta eloszlásától függően. A kategorikus változókat abszolút szám és százalék szerint tüntettük fel. A statisztikai számításokat folytonos változók esetén t-teszttel, illetve Mann-Whitney U-teszttel, a diszkrét változók esetén Kínégyszet teszttel végeztük. A túlélési analízist Kaplan–Meier módszerrel végeztük, a túlélési görbéket Log-rank teszttel hasonlítottuk össze.

A DES implantációval kezelt resztenotikus és de novo lézióval bíró betegcsoportok alapadatai jelentősen különböztek, ezért propensity score analízist végeztünk az eredmények összehasonlíthatósága céljából. A propensity score-t egy nonparsimonius logisztikus regressziós modellből nyertük. A modellbe a következő változókat vettük be: kardiovaszkuláris rizikó faktorokat, mint a férfi nem, életkor, BMI, diabetes mellitus, hipertónia, hiperkoleszterinémia és vesefunkció; továbbá anamnesztikus adatokat, mint a korábban történt miokardiális infarktus, ACBG műtét, PCI, illetve korábbi perifériás érbetegség; továbbá az iszkémiás szívbetegség klinikai megjelenését, mint stabil angina, instabil angina, akut miokardiális infarktus; továbbá angiográfias adatokat, mint három ág betegség, lézió elhelyezkedése és az implantált stent típusa (Cypher/Taxus). Az analízis alapján egyenlő betegszámú quintiliseket hoztunk létre. A 3-5 stratumokat használtuk az összehasonlító tesztekben és az 1 és 2-es stratumokat kizártuk, mivel ezek nem tartalmaztak a resztenózis csoportból beteget. A quintilisek a fontos, különösen a TLR szempontjából prediktív változóknál jó egyezést mutattak. A Hosmer és Lemeshow „goodness-of-fit” tesztet alkalmaztuk a modell igazolására. A c-statisztika 0,932 eredményt adott, mely jó diszkriminációt jelez. A túlélési görbéket a 3-5 stratumok Cox-regressziós modellbe illesztésével készítettük el.

A DEB regiszter esetén a túlélési analízis mellett a MACE és TLR végpontok független prediktorait kerestük. A többváltozós Cox regressziós modellbe a 8. táblázatban

feltüntetett demográfiai adatokat, a gyógyszerkibocsátó ballon típusát, az artériás behatolás helyét, a resztenózis angiológiai típusát (fokális vagy diffúz/okkluzív) és a stent típusát (BMS vagy DES), melyben a resztenózis alakult ki, vontuk be.

Az eredmények értékelésekor a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai számításokat a Statistica 8.0 (StatSoft Inc, Ok, USA) és a PASW 18.0 (IBM Corporation New York, NY, USA) programcsomagokkal végeztük.

4 Eredmények

4.1 Első generációs DES hosszú távú biztonságossága BMS-hez képest

A Városmajor regiszterbe bevont betegek közül a kettős, aspirin és clopidogrel trombocita aggregáció gátló terápián lévő 1643 beteg utánkövetési adatait elemeztük. Közel azonos számban kerültek be DES és BMS implantáción átesett betegek, amit úgy értünk el, hogy minden DES implantáción átesett beteghez egy, azonos napról választott BMS implantáció átesett beteget választottunk random módon. A DES csoportban a Cypher (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA), Taxus (Boston Scientific, Natick, MA, USA) és első generációs Endeavour (Medtronic, MN, USA) stentek szerepeltek. A beültetett stent típusát nem randomizáció döntötte el, hanem az operátor választása volt a beteg és a kezelendő koronária lézió tulajdonságainak megfelelően. A magas resztenózis rizikóval rendelkező betegeknél történt DES implantáció. Ennek köszönhetően számos különbség adódott a két betegcsoport között. A BMS csoport betegei idősebbek voltak, és több volt köztük a STEMI miatt kezelt. A DES csoport betegei között viszont több volt a kezelt hiperlipidaemiás, a CABG műtéten és jelentősen több korábbi PCI-n átesett páciens. A betegek demográfiai és klinikai prezentációjuk adatait az 1. táblázat tartalmazza.

A DES csoportban számos magas resztenózis rizikót hordozó tulajdonság magas arányban szerepelt. Így a resztenotikus lézió, a főtrzs és bifurkációs lézió. Ennek megfelelően az implantált gyógyszerkibocsátó stentek átlagos hossza magasabb volt a BMS csoporthoz képest. A betegek angiográfiai adatai a 2. táblázatban találhatóak. A korábbi vizsgálatokból ismert magasabb egy éven túli stent trombózis rizikó miatt ebben az időszakban az aspirin mellett a clopidogrel szedése egy éven túl is javasolt volt Klinikánkon alacsony vérzéses rizikó esetén és tervezett műtét hiányában. Az átlagos utánkövetési idő 16.6 ± 10.1 hónap volt. Kizárási kritérium nem volt.

1. táblázat - Beteg adatok

	DES (n=818)	BMS (n=825)	p
Utánkövetési idő (hónap)	16,9±9,7	16,4±10,6	0,322
Életkor (év)	62,9±11,2	64,5±11,4	0,003
Férfi nem	554 (67,7)	530 (64,2)	0,122
Bal kamrai EF	52,3±10,5	51,5±10,4	0,303
Korábbi MI	363 (44,4)	329 (40,0)	0,065
Korábbi CABG	88 (10,8)	60 (7,3)	0,014
Korábbi PCI	372 (45,5)	140 (17,0)	<0,001
PAD	109 (13,3)	104 (12,6)	0,664
Hipertónia	616 (75,4)	587 (71,4)	0,057
Diabetes mellitus	284 (34,8)	262 (31,9)	0,203
Hiperlipidémia	447 (54,7)	384 (46,7)	0,001
Kreatinin (µmol/l)	94,2±62,8	96,6±64,2	0,496
ACS	482 (58,9)	473 (57,3)	0,513
STEMI	135 (16,5)	240 (29,1)	<0,001
NSTEMI	60 (7,3)	50 (6,1)	0,301
Sokkos betegek	21 (2,6)	24 (2,9)	0,671

Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve.

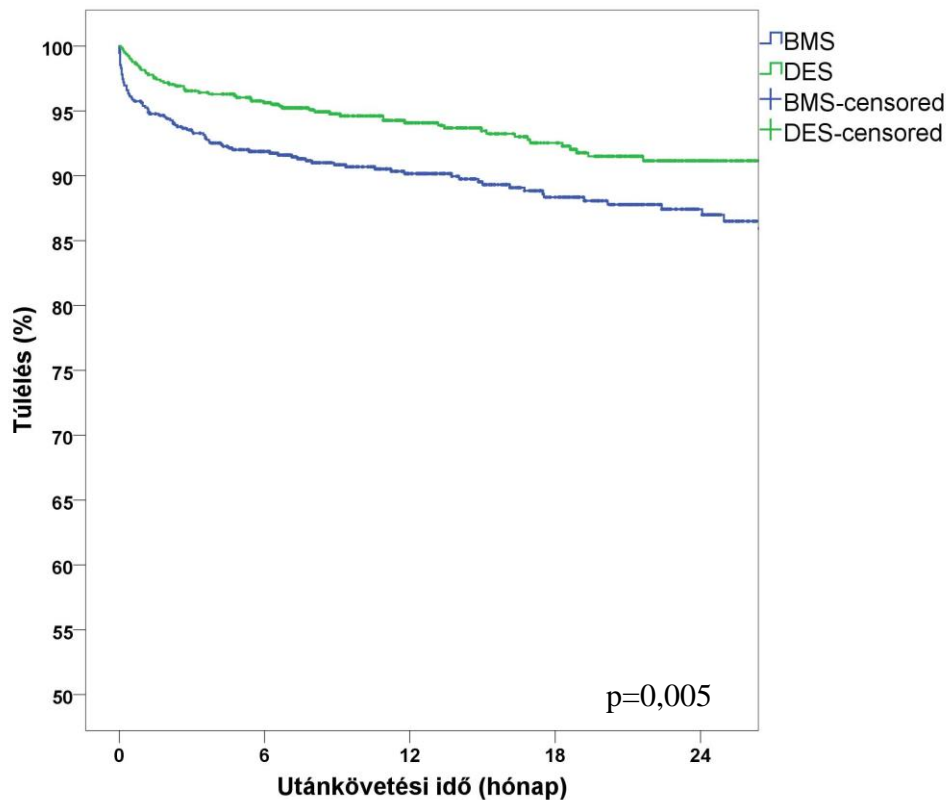
LDL: alacsony denzitású lipoprotein; ACS: akut koronária szindróma; STEMI: ST-elevációs miokardiális infarktus; NSTEMI: nem-ST elevációs miokardiális infarktus

2. táblázat - Angiográfiás adatok

	DES (n=818)	BMS (n=825)	p
Főtörzs lézió	115 (14,1)	9 (1,1)	<0,001
Instent resztenózis lézió	256 (31,3)	15 (1,8)	<0,001
Bypass graft lézió	24 (2,9)	19 (2,3)	0,423
Bifurkációs lézió	137 (16,8)	37 (4,5)	<0,001
3 ág betegek száma	138 (16,9)	119 (14,4)	0,172
Stentelt ágak száma/beteg	1,23	1,09	0,073
Teljes stentszám/beteg	1,48	1,43	0,591
Teljes stenthossz/beteg (mm)	30,8±19,1	25,6±18,1	<0,001

Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve.

A közel másfél éves utánkövetés során a teljes halálozás szignifikánsan alacsonyabb volt a DES csoportban (Log-rank $p=0,005$), 18 hónapos követésnél a DES csoportban 7,5%, a BMS csoportban 11,6% volt. A különbség döntően az első hónapban alakult ki, ezt követően a túlélési görbék lefutása párhuzamos. (3. ábra) A különbség oka a BMS csoport magasabb életkora és magasabb STEMI aránya lehet.



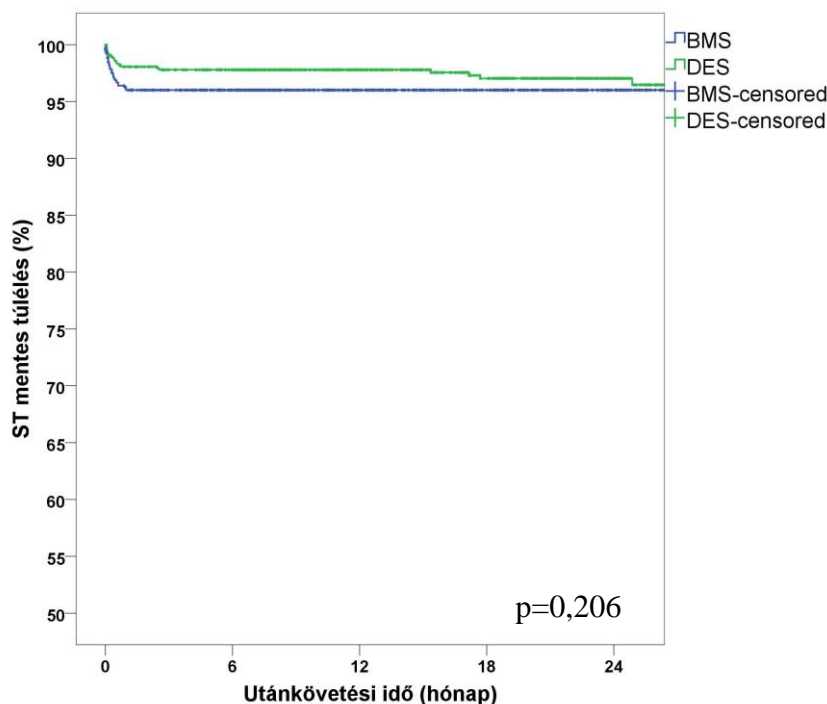
	6 hónap	12 hónap	18 hónap	24 hónap
DES csoport	4,4%	5,9%	7,5%	8,8%
BMS csoport	8,1%	9,8%	11,6%	12,6%

3. ábra

A DES vs. BMS csoport túlélési görbéje

Az első 2 hónapos periódusban jelentős különbség alakult ki túlélés tekintetében a DES csoport javára. Ezt követően a különbség megmaradt. (Log-rank $p=0,005$)

A ST aránya nem különbözött a két csoportban. 18 hónapnál a DES csoportban 3,0%, BMS csoportban 4,0% volt. Fontos kiemelni, hogy míg a BMS csoportban késői, illetve nagyon késői ST nem fordult elő, a DES csoportban 0,8% nagyon késői ST-t regisztráltunk a tartós kettős trombocita aggregáció gátló kezelés mellett. (4. ábra)



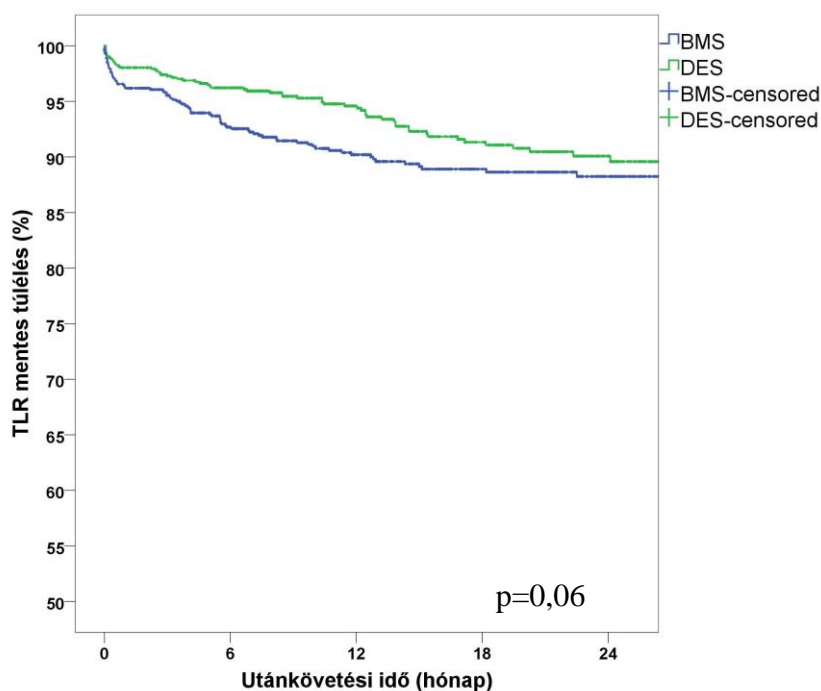
	6 hónap	12 hónap	18 hónap	24 hónap
DES csoport	2,2%	2,2%	3,0%	3,0%
BMS csoport	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%

4. ábra

A DES vs. BMS csoport ST mentes túlélési görbéje

A stent trombózis előfordulása nem különbözött a DES és a BMS csoportban. Míg a BMS csoportban nem fordult elő, a DES csoportban megjelent a nagyon késői ST. (Log-rank $p=0,206$)

A iszkémia indukálta TLR a DES csoportban tendenciózusan alacsonyabb volt annak ellenére, hogy a DES csoport betegei között szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő magas resztenózis rizikójú léziók, mint főtorzs, bifurkációs és instent resztenózis léziók. Az utánkövetés 18. hónapjában DES csoportban 8,7%, míg a BMS csoportban 11,1% TLR-t regisztráltunk. (5. ábra)



	6 hónap	12 hónap	18 hónap	24 hónap	30 hónap
DES csoport	3,8%	5,4%	8,7%	9,9%	11,2%
BMS csoport	7,3%	9,8%	11,1%	11,8%	12,6%

5. ábra

A DES vs. BMS csoport TLR mentes túlélési görbéje

A TLR aránya tendenciózusan alacsonyabb volt a DES csoportban (Log-rank $p=0,06$) annak ellenére, hogy a DES csoport betegei, ill léziói lényegesen magasabb resztenózis rizikóval bírtak.

Az instent resztenózis kivédésére kifejlesztett első generációs gyógyszerkibocsátó stentek hatékonyan csökkentik az ismételt revaszkularizációt. Tény azonban, hogy az igen késői stent trombózis gyakoribb az első generációs DES beültetés után, míg az összes stent trombózis és a teljes halálozás nem magasabb a hagyományos stentekhez képest.

A leoptimálisabb klinikai eredmények az első generációs DES-ek esetén a mortalitás, stent trombózis és ismételt revaszkularizáció tekintetében a megfelelő indikáció alapján, tökéletesen deponált stentek használatával, és alacsony vérzéses rizikó esetén hosszan, akár 12 hónapon túl is adott TAGG kezelés mellett érhetők el. Kiemelt jelentősége van a hosszú távú TAGG kezelés szükségessége miatt a beteg előzetes felvilágosításának. Rossz beteg compliance és vérzésre hajlamosító kísérő betegség, illetve tervezett műtét rontja a hosszútávú kimenetelt és kontraindikálhatja a DES használatát.

4.2 Első generációs DES biztonságossága és hatékonysága BMS resztenózis kezelésében

A Városmajor regiszterben rögzített Cypher (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA) és Taxus (Boston Scientific, Natick, MA, USA) első generációs DES implantáción átesett betegeket vizsgáltuk. A resztenózis csoportban a DES-t a Mehran klasszifikáció II és III kategóriájának megfelelő, diffúz BMS resztenózisba ültettük be. A kontroll csoportban magas resztenózis rizikójú, de novo léziókba ültettük be az első generációs DES-eket. Magas resztenózis rizikót jelentettek a bifurkációs, bal főtörzs (LM), hosszú (>20mm) és osziális léziók, továbbá a krónikus teljes okklúziók és olyan betegek, akiknél a korábban beültetett BMS-ben resztenózis fejlődött ki. Az ST-elevációs miokardiális infarktusz és a kardiogén sokk kizárási kritérium volt, akár csak az acetil-szalicilsav és a clopidogrel allergia.

A resztenózis csoportban 201, a de novo kontroll csoportban 313 beteg szerepelt. Propensity score analízist és ennek megfelelő betegszelekciót követően a resztenózis csoportban változatlanul 201, míg a de novo csoportban 108 beteget követtünk. A betegek 95,9%-ában álltak rendelkezésre klinikai adatok az utánkövetési periódusban. Az átlagos utánkövetési idő $45,6 \pm 21,5$ hónap volt. A két csoport közti különbségek eltűntek, kivéve a resztenózis csoport magasabb test tömeg indexét, és a de novo csoport magasabb inzulin-dependens diabetes mellitus arányát. A betegek klinikai adatait a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat – A betegek klinikai jellemzői

	Összes beteg			Szelektált betegek		
	Resztenózis csoport (n=201)	de novo csoport (n=313)	p	Resztenózis csoport (n=201)	de novo csoport (n=108)	p
Férfiak száma	136 (67,7)	221 (70,6)	0,479	136 (67,7)	75 (69,4)	0,748
Életkor	63,0±10,0	63,3±11,0	0,641	63,0±10,0	63,6±10,7	0,524
BMI	28,5±3,7	27,9±3,9	0,026	28,5±3,7	27,7±4,1	0,020
GFR	89,8±30,9	90,7±36,0	0,857	89,8±30,9	89,0±35,9	0,575
Bal kamrai EF	54,7±9,5	55,3±9,6	0,813	54,7±9,5	55,5±8,0	0,621
Korábbi MI	111 (55,2)	153 (48,9)	0,160	111 (55,2)	67 (62,0)	0,248
Korábbi CABG	22 (10,9)	40 (12,8)	0,533	22 (10,9)	18 (16,7)	0,153
Korábbi PCI	201 (100,0)	89 (28,4)	<0,001	201 (100,0)	89 (82,4)	<0,001
PAD	26 (12,9)	43 (13,7)	0,794	26 (12,9)	14 (13,0)	0,995
Hipertónia	159 (79,1)	254 (81,2)	0,569	159 (79,1)	88 (81,5)	0,619
Diabetes mellitus	69 (34,3)	120 (38,3)	0,188	69 (34,3)	42 (38,9)	0,272
IDDM	13 (6,5)	37 (11,8)	0,046	13 (6,5)	15 (13,9)	0,030
Hiperlipidémia	127 (63,2)	173 (55,3)	0,076	127 (63,2)	61 (56,5)	0,249

Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve.

GFR: glomeruláris filtrációs ráta; EF: ejekciós frakció; MI: miokardiális infarktus; CABG: aorto-koronáris bypass műtét; PCI: percután koronária intervenció; PAD: periferiás artériás betegség; IDDM: insulin dependens diabetes mellitus

A szelektált betegcsoportokban a stent implantáció indikációjában a különbség kiegyenlített, az ACS aránya 40% fölött volt (p=0,798), ebből az NSTEMI aránya 8,0% volt a resztenózis és 9,3% a de novo betegcsoportban (p=0,695). A bal főtrzs és a bifurkációs léziók aránya továbbra is magasabb volt a de novo csoportban. (4. táblázat)

4. táblázat - Klinikai prezentáció és angiográfiás jellemzők

	Összes beteg			Szelektált betegek		
	Resztenózis csoport (n=201)	de novo csoport (n=313)	p	Resztenózis csoport (n=201)	de novo csoport (n=108)	p
ACS	90 (44,8)	173 (55,3)	0,020	90 (44,8)	50 (46,3)	0,798
NSTEMI	16 (8,0)	41 (13,1)	0,070	16 (8,0)	10 (9,3)	0,695
Három ér betegség	42 (20,9)	100 (31,9)	0,006	42 (20,9)	31 (28,7)	0,123
Culprit lézió						
CTO	9 (4,5)	22 (7,0)	0,229	9 (4,5)	11 (10,2)	0,052
LM	9 (4,5)	82 (26,2)	<0,0001	9 (4,5)	15 (13,9)	0,003
LAD	105 (52,2)	157 (50,2)	0,645	105 (52,2)	47 (43,5)	0,144
CX	29 (14,4)	27 (8,6)	0,039	29 (14,4)	19 (17,6)	0,464
RCA	53 (26,4)	51 (16,3)	0,055	53 (26,4)	24 (22,2)	0,422
VBG	7 (3,5)	7 (2,2)	0,397	7 (3,5)	6 (5,6)	0,387
Orificium	9 (4,5)	29 (9,3)	0,043	9 (4,5)	10 (9,3)	0,095
Bifurkáció	16 (8,0)	81 (25,9)	<0,001	16 (8,0)	23 (21,3)	0,001

Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve.

Az ACS, NSTEMI és három ér betegség aránya magasabb volt a de novo csoportban, de propensity score analízist követően ez kiegyenlítődött. A bal főtörzs és bifurkációs léziók aránya magasabb maradt a de novo csoportban.

ACS: akut koronária szindróma, NSTEMI: nem ST-elevációs miokardiális infarktus, CTO: krónikus teljes elzáródás, LM: bal közös törzs, LAD: bal anterior leszálló koronária, CX: körbefutó koronária, RCA: jobb koronária, VBG: vénás bypass graft

A léziók száma, a DES/lézió arány, a stent átmérő átlaga és a beavatkozás sikeraránya nem különbözött a két csoportban. A resztenózis csoportban a beültetett DES-ek hossza magasabb volt a de novo csoporthoz képest: 23,0 (18,0-32,0) mm vs. 20,0 (16,0-28,0) mm, míg a BMS implantáció aránya a de novo csoportban volt magasabb. A rotabláció mindkét csoportban alacsony arányban lett alkalmazva, de a resztenózis csoportban mégis gyakrabban. (5. táblázat)

5. táblázat – Beavatkozás jellemzői

	Összes beteg			Szelektált betegek		
	Resztenózis csoport (n=201)	de novo csoport (n=313)	p	Resztenózis csoport (n=201)	de novo csoport (n=313)	p
Léziók száma	204 (1,02)	325 (1,04)	0,858	204 (1,02)	112 (1,04)	0,898
DES/lézió	1,05	1,05	0,983	1,05	1,04	0,938
Cypher/ Taxus	72,1/27,9	56,5/43,5	0,0004	72,1/27,9	62,0/38,0	0,060
Addicionális BMS	10 (5,0)	50 (16,0)	0,0002	10 (5,0)	16 (14,8)	0,003
Stent átmérő (mm)	3,0 (3,0-3,5)	3,0 (3,0-3,5)	0,183	3,0 (3,0-3,5)	3,0 (3,0-3,5)	0,483
Stent hossz (mm)	23,0 (18,0-32,0)	20,0 (16,0-28,0)	<0,001	23,0 (18,0-32,0)	20,0 (16,0-28,0)	0,001
Rotabláció	1 (0,5)	9 (2,9)	0,057	1 (0,5)	4 (3,7)	0,033
Sikerarány	99,1%	99,4%	0,978	99,1%	99,2%	0,997

*Az értékek n (%), a stent átmérők esetén median (IQR) formában vannak feltüntetve
DES: gyógyszer kibocsátó stent, BMS: bare metal stent*

A beültetett stentek hossza magasabb volt a resztenózis csoportban, míg az addicionális BMS implantáció a de novo csoportban volt magasabb. A stent típusok nem különböztek a propensity score analízist követően. A rotabláció aránya mindkét csoportban nagyon alacsony volt, de a de novo csoportban szignifikánsan alacsonyabbnak adódott.

Az utánkövetés során a TLR arány 10,4% volt a resztenózis és 12,4% a de novo csoportban (p=0,490) (6. ábra). A DES resztenózis típusa nem különbözött a két csoportban (p=0,384). A resztenózisok 44,4%-ban fokális, 19,4%-ban diffúz, 13,9%-ban diffúz-proliferatív és 22,2%-ban teljes okklúziót okozó formája alakult ki. A négy éves utánkövetés alatt a MACE ráta a resztenózis csoportban elérte a 27,2%-ot, míg a de novo csoportban 31,7% volt (p=0,777) (7. ábra). A halálozási arány alacsonyabb volt a resztenózis csoportban (7,4% vs. 14,7%, p=0,032), míg a definitív és valószínű stent trombólzis (1,9% vs. 1,6%; p=0,708) és a miokardiális infarktus arány (7,9% vs. 7,8%; p=0,551) nem különbözött a két csoportban. Fontos kiemelni, hogy két év után további stent trombólzis nem következett be. (6. táblázat) A klinikai végpontok esélyhányadosait a 7. táblázatban tüntettük fel.

Az esetleges torzító hatás miatt megvizsgáltuk, hogy a két különböző első generációs DES között volt-e különbség a klinikai végpontok szempontjából. Különbséget egyik

végpont esetében sem találtunk: TLR (p=0,936), MACE (p=0,282), halálozás (p=0,608), ST (p=0,900), MI (p=0,319) és TVR (p=0,076).

6. táblázat – Klinikai kimenetel a szelektált betegcsoportok esetén

Végpont	1 év		2 év		3 év		4 év		p
	ISR	de novo	ISR	de novo	ISR	de novo	ISR	de novo	
Halálozás	1 (0,5)	2 (1,9)	11 (5,3)	6 (5,8)	14 (6,8)	11 (10,6)	15 (7,4)	15 (14,7)	0,032
ST	2 (0,7)	1 (0,7)	5 (1,9)	2 (1,6)	5 (1,9)	2 (1,6)	5 (1,9)	2 (1,6)	0,708
TLR	9 (4,5)	6 (6,4)	17 (8,7)	8 (8,7)	20 (10,4)	9 (9,8)	20 (10,4)	11 (12,4)	0,490
TVR	17 (8,8)	8 (8,0)	26 (13,7)	12 (12,3)	31 (16,7)	13 (13,4)	32 (17,6)	17 (18,2)	0,274
MI	6 (3,2)	3 (2,7)	12 (6,6)	7 (6,8)	14 (7,9)	8 (7,8)	14 (7,9)	8 (7,8)	0,551
MACE	26 (13,0)	16 (15,4)	42 (21,3)	22 (21,3)	51 (26,4)	25 (24,3)	52 (27,2)	32 (31,7)	0,777

Az értékek n (%) formában vannak feltüntetve

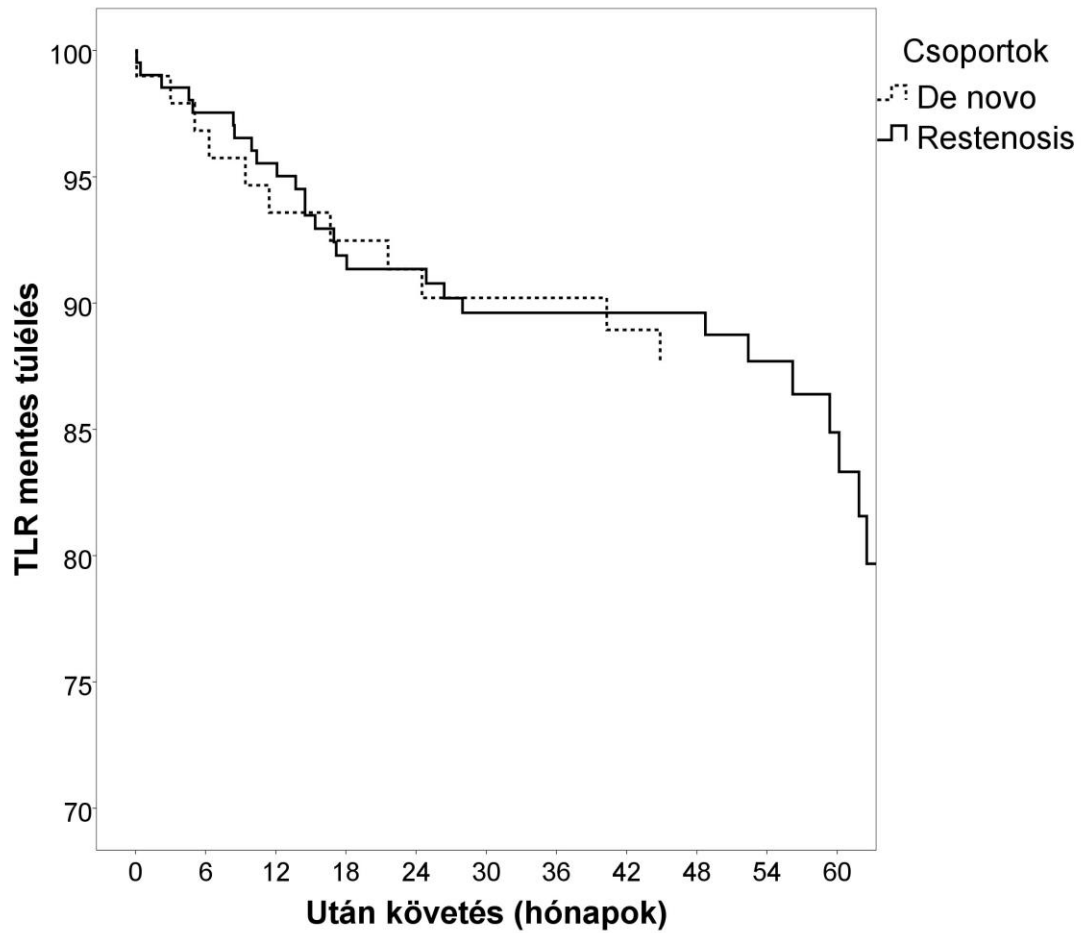
ISR: resztenózis csoport; ST: stent trombózis; TLR: a kezelt lézió ismételt revaszkularizációja, TVR: a kezelt ér ismételt revaszkularizációja, MI: miokardiális infarktus, MACE: jelentős nem kívánatos kardiális esemény

A resztenózis csoport halálozása 2 év után alacsonyabb volt. A stent trombózis arány nem volt magasabb a resztenózis csoportban és a négy éves utánkövetés során mind a resztenózis, mind a de novo csoportban 2% alatt maradt. A TLR, TVR, MI és MACE aránya nem különbözött.

7. táblázat – A resztenózis csoport esélyhányadosa klinikai végpontok szerint

Végpont	HR	p
Halálozás	0,442 (0,210-0,932)	0,032
ST	1,377 (0,259-7,323)	0,708
TLR	1,308 (0,611-2,801)	0,490
TVR	1,418 (0,758-2,650)	0,274
MI	1,326 (0,525-3,351)	0,551
MACE	1,070 (0,669-1,712)	0,777

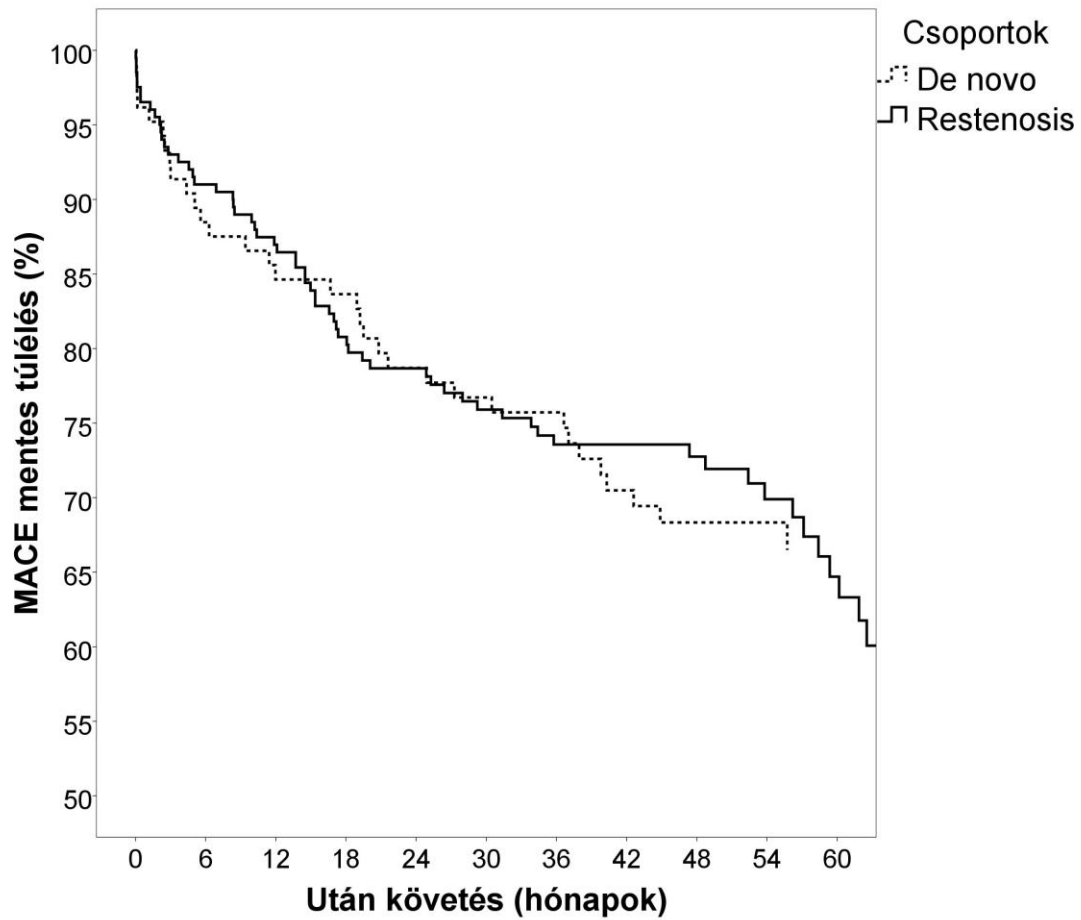
ST: stent trombózis; TLR: a kezelt lézió ismételt revaszkularizációja, TVR: a kezelt ér ismételt revaszkularizációja, MI: miokardiális infarktus, MACE: jelentős nem kívánatos kardiális esemény



6. ábra

A resztenózis és a de novo csoport TLR mentes túlélési görbéje

A BMS resztenózis miatt DES implantációval kezelt betegek TLR aránya nem volt magasabb a de novo csoportéhoz képest. (log-rank $p=0,490$)



7. ábra

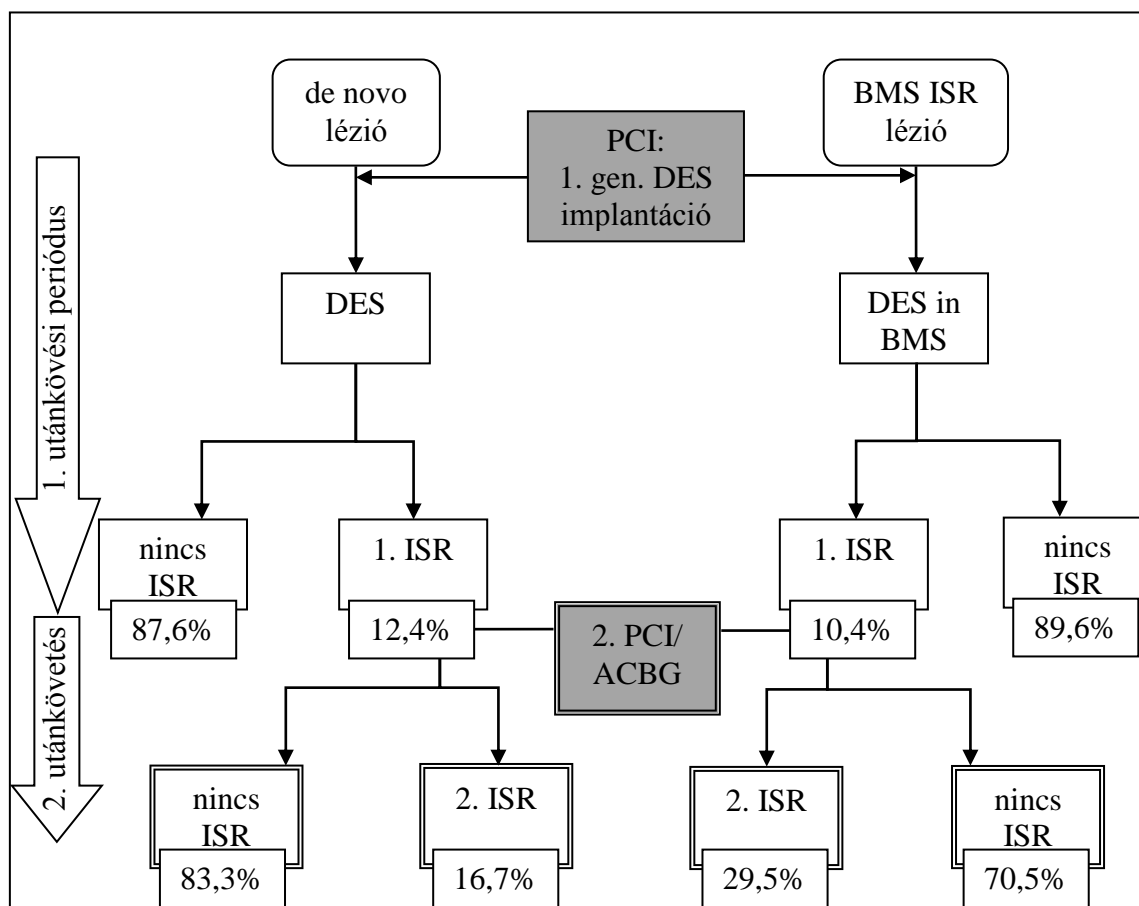
A resztenózis és a de novo csoport MACE mentes túlélési görbéje

A MACE arány nem különbözött a resztenózis és a de novo csoport esetén. (log-rank $p=0,777$)

4.3 A BMS resztenózis kezelésére implantált első generációs DES-ek resztenózisának sikeres kezelését követő szekunder resztenózis kialakulása

A Városmajor regiszter fent vizsgált betegpopulációjának 4 éves utánkövetése során a 201 főt számláló resztenózis csoportban 10,4%, míg a 108 fős de novo csoportban 12,4% volt az iszkémia indukálta TLR. Az ismételt revaszkularizáció a resztenózis csoportban 17, a de novo csoportban 9 beteg esetében vált szükségessé resztenózis miatt. A kezelt resztenózisok típusa a két csoportban nem különbözött, 44,4%-ban fokális, 19,4%-ban diffúz, 13,9%-ban diffúz-proliferatív és 22,2%-ban teljes okklúziót okozó forma alakult ki.

A DES resztenózis kezelése mindkét csoport esetén hasonló módon történt: 33,3%-ban ballonos tágításra, 47,2%-ban újabb stent beültetésre és 8,3%-ban bypass műtetre került sor. A resztenózisok 11,1%-ban nem történt sikeres revaszkularizáció.

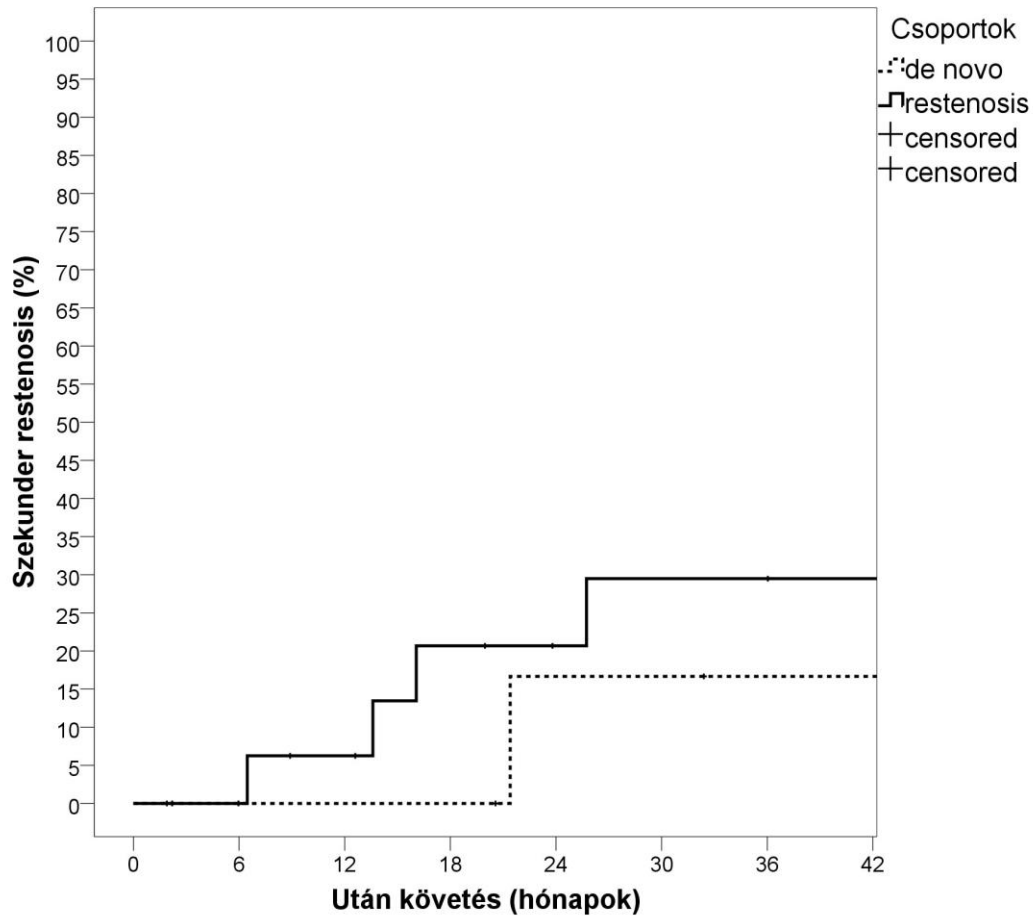


8. ábra

A DES implantációt követő első és második utánkövetési periódus eredményekkel
 Az első resztenózis miatt végzett TLR és az azt követő szekunder resztenózis értékei

Az iszkémiát indukáló resztenózis sikeres kezelése után tovább követtük a betegeket $35,1 \pm 24,0$ hónapig. (8. ábra)

Az utánkövetés során a resztenózis csoportban 29,5%-ban alakult ki iszkémiát indukáló, szekunder resztenózis a DES-ben, míg a de novo csoportban 16,7%-ban (9. ábra). A különbség az alacsony esetszám mellett nem volt szignifikáns ($p=0,919$). A második utánkövetési periódusban ST nem alakult ki.



9. ábra

A szekunder resztenózis alakulása az első DES resztenózis sikeres kezelését követően
A szekunder resztenózis a resztenózis csoportban tendenciájában magasabb, de a különbség nem szignifikáns (29,5% vs 16,7%; $p=0,919$).

4.4 Gyógyszerkibocsátó ballonok biztonságossága és hatékonysága a resztenózis kezelésében

A gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) regiszterbe bevont 82 beteg magas kardiovaszkuláris rizikóval bírt: 36,6% diabetesben szenved, 70,7% korábban miokardiális infarktuson esett át és 19,5% akut koronária szindrómával jelentkezett. A részletes betegadatokat a 8. táblázatban találhatók.

8. táblázat – A betegek klinikai jellemzői

	Összes beteg	BMS-ISR (n=47)	DES-ISR (n=35)	p
Életkor (év)	63.4 ± 10.3	63.6 ± 10.2	62.7 ± 10.9	0.569
Férfiak aránya	40 (48.7)	24 (51.1)	16 (45.7)	0.632
Diabetes mellitus	30 (36.6)	18 (38.3)	12 (34.3)	0.709
Hypertónia	81 (98.8)	46 (97.9)	35 (100.0)	0.385
Hyperlipidaemia	74 (90.2)	41 (87.2)	33 (94.3)	0.287
Aktív dohányos	19 (23.2)	11 (23.4)	8 (22.9)	0.954
Perifériás érbeteg	16 (19.5)	7 (14.9)	9 (25.7)	0.221
Veseelégtelenség	7 (8.5)	4 (8.5)	3 (8.6)	0.992
Korábbi miokardiális infarktus	58 (70.7)	36 (76.6)	22 (62.9)	0.176
Korábbi ACBG műtét	12 (14.6)	3 (6.4)	9 (25.7)	0.014
Pozitív családi anamnézis	9 (11.0)	5 (10.6)	4 (11.4)	0.910
Akut koronária szindróma	16 (19.5)	11 (25.6)	5 (14.3)	0.306

Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve

CABG: Aorto-koronáriás bypass graft, CAD: Koronária betegség

A resztenózis az esetek 42,7%-ban DES-ben, 57,3%-ban BMS-ben alakult ki. A 82 betegben 82 instent resztenózis léziót kezeltünk 82 gyógyszerkibocsátó ballonnal. A leggyakoribb ISR mintázat (117) a diffúz intrastent resztenózis volt 35,4%-ban. A diffúz intrastent, diffúz-proliferatív és teljes okklúziót okozó resztenózis összességében az esetek 46,4%-ában volt jelen. A léziók anatómiai elhelyezkedését és a betegek angiográfiás tulajdonságait a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat – A betegek angiográfiás tulajdonságai

	Összes beteg	BMS-ISR (n=47)	DES-ISR (n=35)	P
BMS ISR, n (%)	47 (57.3)	47 (100.0)	-	-
DES ISR, n (%)	35 (42.7)	-	35 (100.0)	-
Korábbi stent átmérő (mm)	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.4	0.542
Korábbi stent hossz (mm)	26.3 ± 15.6	23.1 ± 10.5	29.9 ± 19.4	0.069
ISR angiográfiás mintázata				
IB Stent szélei, n (%)	6 (7.3)	3 (6.4)	3 (8.6)	0.706
IC Stent közepe, n (%)	25 (30.5)	12 (25.5)	13 (37.1)	0.259
ID Multifokális, n (%)	13 (15.9)	9 (19.1)	4 (11.4)	0.344
II Diffúz intra-stent, n (%)	29 (35.4)	16 (34.0)	13 (37.1)	0.772
III Diffúz-proliferatív, n (%)	4 (4.9)	2 (4.3)	2 (5.7)	0.762
IV Teljes elzáródás, n (%)	5 (6.1)	5 (10.6)	0 (0.0)	0.047
LM, n (%)	4 (4.9)	1 (2.1)	3 (8.6)	0.180
LAD, n (%)	28 (34.2)	14 (29.8)	14 (40.0)	0.335
CX, n (%)	16 (19.5)	10 (21.3)	6 (17.1)	0.640
IM, n (%)	1 (1.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0.385
RCA, n (%)	34 (41.5)	20 (42.6)	14 (40.0)	0.816
VBG, n (%)	3 (3.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	0.739
Valódi bifurkációs lézió, n (%)	3 (3.9)	1 (2.1)	2 (5.7)	0.392
Kis ér (≤2.5 mm), n (%)	14 (17.1)	11 (23.4)	3 (8.6)	0.078
Kezelt ér/beteg arány, n/n	82/82	47/47	35/35	1.000
3-ér betegség, n (%)	23 (28.0)	10 (21.3)	13 (37.1)	0.114

BMS: bevonat nélküli fém stent; DES: gyógyszerkibocsátó stent; ISR: in-stent resztenózis, LM: bal közös törzs, LAD: bal elülső leszálló koronária, CX: körbefutó koronária; IM: Intermedius koronária, RCA: jobb koronária, VBG: vénás bypass graft

A gyógyszerkibocsátó ballonokkal 97,6%-ban sikeres dilatációt végeztünk. 2,4%-ban, (2 esetben) idő előtti ballon ruptúra következett be. Ezt követően az egyik esetben non-compliant ballonos tágításra, a másik esetben gyógyszerkibocsátó stent implantációra volt szükség a reziduális szűkület miatt. További három esetben nem volt elfogadható az angiográfiás eredmény: két esetben széli disszekció miatt stent implantációra volt szükség, egy esetben a szignifikáns reziduális sztenózis miatt nagy nyomású ballonos utótágításra volt szükség. Így a teljes sikerarány 93,9% volt. A gyógyszerkibocsátó

ballonok közül 73,2%-ban Pantera Lux, 18,3%-ban Dior, 18,3%-ban SeQuent Please ballonokat használtunk. A beavatkozás adatait a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat – Beavatkozás jellemzői

	Összes beteg	BMS-ISR (n=47)	DES-ISR (n=35)	p
Radiális behatolás, n (%)	68 (82.9)	41 (87.2)	27 (77.1)	0.223
Predilatáció (konvencionális), n	82 (100.0)	47 (100.0)	35 (100.0)	1.000
Predilatáció (cutting), n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (2.9)	0.244
Trombus aspiráció, n (%)	2 (2.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0.217
IVUS használat, n (%)	3 (3.7)	1 (2.1)	2 (5.7)	0.392
DEB-bel kezelt léziók száma, n	82	47	35	
DEB/beteg arány, n/n	82/82	47/47	35/35	1.000
DEB típusa				0.316
-Dior, n (%)	15 (18.3)	9 (19.1)	6 (17.1)	
-SeQuent Please, n (%)	7 (8.5)	1 (2.1)	6 (17.1)	
-Pantera Lux, n (%)	60 (73.2)	37 (78.7)	23 (65.7)	
DEB átmérője (mm)	3.08 ± 0.42	3.02 ± 0.43	3.16 ± 0.38	0.110
DEB hossza (mm)	22.8 ± 5.2	22.7 ± 5.1	23.0 ± 5.4	0.799
Felfújási idő (sec)	49.0 ± 6.7	48.2 ± 6.2	50.1 ± 7.2	0.204
Kissing dilatáció, n (%)	3 (3.7)	1 (2.1)	2 (5.7)	0.392
Sikeres DEB felfújás, n (%)	80 (97.6)	46 (97.9)	34 (97.1)	0.832
Postdilatáció DEB után, n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	0.097
Bailout stent implantáció, n (%)	3 (3.7)	3 (6.4)	0 (0.0)	0.128
- Koronária disszekció, n (%)	2 (2.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0.217
- Akut recoil (stenózis≥50%),n	1 (1.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0.385
Angiográfias siker, n (%)	77 (93.9)	44 (93.6)	33 (94.3)	0.900

IVUS: éren belüli ultrahang; DEB: gyógyszerkibocsátó ballon

Az utánkövetés hossza 28,0 (25,0-30,3) hónap volt. A MACE ráta 19,5% volt 12 hónapnál és 37% 28 hónapnál. A teljes halálozás 6,1%, és 12,3%, a miokardiális infarktus ráta 2,5% és 9,0%, a TLR ráta 12,7% és 24,5% volt 12 hónapnál, illetve 28 hónapnál. Két definitív stent trombózis fordult elő: az egyik egy BMS resztenózis DEB tágítását követően 24 órán belül egy disszekció talaján, a másik egy nagyon késői stent trombózis egy bifurkációba implantált BMS-en belül. Egy valószínű stent trombózist

regisztráltunk a DES-ISR csoportban: két nappal a beavatkozást követően hirtelen halál következett be. A klinikai végpontok eredményei a 11. táblázatban találhatóak. A klinikai végpontok tekintetében nem volt különbség a gyógyszerkibocsátó ballonok között: TLR ($p=0,467$), MACE ($p=0,633$). (12. táblázat)

11. táblázat – Klinikai utánkövetés eredményei 12 és 28 hónapnál

	Összes beteg	BMS-ISR (n=47)	DES-ISR (n=35)	BMS-ISR (n=47)	DES-ISR (n=35)	p
	28 hónap	12 hónap	12 hónap	28 hónap	28 hónap	
Teljes halálozás	10 (12.3)	4 (8.5)	1 (2.9)	6 (12.9)	4 (11.4)	0.828
ST	3 (3.8)	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (4.5)	1 (2.9)	0.724
AMI	6 (9.0)	2 (4.4)	0 (0.0)	4 (9.5)	2 (8.8)	0.620
TLR	18 (24.5)	6 (13.3)	4 (11.8)	9 (21.1)	9 (29.0)	0.687
MACE	29 (37.0)	11 (23.4)	5 (14.3)	16 (34.7)	13 (40.8)	0.994
Angiográfias utánkövetés	42 (51.2)	14 (29.8)	14 (40.0)	24 (51.1)	18 (51.4)	0.211

Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve.

ST: (biztos és valószínű) stent trombózis az Academic Research Consortium definíciója alapján), AMI: akut miokardiális infarktus, TLR: kezelt lézió iszkémia vezérelte revaszkularizációja, MACE: jelentős nemkívánatos kardiális esemény

12. táblázat – Klinikai utánkövetés eredményei a gyógyszerkibocsátó ballon típusa szerint

	Összes beteg	Dior (n=15)	SeQuent Please (n=7)	Pantera Lux (n=60)	p
Teljes halálozás	10 (12.3)	2 (13.3)	1 (14.3)	7 (11.8)	0.971
ST	3 (3.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (3.5)	0.687
AMI	6 (9.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	5 (11.0)	0.715
TLR	18 (24.5)	2 (14.4)	2 (28.6)	14 (26.1)	0.710
MACE	29 (37.0)	4 (26.7)	2 (28.6)	23 (40.9)	0.716
Angiográfias utánkövetés	42 (51.2)	6 (40.0)	5 (71.4)	31 (51.7)	0.008

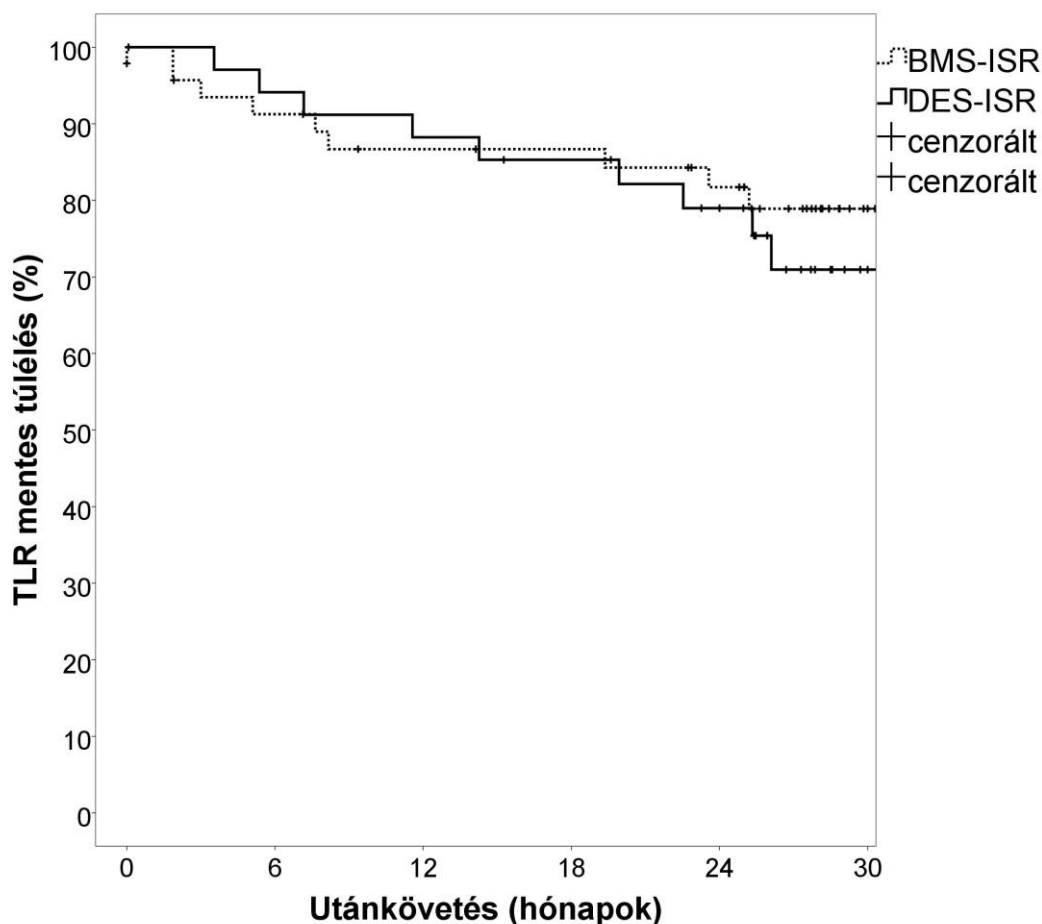
Az adatok n (%) formában vannak feltüntetve.

ST: (biztos és valószínű) stent trombózis az Academic Research Consortium definíciója alapján), AMI: akut miokardiális infarktus, TLR: kezelt lézió iszkémia vezérelte revaszkularizációja, MACE: jelentős nemkívánatos kardiális esemény

4.4.1 BMS és DES resztenózis kezelése gyógyszerkibocsátó ballonnal

Jól ismert, hogy a DES resztenózis különbözik a BMS resztenózistól a mechanizmusát, angiográfias mintázatát és megjelenését tekintve. A betegek jellemzői a két csoportban kissé eltérőek voltak: az anamnézisben szereplő ACBG gyakoribb (25,7% vs. 6,4%, $p=0,015$), a korábban beültetett stentek hosszúsága kissé magasabb volt ($29,9\pm 19,4$ mm vs. $23,1\pm 10,5$ mm, $p=0,069$) a DES csoportban, míg okkluzív resztenózis nem volt (0,0% vs. 10,6%, $p=0,047$) a BMS csoporttal szemben.

A DES és BMS resztenózisok DEB kezelése után nem találtunk különbséget a klinikai végpontok tekintetében. A TLR mentes és MACE mentes túlélés görbéi az 10. és 11. ábrán találhatóak. Egy év után magasabb arányban következett be TLR és MACE a DES-ISR csoportban.

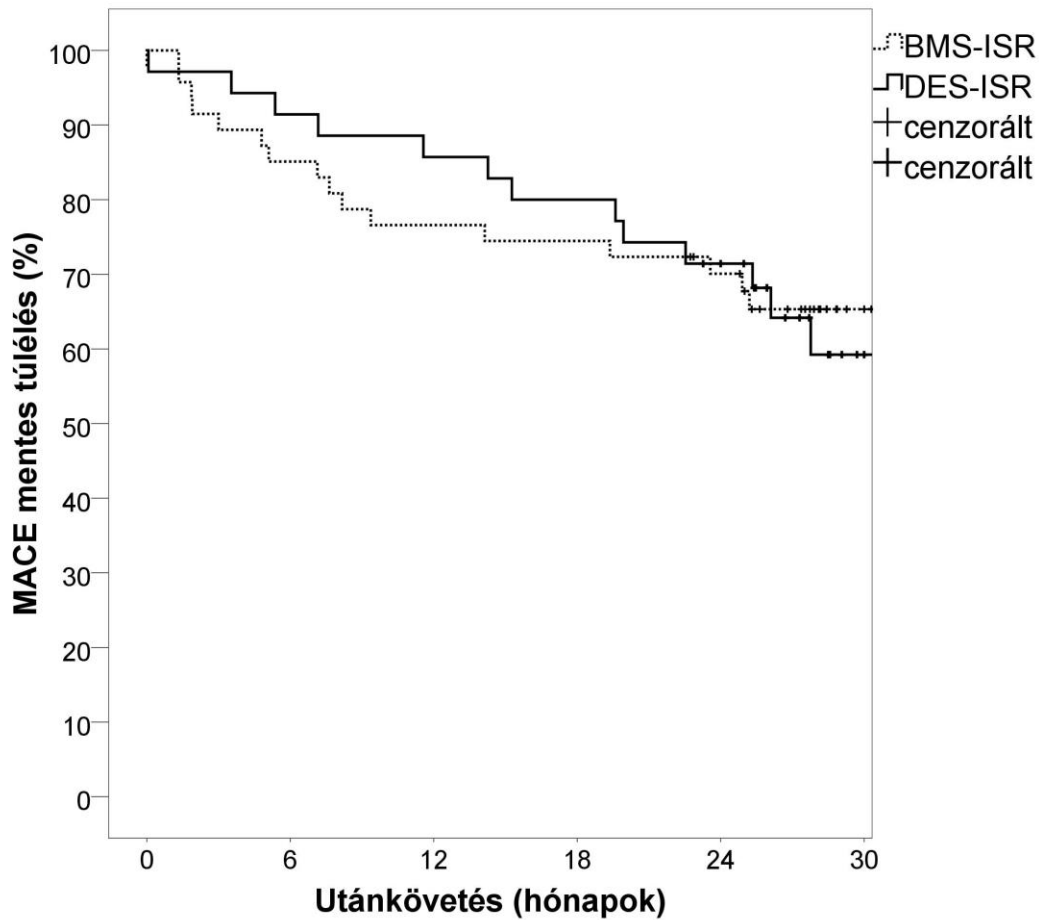


10. ábra

TLR mentes túlélési görbe a BMS-ISR és a DES-ISR csoportban

A TLR 21,1% vs. 29,0% volt 28 hónapnál a BMS-ISR vs. DES-ISR csoportban.

(Log-rank $p=0,687$).



11. ábra

A BMS-ISR vs. DES-ISR csoport MACE mentes túlélési görbéje

A MACE ráta 34.7% vs. 40.8% volt 28 hónapos utánkövetés végén a BMS-ISR vs. DES-ISR csoportban (Log-rank $p=0.994$).

A MACE és a TLR független prediktorai

A 28 hónapos utánkövetés alatt két független prediktort találtunk Cox regressziós analízissel a MACE és a TLR tekintetében. A diffúz vagy okkluzív típusú resztenózis a TLR független prediktora: relatív hazard 2,070 (95% CI 1,047-4,093), $p=0,036$. Ezen resztenózis típus a MACE független prediktora is: relatív hazard 2,056 (95% CI 1,101-3,838); $p=0,024$. A második független prediktor a veseelégtelenség, melynek relatív hazardja TLR esetén 9.618 (95% CI 1.710-54.094); $p=0.010$, MACE esetén 7.810 (95% CI 2.691-22.667); $p<0.001$.

5 Megbeszélés

A dolgozatban ismertetett klinikai vizsgálatokkal az intervenciós kardiológia mérföldköveit jelentő eszközökről igyekeztem eredményeket adni. A Klinikán létrehozott regiszterek segítségével a magyar betegeken végzett modern intervenciós kezelések eredményeit tekinthetjük át a nemzetközi vizsgálatok fényében.

A XXI. század elején a kardiovaszkuláris betegségek incidenciája és prevalenciája igen magas az iparilag fejlett országokban. Különösen igaz ez a közép- és kelet-európai régióra, így hazánkra is, ahol a fejlettebb nyugati társadalmakban már jól érezhető primer prevenció eredmények még nem érvényesülnek. A magas morbiditási és mortalitási mutatók mellett azonban a kardiológia, azon belül is az invazív kardiológia jelentős fejlődésen ment keresztül, és népegészségügyi szinten is érezhető eredményeket ért el. Ezen eredmények különösen az akut miokardiális infarktus országosan megszervezett kezelésének köszönhetőek.

Az elmúlt két évtizedben az invazív kardiológiai módszerekkel exponenciálisan növekvő számú beteget kezeltek világszerte. A BMS érában tapasztalt közel 20%-os resztenózis ráta mellett a betegek körülbelül 15%-a ismételt revaszkularizációt igényelt a BMS implantációt követő, stent strutok okozta neointimális hiperplázia következtében. Ez a magas arány jelentősen korlátozta a PCI hatékonyságát és indikációs körét. A diabetes mellitusban és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek, továbbá a főtörzs stenózissal, bifurkációs stenózissal bíró, vagy a több ér betegek inkább bypass műtétre kerültek a hosszú távú eredményesség érdekében.

Ezt a neointimális hiperpláziát tudja hatékonyan gátolni a DES antiproliferatív gyógyszerbevonata. Ezen gyógyszerhatás, illetve a gyógyszert hordozó, nem lebomló polimer azonban az endotelizációt is gátolja, mely a ST rizikóját növeli hosszútávon. A DES resztenózis mára már nem ritka jelenség, mivel a DES sikere nyomán a komplexebb léziók kezelése is egyre inkább az intervencionális kardiológia felé tolódott. A DES biztonságosságának kivizsgálására és resztenózis csökkentő hatásának igazolására számos klinikai vizsgálat, és ezek metaanalízise továbbá hatalmas betegszámú regiszterek születtek.

5.1 Az első generációs DES a BMS eredményeivel szemben

Az első generációs DES-ek egy fém platformra, egy jól bevált BMS-re nem lebomló polimer segítségével felvitt antiproliferatív gyógyszer kombinációjából álltak. Az ígéretes resztenózis csökkentő hatásuk mellé azonban klinikai vizsgálatok szerint magasabb stent trombózis rizikó párosult. A BASKET LATE randomizált vizsgálat volt az első, mely felhívta a figyelmet erre a késői, döntően a clopidogrel elhagyása után halmozódó, veszélyes szövődményre (54). A ST definíciójának ARC szerinti pontosítása, a definitív és valószínű ST számba vétele fontos mérföldkő volt a precíz és összehasonlítható eredményekhez (66). Számos klinikai tanulmány, metaanalízis és regiszter követte a ST pontosabb eloszlásának és gyakoriságának meghatározása céljából. A teljes követési periódus alatt a teljes ST arány SES esetén 1,2%-1,5%, PES esetén 1,3%-1,8% volt, míg BMS implantációt követően 0,6%-1,7% között alakult. A nagyon késői ST SES mellett 0,6%-0,9%, PES mellett 0,7%-0,9%, míg BMS esetén 0%-0,6% között mozgott. A nagyon késői ST tehát ezen vizsgálatok szerint is gyakoribb volt DES-t követően BMS-hez képest. Ugyanakkor a TLR 7,8% vs 23,6% és 10,1% vs 20,0% volt ($p < 0,001$) (69,70).

Bavry és munkacsoportja által készített metaanalízis SES esetén évi 0,36%, PES esetén évi 0,59% nagyon késői ST-t talált, míg BMS-ben nem fordult elő egy éven túli ST (55).

Saját regiszterünkben nem találtunk emelkedést a teljes, 18 hónapos utánkövetés alatt a DES és BMS csoportok között a biztos és valószínű ST tekintetében: 3,0% vs 4,0% ($p = 0,206$). Nagyon késői ST viszont 0,8% fordult elő a DES csoportban, miközben nem regisztráltunk egyet sem a BMS csoportban. Az iszkémia indikálta TLR tekintetében a DES csoport lényegesen magasabb resztenózis rizikójú léziói ellenére tendenciájában alacsonyabb értéket kaptunk: 8,7% versus 11,1% 18 hónap követés alatt ($p = 0,06$).

Settler és munkatársai 38 klinikai vizsgálat metaanalízise alapján a definitív ST-ban nem találtak emelkedést a SES, illetve PES csoportban a BMS csoporthoz képest, de a nagyon késői biztos ST aránya magasabb volt mind a PES (HR: 2,11, CI 1,19–4,23; $p = 0,017$), mind a SES csoportban (1,85, 1,02–3,85; $p = 0,041$). A TLR aránya viszont mindkét DES csoportban szignifikánsan alacsonyabb maradt a BMS-hez képest. A két DES közül a SES bizonyult hatékonyabbnak a TLR tekintetében (HR: 0,7 CI 0,56–0,84; $p = 0,002$) (71). A jelenleg elérhető legnagyobb stent regiszter a csak 48000 beteg utánkövetési adatait tartalmazó svéd SCAAR regiszter. A stent implantáció idejének

megfelelő 2003-as évet kivéve nem talált magasabb arányt a mortalitás és MI kombinált végpontjában. A resztenózis tekintetében azonban megvalósult a DES előnye. A BMS-hez képest a resztenózis relatív rizikója alacsonyabb, 0,43 (CI 0,36-0,52; $p < 0,05$) volt. A jelentős számú, igen sok beteget involváló vizsgálatok azt igazolták, hogy a döntően első generációs DES implantációját követően magasabb ST arányra kell számítani a hagyományos fém stentekhez képest, melynek aránya elérheti a 0,5%/évet. A teljes utánkövetés alatt nem, vagy csekély mértékben emelkedett meg a teljes ST ráta, és a következményes MI és halálozás. A resztenózis és az általa kiváltott TLR ugyanakkor közel felére szorítható le gyógyszerkibocsátó stent használatával. Ezen eredmények SES esetén kis mértékben kedvezőbbek PES használatához mérten. Az újabb generációs DES-ek tovább csökkentik a ST és TLR arányát.

5.2 A BMS resztenózis kezelés eredményei DES-sel

A DES regiszter másik jelentős eredménye az, hogy az első generációs DES, esetünkben a Cypher és a Taxus stentek használata a diffúz BMS resztenózis kezelésében biztonságos és hatékony. A klinikai végpontok tekintetében nem találtunk különbséget a két DES típus között. A BMS resztenózis kezelésére implantált DES hasonlóan jó eredményeket produkál, mint a magas rizikójú de novo léziók kezelését követően. A resztenózis és a de novo betegcsoport tulajdonságai jelentősen különböztek, ezért a korrekt összehasonlíthatóság érdekében meg kellett oldani ezen különbségeket. Ennek érdekében a legmegfelelőbb statisztikai módszert, a „propensity score adjustment” módszert alkalmaztam. A propensity statisztikai módszert használva, szelektált betegeken a klinikailag indikált TLR aránya nem volt szignifikánsan magasabb a resztenózis kezelésében a magas resztenózis rizikójú de novo csoporthoz képest. A klinikai TLR elfogadható 10,4%-os szinten maradt a resztenózis csoportban is a 4 éves utánkövetés alatt. A MACE arány sem volt magasabb a de novo csoporthoz képest. A ST arány mindkét csoportban 1% alatt maradt az első évben. Egy év után a resztenózis csoportban további 1,2% míg a de novo csoportban további 0,9% ST esemény következett be. Két évvel a DES beültetés után már egyik csoportban sem regisztráltunk további ST-t. A halálozási ráta alacsonyabb volt a resztenózis csoportban két év követés után, amely különbséget a de novo csoport komplexebb léziói

eredményezhettek: a főtrzs és a bifurkációs léziók aránya magasabb volt a propensity módszerrel történt betegszelekció ellenére.

Eredményeink összhangban állnak a „Tuscany Registry of Sirolimus for Unselected In-Stent Restenosis” (TRUE) regiszter eredményeivel: az egy éves TLR 4,9% a négy éves TLR 11,1% volt (118). A Sheiban és munkatársai által 2008-ban végzett prospektív vizsgálat a SES használat eredményét vizsgálta BMS resztenózis kezelésében. Harminc hónap követés alatt 16,2% TLR-t észleltek (119). Möllmann és munkatársai a német Cypher stent regiszterben az ISR kezelésére alkalmazott SES biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálták. A kontroll beteget de novo léziók miatt kezelték. Resztenózis kezelést követően a TVR aránya nem emelkedett szignifikánsan a de novo csoportban észlelt értékek fölé: 9,3% az ISR és 8,1% a de novo csoportban 6 hónapos követés alatt. A MACE ráta szintén nem különbözött: 13,8% volt a resztenózis, 14,2% volt a de novo csoportban (120). A prospektív, multicentrikus DES.DE regiszter 817 resztenózissal bíró beteg DES kezelés egy éves eredményeit mutatta be. (A használt DES körülbelül 50-50%-ban Cypher és Taxus volt.) A TVR nem volt szignifikánsan magasabb a resztenózis kezelést követően (12,7%) a de novo csoporttal (10,5%) szemben, bár a betegcsoportok közötti különbségek kiegyenlítése után a különbség szignifikánssá vált ($p=0,04$). A MACE előfordulása 8,7% vs. 8,2% volt. A DES típusa nem befolyásolta az eredményeket (121).

Korábbi klinikai vizsgálatok és regiszterek bebizonyították az első generációs DES használatának előnyét a BMS resztenózis kezelésében az intravaszkuláris brachyterápiával (VBT) és a hagyományos ballonos angioplasztikával szemben. A TAXUS V ISR randomizált vizsgálat a PES-t hozta ki győztesen a brachyterápiával szemben. A TLR arány 10,1% volt a 21,6%-kal ($p=0,003$), a MACE arány 19,7% volt a 29,5%-kal szemben ($p=0,03$) 2 év követés után (122). A „Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis (SISR) vizsgálat a SES eredményeit mutatta jobbnak a VBT eredményeihez képest. Három év alatt a SES csoportban 17,8%, a VBT csoportban 26,4%-ot ért el a TLR ($p=0,059$). A MACE nem mutatott különbséget, 23,6% volt a SES és 28,0% volt VBT kezelést követően (99). A RIBS II vizsgálat szintén a SES előnyét igazolta a ballonos tágításhoz képest TVR szempontjából: 16,1% szemben a 34,0%-kal ($p=0,01$) (44).

A második generációs DES-sel végzett BMS resztenózis kezelésről szintén elérhetőek már eredmények. Almalla és munkatársai egy éves eredményei az everolimus kibocsátó stent (EES) előnyét igazolták PES-sel szemben, a TLR 1,5% volt 11,5%-kal szemben

($p=0,0193$), a MACE 4,5% a 13,6%-kal szemben ($p=0,0663$) (123). Ezen eredmények alapján a BMS resztenózis kezelésében is kedvezőbb kimenetelt várhatunk a második generációs DES-ektől.

5.3 A szekunder DES resztenózis

Szekunder DES resztenózisról nagyon kevés adat áll rendelkezésre az irodalomban. Takasawa és munkatársai 33,3%-os szekunder TLR-t találtak az eredetileg de novo lézióba implantált DES-ekben (96). BMS resztenózisba implantált DES szekunder resztenózisáról nem ismerünk adatot. Ezért a DES ISR vagy ST miatt végzett sikeres revaszkularizáció után a betegek utánkötése folytatódott regiszterünkben. A második utánkötési periódus alatt kiújuló iszkémia esetén ismételt koronarográfia történt. Az ekkor észlelt szekunder resztenózis arány lényegesen magasabb volt a primer resztenózis arányhoz képest. A de novo csoportban 16,7%, a resztenózis csoportban csaknem elérte a 30%-ot.

A BMS használata még része a mindennapos gyakorlatnak köszönhetően a DES-t övező biztonságossági aggályoknak, különösen az akut miokardiális infarktus miatt kezelt betegek körében. A folyamatos fejlesztések ellenére a BMS resztenózis továbbra sem ritka. Számos klinikai vizsgálat és regiszter támasztja alá, hogy a BMS resztenózis legjobb perkután kezelési módszere a DES implantációja összevetve a még elérhető hagyományos ballonos angioplasztiával vagy a brachyterápiával. A DES jobb eredményei ellenére a BMS resztenózis kezelése még nem lezárt kérdés. A modernebb DES-ek mellett megjelenő DEB is ígéretes módszer lehet, de nagy betegszámú, valóban hosszú távú eredmények még váratnak magukra.

5.4 BMS és DES resztenózis kezelés DEB-bel

A resztenózis hatékony intervenciós kezelése, még a BMS resztenózis is esetén is kihívást jelent. A BMS resztenózis kezelésében használt DES a randomizált vizsgálatok szerint a ballonos angioplasztikánál és még a brachyterápiánál is jobb eredményeket nyújt, amit regiszter adatok is alátámasztottak. A BMS resztenózis DES terápiáját követően hosszútávon észlelt TLR arány 10% és 19% között változik. A relatív magas

arányú DES resztenózis miatt számos kérdés merül fel a kezelési stratégia hasznosságáról.

A DEB szintén eredményes terápiás opció BMS resztenózis kezelésében, ráadásul alkalmazásával elkerülhető még egy stent réteg implantációja a resztenózist mutató stentbe. A PACCOATH ISR II randomizált, multicentrikus vizsgálat lényegesen alacsonyabb TLR igényt igazolt kettő (6,0% vs. 37,0% és öt évnél (9,3% vs. 38,9%) DEB kezelés után a ballonos angioplasztikához képest. A PEPCAD II vizsgálatban a DEB hatékonyságát PES-hez mérték BMS resztenózis kezelésében. Habár a MACE tekintetében nem volt szignifikáns különbség, a resztenózis ráta jobb volt DEB esetén (7% vs 20%).

Ugyanakkor megfigyelések tanúsítják, hogy az a terápia, ami BMS resztenózisban sikeres volt, DES resztenózisban eltérő választ produkál. Steinberg és munkatársai által végzett vizsgálat azt igazolta, hogy a DES implantáció DES resztenózis kezelésére nem olyan hatékony, mint BMS resztenózisban. A TVR egy évnél 22,2% vs 10,3% volt. Az ISAR-DESIRE 3 vizsgálat DES resztenózis kezelésében igazolta, hogy a DEB nem kevésbé hatékony, mint a PES, és mindkettő jobb választás a hagyományos ballonos angioplasztikánál. A TLR rendre 22,1% vs. 13,5% vs. 43,5% volt. Más vizsgálatok, mint a PEPCAD-DES (TLR 15,3% vs. 36,8%) és Habara eredményei (TLR 4,3% vs. 41,7%) szintén a DEB előnyét igazolták a ballonos tágítással szemben. Mindezek ellenére csak kis betegszámon, korlátozott követési idővel végzett vizsgálatok eredményeire tudunk támaszkodni. Néhány kérdés még nyitott: mely betegeknél javasolt a DEB és mi befolyásolja a hosszú távú sikerességet?

Klinikánk DEB regisztere a BMS és DES resztenózis DEB-bel történő kezeléséről szolgáltat információkat. A regiszterben Pantera Lux, SeQuent Please és Dior ballonokat használtunk az operátor szabad választása alapján. A betegek magas resztenózis rizikóval bírtak, körükben magas volt a diabetes, a három ér betegség, illetve a diffúz, diffúz-proliferatív és okkluzív resztenózis mintázat aránya. Az első egy évben elfogadható eredményt kaptunk, a klinikai TLR 12% körül volt. A 28 hónapos követés végére azonban ez az érték közel megduplázódott. A BMS-ISR csoportban 21% volt, míg a DES-ISR csoportban csaknem elérte a 30%-ot. Ezek az eredmények már nem olyan biztatóak, és azt sugallják, hogy a TLR a DEB kezelést követően lineárisan nőhet. A különbség a DES-ISR és BMS-ISR csoportok között nem érte el a szignifikancia határát, de a két alcsoport betegszáma relatív alacsony volt. Sguelgia és munkatársai által végzett metaanalízis azt találta, hogy BMS resztenózis kezelése után 6

és 12 hónap között a TLR érdemben már nem emelkedett, de DES resztenózis kezelését követően csaknem megduplázódott (124). Ennek a késői jelenségnek az oka még nem ismert, de további hosszú távú vizsgálatokat sürget a DEB hatékonyságának megismerése céljából. A DEB kezelést követően kialakuló ST tekintetében regiszterünk alacsony betegszáma miatt érdemi következtetést nem vonhatunk le, összesen 2 definitív és egy valószínű ST esemény következett be.

Az első éves eredményeink összehasonlíthatóak a közelmúltban közölt regiszterek eredményeivel. A spanyol multicentrikus DIOR regiszter 11,9%-os TLR-t talált egy év alatt a DES és BMS resztenózis léziók kezelését követően. A TLR enyhén magasabb volt DES resztenózis kezelése után (14,8% vs. 9,2%), de nem érte el a szignifikancia szintet. A SeQuent Please World Wide regiszter aktuálisan a legnagyobb betegszámú DEB regiszter a világon, mely lényegesen nagyobb statisztikai erővel bír. A 9 hónapos utánkövetés során a DES-ISR csoportban észlelt magasabb TLR arány, már elérte a szignifikancia szintet a BMS-ISR csoporthoz képest: 9,6% vs. 3,8% ($p < 0,001$) (111). A TLR emelkedés oka a lokális antiproliferatív gyógyszer ellen kialakult rezisztencia lehet a DES csoportban, míg BMS-ISR csoportban a DEB által bejuttatott gyógyszer jó hatásfokot érhet el.

6 Következtetések

6.1 Az első generációs DES tartós kettős trombocita gátló kezelés mellett biztonságos, az összes stent trombólis aránya nem emelkedik meg jelentősen BMS kezeléshez képest. Számolni kell azonban az egy éven túli stent trombólis előfordulásával, mely fém stent esetén igen ritka jelenség. A következményes miokardiális infarktus és a teljes halálozás aránya nem magasabb a hagyományos, csupasz fém stent alkalmazása után regisztrált arányhoz képest.

6.2 Az első generációs DES biztonságos és hatékony a diffúz BMS resztenózis kezelésében. Tartós kettős trombocita gátló terápia alkalmazása esetén nem magasabb a stent trombólis aránya hosszú követés után sem, továbbá nem magasabb a miokardiális infarktus és a bármilyen okból bekövetkező halálozás aránya magas resztenózis rizikójú de novo léziók kezeléséhez képest. Az ismételt, iszkémia indikálta revaszkularizáció aránya a korábban kezelt lézióban, illetve korábban kezelt érben csak tendenciájában magasabb. Összességében a jelentős, nem kívánatos kardiális események aránya egyenlő a két csoportban.

6.3 A BMS resztenózis kezelésére implantált első generációs DES-ek resztenózisának sikeres kezelését követő szekunder resztenózisok aránya tendenciájában magasabb, mint a de novo lézió kezelését követő szekunder DES resztenózis aránya. A resztenózis csoport szekunder DES resztenózis aránya csaknem eléri a 30%-ot.

6.4 A paclitaxel kibocsátó ballon alkalmazása az első évben elfogadható eredményeket ad mind BMS, mind DES resztenózis kezelésében, az ismételt revaszkularizációs igény a kezelt lézióban 11,8-13,3% között van a DEB típusától függetlenül. Azonban a 28 hónapos követési adatok a TLR egy év után is folyamatos, lineáris emelkedését mutatják. A BMS csoportban 21,1%-ot, a DES resztenózis csoportban 29%-t is elérik. Ezen eredmények alapján felmerül, hogy a DEB hosszú távon nem kellően hatékony az ismételt resztenózis megelőzésében. További klinikai vizsgálatok szükségesek nagyobb betegszám mellett és hosszabb követési idővel.

7 Összefoglalás

A perkután koronária intervenció a koronária betegség legnagyobb számban alkalmazott minimál-invazív terápiás módszere a XXI. század elején. A PCI eszköztára jelentős, folyamatos fejlődésen megy keresztül. A ballonos angioplasztika, mint definitív terápiás módszer kiszorult a mindennapi gyakorlatból magas resztenózis aránya miatt. A bevonat nélküli, hagyományos fém stentek vették át helyüket a 90-es években. Ezen fém stentek alkalmazása mellett bár közel felére szorult vissza a resztenózis aránya, az exponenciálisan növekvő számú beavatkozást követően a resztenózis teher folyamatosan nőtt. A resztenóziót lokálisan gátló DES kifejlesztése nagyon ígéretes technikának tűnt. Az első generációs DES-ek azonban a miokardiális infarktust okozó stent trombózis arányát megemelték az implantáció után egy évvel, különösen a kettős trombocita gátló terápia elhagyását követően. A ST tekintetében saját regiszterünk és a nagy betegszámú regiszterek nem találtak különbséget a teljes követési periódus alatt, de az egy éven túli ST valóban gyakrabban fordul elő DES-ben. Ez a tény támasztja alá a hosszabb távon szedett kettős trombocita gátló kezelés szükségességét első generációs DES esetén. A resztenózis tekintetében a DES-ek teljesítették a hozzájuk fűzött reményeket, különösen a kevésbé komplex léziók esetén. A hagyományos fém stentekhez képest saját regiszterünk is igazolta az alacsonyabb ismételt revaszkularizációs igényt a kezelt lézióban. A DES-ek elfogadhatóan alacsony revaszkularizációs igényük miatt egyre komplexebb léziókba kerültek implantációra. Így a BMS resztenózis kezelésére is alkalmazták a klinikai gyakorlatban, ahogyan saját regiszterünkben is megfigyelhető. Ezen lézió típusban azonban nem volt igazolt a hosszú távú hatékonysága. Számos randomizált vizsgálat és saját regiszterünk is kimutatta, hogy a DES biztonságosan alkalmazható a resztenózis kezelésében és a de novo léziókhoz képest nem emeli szignifikánsan a revaszkularizációs igényt. A DES-ben kialakult resztenózis perkután kezelése azonban jelentős kihívást jelent, nem ismert ideális módszer. A revaszkularizációt követő szekunder DES resztenózis magas arányban tér vissza. Az újabb, még hatékonyabb DES generációk mellett megjelentek a gyógyszerkibocsátó ballonok is, melyek középtávon jó alternatívát jelentenek a BMS és DES resztenózis kezelésében, de egyes klinikai vizsgálatok és saját DEB regiszterünk is kedvezőtlenebb hosszú távú eredményeket mutat, a revaszkularizációs igény egy év után is lineárisan nő.

Summary

Percutaneous coronary intervention has been performed in highest number of minimal invasive therapy of coronary artery disease at the beginning of 21th century. Toolbar of PCI had gone through a great, continuous development. Balloon angioplasty, as a definite therapeutic option lost ground in everyday practice due to its high restenosis rate. Uncoated, traditional bare metal stents took their place in the nineties. Though, by the use of metal stents, restenosis rate shrunk to half, the burden of restenosis still grows with the exponentially growing number of interventions. Educing DES which locally prevents restenosis seemed to be quite a promising technique. However, the first generation of DES increased the rate of stent thrombosis causing myocardial infarction beyond 1 year after implantation, especially after omitting double anti platelet therapy. Regarding ST our registry and others with large patient population has not found difference during the whole follow-up period, but ST over one year occurs more often in DES, indeed. This fact confirms the need for more prolonged administration of double antiplatelet therapy in case of first generation DES. In aspect of restenosis, DES has fulfilled expectations especially in case of less complex lesions. As our registry also confirmed the need for repeat revascularisation is definitely lower in treated lesions compared to bare metal stents. Due to their acceptable low need for revascularisation DES was started to be implanted to more complex lesions. Thus, it was also used for BMS restenosis in clinical practice, as it can be seen in our registry, as well, but in this type of lesion the long-term effectiveness was not proven. In numerous randomized trials and our registry showed that DES can be safely used in restenosis therapy and it does not raise the revascularisation need significantly compared to de novo lesions. The percutaneous management of restenosis in DES is still a great challenge; there is no ideal method yet. DES restenosis returns after revascularisation in high number of cases. Beside the latest, even more effective DES generations, the drug-eluting balloons appeared as well, which provide good alternatives in mid-term in the treatment of BMS and DES restenosis, however certain clinical studies and our DEB registry show less favourable long-term results, and the need for revascularisation grows after one year lineally.

8 Irodalomjegyzék

1. Demográfiai évkönyv. KSH, Budapest, 2012: 83-115.
2. Jozan P. (2012) [Change of the political system and epidemiologic transition in Hungary]. *Orv Hetil*, 153: 662-677.
3. Komócsi A, Ungi I, Kónyi A. Szívkatéterezés artéria radialis behatolásból. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009: 21.
4. Gruntzig A, Schneider HJ. (1977) [The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses--experiments and morphology]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 107: 1588.
5. Gruntzig A. (1978) Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1: 263.
6. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. (1979) Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 301: 61-68.
7. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM. (1984) Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *The American journal of cardiology*, 53: 77C-81C.
8. Levine S, Ewels CJ, Rosing DR, Kent KM. (1985) Coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *The American journal of cardiology*, 55: 673-676.
9. Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, Holmes DR, Jr., Dewanjee MK, Badimon L, Fuster V. (1985) Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res*, 57: 105-112.
10. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316: 701-706.
11. (1994) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 308: 81-106.

12. Antithrombotic Trialists C. (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324: 71-86.
13. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. (1992) Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*, 340: 1421-1425.
14. Committee CS. (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 348: 1329-1339.
15. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. (2006) Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European heart journal*, 27: 1166-1173.
16. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, Investigators T-T. (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357: 2001-2015.
17. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. (2009) Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 120: 2577-2585.
18. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L, inhibition PL, patient Outcomes I. (2010) Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 375: 283-293.
19. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. (2001) Effects of

- clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 345: 494-502.
20. Mehta SR, Yusuf S, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Study I. (2000) The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *European heart journal*, 21: 2033-2041.
 21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial I. (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 358: 527-533.
 22. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331: 489-495.
 23. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. (1998) Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*, 352: 673-681.
 24. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. (1997) A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med*, 336: 817-822.
 25. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Disco CM, Morel MA. (2001) Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 37: 1598-1603.
 26. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Ghini AS, Altamura L, Ando G, Crea F, Gioffre PA, Chiariello L. (2004) A comparison of coronary artery
-

- stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery: five year clinical follow up. *Heart (British Cardiac Society)*, 90: 672-675.
27. Malenka DJ, Kaplan AV, Lucas FL, Sharp SM, Skinner JS. (2008) Outcomes following coronary stenting in the era of bare-metal vs the era of drug-eluting stents. *JAMA*, 299: 2868-2876.
 28. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. (2004) Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 116: 253-262.
 29. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS, Investigators D-. (2003) A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349: 733-742.
 30. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P, Investigators PSG. (2003) Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *European heart journal*, 24: 94-104.
 31. Virmani R, Farb A. (1999) Pathology of in-stent restenosis. *Current opinion in lipidology*, 10: 499-506.
 32. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *American heart journal*, 151: 1260-1264.
 33. Hoffmann R, Mintz GS. (2000) Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *European heart journal*, 21: 1739-1749.
 34. Acharya G, Park K. (2006) Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced drug delivery reviews*, 58: 387-401.
 35. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, Ravel Study Group. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346: 1773-1780.

36. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, Constantini CR, Guermontprez JL, Eltchaninoff H, Blanchard D, Bartorelli A, Laarman GJ, Perin M, Sousa JE, Schuler G, Molnar F, Guagliumi G, Colombo A, Ban Hayashi E, Wulfert E. (2005) Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*, 111: 1040-1044.
37. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, Investigators S. (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349: 1315-1323.
38. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, Investigators ES. (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 362: 1093-1099.
39. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, Investigators T-I. (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 350: 221-231.
40. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME, Investigators TV. (2005) Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294: 1215-1223.
41. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, Investigators S. (2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 360: 961-972.
42. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A. (2011) Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *European heart journal*, 32: 2125-2134.

43. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A. (2005) Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *Jama*, 293: 165-171.
44. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, Angel J, Iniguez A, Moris C, Cequier A, Sabate M, Escaned J, Jimenez-Quevedo P, Banuelos C, Suarez A, Macaya C. (2008) Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52: 1621-1627.
45. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C, Investigators T. (2006) Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 355: 1093-1104.
46. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, Kiemeneij F, Laarman GJ, Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional S, in Myocardial Infarction with STSEi. (2008) Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*, 4: 64-70.
47. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Mockel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R, Investigators H-AT. (2009) Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 360: 1946-1959.
48. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D.

- (2010) Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*, 31: 2501-2555.
49. Baz JA, Pinar E, Albarran A, Mauri J. (2008) Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 17th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2007). *Rev Esp Cardiol*, 61: 1298-1314.
50. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, Moussa I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Reyes A, Kreps E, Collins M, Colombo A, Stone GW, Teirstein PS, Leon MB, Moses JW. (2004) Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation*, 109: 1085-1088.
51. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, Airolidi F, Chieffo A, Sangiorgi GM, Montorfano M, Michev I, Carlino M, Bonizzoni E, Colombo A. (2006) Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, 47: 2399-2404.
52. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cruz A, Garcia J, Jimenez-Quevedo P, Escaned J, Hernandez R. (2009) Treatment of patients with in-stent restenosis. *EuroIntervention*, 5 Suppl D: D70-78.
53. Steinberg DH, Gaglia MA, Jr., Pinto Slottow TL, Roy P, Bonello L, De Labriolle A, Lemesle G, Torguson R, Kineshige K, Xue Z, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. (2009) Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *The American journal of cardiology*, 103: 491-495.
54. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. (2007) Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 115: 1440-1455; discussion 1455.
55. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. (2006) Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*, 119: 1056-1061.
56. Becker D, Maurovich-Horvat P, Barczi G, Szabo G, Fulop G, Nagy A, Molnar L, Apor A, Belicza E, Merkely B. (2009) Life after coronary stent thrombosis. *Med Sci Monit*, 15: CR236-241.
-

57. Parry TJ, Brosius R, Thyagarajan R, Carter D, Argentieri D, Falotico R, Siekierka J. (2005) Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol*, 524: 19-29.
58. Butzal M, Loges S, Schweizer M, Fischer U, Gehling UM, Hossfeld DK, Fiedler W. (2004) Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Exp Cell Res*, 300: 65-71.
59. Feres F, Costa JR, Jr., Abizaid A. (2006) Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 68: 83-88.
60. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa Jde R, Feres F, Mattos LA, Staico R, Abizaid AA, Tanajura LF, Chaves A, Centemero M, Sousa AG, Sousa JE. (2007) Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *European heart journal*, 28: 1304-1309.
61. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S. (2007) Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 115: 2426-2434.
62. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R. (2007) Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 115: 1051-1058.
63. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. (2004) Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 364: 1519-1521.
64. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P, American Heart A, American College of C, Society for Cardiovascular A, Interventions, American College of S, American Dental A, American College of P. (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*, 115: 813-818.
65. Merkely B, Toth-Zsomboki E, Becker D, Beres BJ, Szabo G, Vargova K, Fulop G, Kerecsen G, Preda I, Spaulding C, Kiss RG. (2009) Very late drug-eluting

- stent thrombosis after nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment despite dual antiplatelet therapy. *Can J Cardiol*, 25: 229-232.
66. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115: 2344-2351.
67. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. (2007) Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 356: 1030-1039.
68. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. (2007) A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 356: 989-997.
69. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 356: 1020-1029.
70. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 356: 998-1008.
71. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 370: 937-948.
72. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L, Group SS. (2007) Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 356: 1009-1019.
73. James SK, Stenestrand U, Lindback J, Carlsson J, Schersten F, Nilsson T, Wallentin L, Lagerqvist B, Group SS. (2009) Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 360: 1933-1945.

74. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. (2007) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 297: 159-168.
75. Abizaid A, Costa JR, Jr. (2010) New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv*, 3: 384-393.
76. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE, Investigators EI. (2007) Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II Trial. *Minerva Cardioangiol*, 55: 1-18.
77. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, investigators RAC. (2011) Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*, 377: 1241-1247.
78. Sheiban I, Villata G, Bollati M, Sillano D, Lotrionte M, Biondi-Zoccai G. (2008) Next-generation drug-eluting stents in coronary artery disease: focus on everolimus-eluting stent (Xience V). *Vascular health and risk management*, 4: 31-38.
79. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrie D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K, Daemen J. (2006) A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*, 2: 286-294.
80. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ, Investigators SI. (2008) Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*, 299: 1903-1913.
81. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. (2006) Coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 354: 483-495.

82. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. (2007) First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv*, 69: 128-131.
83. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. (2008) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*, 371: 899-907.
84. Ruzsa Z, van der Linden M, Van Mieghem NM, Regar E, Ligthart JM, Serruys P, van Geuns RJ. (2013) Culotte stenting with bioabsorbable everolimus-eluting stents. *International journal of cardiology*.
85. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzoni E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E. (2007) Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, 116: 745-754.
86. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. (2009) Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation*, 119: 1634-1642.
87. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Bruskina O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. (2009) Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *European heart journal*, 30: 2714-2721.
88. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R, Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study I. (2012) Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 125: 2015-2026.
89. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. (2012) Six-month versus 12-month dual antiplatelet

- therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 125: 505-513.
90. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. (2013) Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*.
 91. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, Cremonesi A, Percoco G, Varani E, Magnavacchi P, Guastaroba P, Grilli R, Maresta A. (2007) Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*, 115: 3181-3188.
 92. Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G, Babic R, Biondi-Zoccai GG, Godino C, Morici N, Airolidi F, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Bonizzoni E, Colombo A. (2006) Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: Insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *European heart journal*, 27: 2330-2337.
 93. Park CB, Hong MK, Kim YH, Park DW, Han KH, Lee CW, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. (2007) Comparison of angiographic patterns of in-stent restenosis between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent. *International journal of cardiology*, 120: 387-390.
 94. Cosgrave J, Corbett SJ, Melzi G, Babic R, Biondi-Zoccai GG, Airolidi F, Chieffo A, Sangiorgi GM, Montorfano M, Michev I, Carlino M, Colombo A. (2007) Late restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *The American journal of cardiology*, 100: 41-44.
 95. Byrne RA, Joner M, Tada T, Kastrati A. (2012) Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiol*, 60: 473-489.
 96. Takasawa Y, Iijima R, Shiba M, Nakamura M, Sugi K. (2010) Predictor of subsequent target lesion revascularization in patients with drug-eluting stent

- restenosis undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*, 55: 391-396.
97. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, Turco MA, Kereiakes DJ, Kelley L, Popma JJ, Russell ME. (2006) Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *Jama*, 295: 1253-1263.
 98. Holmes DR, Jr., Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald PJ, Wang H, Caramanica E, Cohen SA. (2006) Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *Jama*, 295: 1264-1273.
 99. Holmes DR, Jr., Teirstein PS, Satler L, Sketch MH, Jr., Popma JJ, Mauri L, Wang HP, Schleckser PA, Cohen SA. (2008) 3-year follow-up of the SISR (Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 1: 439-448.
 100. Bonello L, Kaneshige K, De Labriolle A, Roy P, Lemesle G, Torguson R, Satler LF, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. (2008) Vascular brachytherapy for patients with drug-eluting stent restenosis. *Journal of interventional cardiology*, 21: 528-534.
 101. Ajani AE, Yan BP, Clark DJ, Eccleston D, Walton A, Lew R, Meehan A, Brennan A, Reid C, Duffy SJ. (2007) Contemporary treatment of in-stent restenosis and the incidence of recurrent in-stent restenosis in the era of drug-eluting stents. *Heart, lung & circulation*, 16: 269-273.
 102. Garg S, Smith K, Torguson R, Okabe T, Slottow TL, Steinberg DH, Roy P, Xue Z, Gevorkian N, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Waksman R. (2007) Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*, 70: 9-14.
 103. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Piniack S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schomig A, Kastrati A. (2010) Randomized trial of paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55: 2710-2716.
 104. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniack S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL,

- Massberg S, Kastrati A, investigators I-D. (2013) Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*, 381: 461-467.
105. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. (2008) Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 97: 773-781.
106. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Bohm M, Cremers B. (2012) Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*, 5: 323-330.
107. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M. (2011) Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 4: 149-154.
108. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. (2009) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*, 119: 2986-2994.
109. Merkely B, Jambrik Z. (2010) [Drug-eluting balloon in the treatment of a recurrent in-stent restenosis of drug-eluting stent]. *Orv Hetil*, 151: 1509-1514.
110. Vaquerizo B, Serra A, Miranda-Guardiola F, Martinez V, Antoni Gomez-Hospital J, Iniguez A, Fernandez E, Ramon Rumoroso J, Bosa F, Otaegui I. (2011) One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry. *Journal of interventional cardiology*, 24: 518-528.
111. Wohrle J, Zadura M, Mobius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, Barragan P, Simon JP, Cassel G, Scheller B. (2012) SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon

- angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60: 1733-1738.
112. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wöhrle J. (2012) A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59: 1377-1382.
113. Fischer D, Scheller B, Schafer A, Klein G, Bohm M, Clever Y, Cremers B. (2012) Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention*, 8: 450-455.
114. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, Wildbergh T, Politi L, Doevendans PA, Sangiorgi GM, Stella PR. (2012) First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*, 59: 2327-2337.
115. Alfonso F, Cardenas A, Cuevas C, Perez-Vizcayno MJ. (2013) Paclitaxel-eluting balloons for small-vessel disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 61: 1831-1832.
116. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA. (2008) Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 71: 629-635.
117. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. (1999) Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 100: 1872-1878.
118. Liistro F, Fineschi M, Grotti S, Angioli P, Carrera A, Ducci K, Gori T, Falsini G, Pierli C, Bolognese L. (2010) Long-term effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis results of the TRUE

- (Tuscany Registry of sirolimus for unselected in-stent restenosis) registry at 4 years. *Journal of the American College of Cardiology*, 55: 613-616.
119. Sheiban I, Chiribiri A, Galli S, Biondi-Zoccai G, Montorsi P, Beninati S, Fabbiochi F, Moretti C, Omede P, Trabattoni D, Lotrionte M, Trevi GP, Bartorelli AL. (2008) Sirolimus-eluting stent implantation for bare-metal in-stent restenosis: is there any evidence for a late catch-up phenomenon? *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*, 9: 783-788.
120. Mollmann H, Elsasser A, Nef H, Schneider S, Nienaber CA, Richardt G, Weber M, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Sabin G, Pfannebecker T, Senges J, Hamm CW. (2008) Treatment of in-stent restenosis with sirolimus-eluting-stents: results from the prospective German Cypher stent registry. *Clin Res Cardiol*.
121. Abdel-Wahab M, Nienaber CA, Mostafa AE, Sabin G, Tebbe U, Hochadel M, Senges J, Akin I, Kuck KH, Hamm C, Richardt G. (2011) Clinical outcome of percutaneous treatment of in-stent restenosis with drug-eluting stents: results from the first phase of the prospective multicentre German DES.DE registry. *EuroIntervention*, 7: 201-208.
122. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Kent K, McGarry T, Turco MA, Kereiakes DJ, Popma JJ, Friedman M, Koglin J, Stone GW. (2008) Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *European heart journal*, 29: 1625-1634.
123. Almalla M, Schroder JW, Pross V, Stegemann E, Marx N, Hoffmann R. (2011) Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for treatment of bare metal stent restenosis. *The American journal of cardiology*, 108: 518-522.
124. Sgueglia GA, Cortese B, Gaspardone A. (2013) Late catch-up phenomenon after drug-eluting balloon angioplasty. *International journal of cardiology*.

9 Saját publikációk jegyzéke

9.1 *Disszertációhoz kapcsolódó közlemények*

1. **Berta B**, Jambrik Z, Kohar K, Szabo Gy, Ruzsa Z, Molnar L, Barczy Gy, Geller L, Becker D, Merkely B. (2014) Efficacy of Drug-Eluting Balloon in Patients with Bare Metal or Drug-Eluting Stent Restenosis. *Hellenic J Cardiol*, 55: 369-377. **IF: 0,785**
2. **Berta B**, Ruzsa Z, Barczy Gy, Becker D, Geller L, Jambrik Z, Molnar L, Szabo Gy, Merkely B. (2013) Long-term Clinical Follow-up After Drug-eluting Stent Implantation for Bare Metal In-stent Restenosis. *J Interv Cardiol*, 26: 271-277. **IF: 1,318**
3. Ruzsa Z, Szabó Gy, Jambrik Z, **Berta B**, Molnár L, Édes I, Merkely B. (2013) Stent thrombosis due to stent fracture in heavily calcified right coronary artery. *Cor et Vasa*, 55: E147-E150.
4. **Berta B**, Jambrik Z, Merkely B. (2012) In-stent resztenózis gyógyszerkibocsátó stentben. *Cardiol Hung*, 42: 130-137.
5. Fülöp G, **Berta B**, Merkely B. (2008) A gyógyszerkibocsátó stentekkel kapcsolatos legújabb információk. *LAM*, 18: 39-42.

9.2 *Disszertációhoz kapcsolódó könyvfejezet*

1. Merkely B, Jambrik Z, **Berta B**. In-Stent Restenosis in Drug-Eluting Stents. In: Tintoiu IC, Popma JJ, Bae J-H, Rivard A, Galassi AR, Christian G (szerk.), *Coronary Stent Restenosis*. Romanian Academy Publishing House, Bukarest, 2011: 523-531.

9.3 Egyéb, a disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

1. Becker D, Móri A, Bárczi Gy, Vágó H, Szenczi O, **Berta B**, Heltai K, Zima E, Maurovich-Horvat P, Merkely B. (2014) The magnitude of percutaneous coronary intervention treatment in high and medium risk non-ST elevation acute coronary syndrome. *Cor et Vasa*, 56: e333-e336.
2. Hartyanszky I, Toth A, **Berta B**, Polos M, Veres G, Merkely B, Szabolcs Z, Pepper J. (2014) Personalized surgical repair of left ventricular aneurysm with computer-assisted ventricular engineering. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 19: 801-806. **IF: 1,109**
3. Ruzsa Z, Tóth K, **Berta B**, Koncz I, Szabó Gy, Jambrik Z, Varga I, Hüttl K, Merkely B. (2014) Allen's test in patients with peripheral artery disease. *CEJ Med*, 9: 34-39. **IF 0,209**
4. Ruzsa Z, Nemes B, Bansaghi Z, Toth K, Kuti F, Kudrnova S, **Berta B**, Hüttl K, Merkely B. (2014) Transpedal access after failed anterograde recanalization of complex below-the-knee and femoropopliteal occlusions in critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv*, 83: 997-1007. **IF: 2,396**
5. Ruzsa Z, Nemes B, Pinter L, **Berta B**, Toth K, Teleki B, Nardai S, Jambrik Z, Szabo G, Kolvenbach R, Hüttl K, Merkely B. (2014) A randomised comparison of transradial and transfemoral approach for carotid artery stenting: RADCAR (RADial access for CARotid artery stenting) study. *Eurointervention*, 10: 381-391. **IF: 3,758**
6. Katona Bálint, Bognár Eszter, **Berta Balázs**, Nagy Péter, Hirschberg Kristóf. (2013) Chemical etching of nitinol stents. *Acta Bioeng Biomech*, 15: 3-8. **IF: 0,979**
7. Lakatos K, Gábor D, Lendvai Z, **Berta B**, Molnár L, Becker D, Nagy Z, Merkely B, Skopál J. (2012) Adrenalin indukálta trombocitaaggregáció stent behelyezését követően koszorúér betegekben. *Cardiol Hung*, 42: 106-111.

8. Szabó Gy, **Berta B**, Magyarai B, Horváth I. (2010) Coroflex Please és Cypher típusú gyógyszerkibocsátó stentek beültetésének hosszú távú utánkövetése. Miben segíthetnek az új stentgenerációk? *Cardiol Hung*, 40: 110-114.
9. Hartyánszky I, Tóth A, Veres G, **Berta B**, Pólos M, Vida K, Szabolcs Z, Horkay F. (2010) Successful surgical restoration of a giant immature left ventricular aneurysm with computer assisted ventricle engineering. *IMAS*, 2: 66-69.
10. Becker D, Soós P, **Berta B**, Nagy A, Fülöp G, Szabó Gy, Bárczi Gy, Belicza É, Mártai I, Merkely B. (2009) Significance of off-hours in centralized primary percutaneous coronary intervention network. *Croat Med J*, 50: 476-482. **IF: 1,373**

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Merkely Béla tanár úrnak, hogy a Semmelweis Egyetem PhD hallgatójaként részt vehettem a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika kutatómunkájában.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani Dr. Szabó Györgynek, hogy lehetővé tette az intervenciós munkacsoportba való bekapcsolódásomat.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Ruzsa Zoltánnak és dr. Jambrik Zoltánnak, akik mindig készen álltak kérdéseim megválaszolására, és nagy türelemmel kísérték végig munkámat.

Köszönet illeti dr. Hirschberg Kristófot és dr. Szabó Gábort, hogy lehetőségem nyílt a Heidelbergi Ruprecht-Karls Egyetem kutatólaborjában patkány carotis artéria modellen stent implantációkat végezni.

Köszönet illeti lelkes TDK hallgatóimat, név szerint Páli Szabolcsnak, Hegedűs Péternek és Károlyi Mihálynak az adatfeldolgozásban nyújtott kitartó segítségüket.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani Feleségemnek és családomnak, hogy kitartottak mellettem támogató szeretetükkel.