

# A gyógyszerkibocsátó stentekkel kapcsolatos legújabb információk

Fülöp Gábor, Berta Balázs, Merkely Béla

**A** 90-es évektől fokozatosan előretörő percutan coronaria intervenció (PCI) fő problémája a relatíve gyakori érlumen-visszaszűkülés, a restenosis, amely a coronaria-angioplastica és stentimplantáció után kialakult neointima-hyperplasia és érsmazomsejt-proliferáció következtében jön létre (1). A bevonat nélküli stentek (BMS) bevezetése, az egyszerű ballondilatációhoz képest közel felére, 20-30%-ra csökkentette ennek a szövődménynek a gyakoriságát. A restenosis számos klinikai formában jelenhet meg a stabil anginától az ST-elevációs myocardialis infarctusig (2). Az ezt okozó túlzott sejtproliferáció kivédésére fejlesztették ki a gyógyszerkibocsátó stenteket (drug eluting stent – DES).

Az Amerikai Egyesült Államokban az FDA (Food and Drug Administration) gyorsított eljárással két ilyen típusú stentet engedélyezett, a Cordis sirolimus kibocsátó Cypher stentjét 2003-ban és a Boston Scientific paclitaxel leadó Taxus stentjét 2004-ben. Ezt követően ugrásszerűen megnőtt a költséges gyógyszerkibocsátó stentek felhasználása, 2004 végére a percutan coronaria intervenciók során 80%-ban ezek kerültek beültetésre az Egyesült Államokban; három év alatt világszerte több millió ilyen típusú stentet implantáltak. Az utóbbi években számos új hatóanyagú stent jelent meg, így a zotarolimusbevonatú Endeavor és az everolimusbevonatú Xience V és Promus.

A Cypher és Taxus stentek FDA általi engedélyezése randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján történt. A relatíve rövid, kilenc hónapos utánkövetés során lényegesen kevesebbszer észleltek restenosis, stentthrombosis, valamint az érintett ér működészavarát (target vessel failure – TVF), és kisebb számban volt szükség revascularisatióra, mint a hagyományos stentek esetében. Patológiai vizsgálatok azonban kimutatták, hogy a kedvező neointima-proliferációt gátló hatás mellett a gyógyszerkibocsátó stent felszínének endothelisatiója is késedelmet szenved, illetve tökéletlen,

amely a stent thrombogenesisének fokozódásával jár. Ezért felmerült, hogy hosszabb távú ellenőrzést kell végezni az esetleg kevésbé gyakran jelentkező adverz események és a hosszú távú prognózis felmérésére.

A stentek tökéletlen endothelisatiója következtében kialakuló nagyon késői, egy éven túli stentthrombosis a DES-ekre jellemző (3). (A stentthrombosis kialakulásának idejétől függően három csoportba soroljuk: *korai* – 30 napon belül kialakuló; *késői* – egy éven belül bekövetkező; *nagyon késői* – egy éven túl jelentkező.)

Az elégtelen endothelialisatio szempontjából kiemelt területek a DES-ek egymást átfedő „overlapping” zónái. Magyarországon az alacsony, 20% alatti DES-penetráció miatt ez ritkán fordul elő. Ismert, thrombosis kiváltó ok az acetilszalicilsavval kompetícióba lépő nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) használata (4). Hatásos thrombocytáaggregáció-gátló (TAGG) kezelés mellett azonban a stentthrombosis kumulatív incidenciája nem gyakoribb a gyógyszeres stentek esetén sem. Ennek feltétele a megfelelő tájékoztatáson alapuló jó betegcompliance. A kezelőorvos feladata, hogy azoknak a betegnek, akiknél coronariaintervenciót, különösen gyógyszerkibocsátó stent beültetést végeztek, biztosítsa az acetilszalicilsav és clopidrogel kombinációjának hozzáférhetőségét és folyamatos szedését.

## Vitaindító közlemény

A BASKET-LATE vizsgálat 2006 márciusában azzal az eredménnyel zárult, hogy a nem fatális myocardialis infarctus, cardialis mortalitás és az angiográfiával igazolt stentthrombosis előfordulási aránya 7–18 hónappal a gyógyszerkibocsátó stentek beültetése után (a

A gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazása mellett csökken az ismételt revascularisatiók száma.

dr. Fülöp Gábor (levelező szerző/correspondent), dr. Berta Balázs, dr. Merkely Béla:  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Tanszék,  
Cardiovascularis Centrum/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,  
Cardiovascular Center;  
H-1122 Budapest, Városmajor utca 68. E-mail: meditraining@meditraining.hu

clopidogrelkezelést hat hónappal az intervenciót követően leállították) magasabb, mint hagyományos stentek esetében (5).

**A legkedvezőbb klinikai eredmények a megfelelő indikáció alapján beültetett, tökéletesen deponált DES és a 12 hónapon túl is adott thrombocytaaggregáció-gátló kezelés mellett érhetők el.**

Randomizált vizsgálatok metaanalíziseiben ugyanakkor nem tudtak rizikófokozódást igazolni egy évvel a beültetés után sem a gyógyszerkibocsátó, sem a hagyományos stentek esetében (6–8). A stentthrombosis definíciója azonban nem volt egységes ezekben a vizsgálatokban, illetve nem volt elég statisztikai erejük az alacsony frekvenciájú események felmérésére. Ezenkívül nem vették figyelembe a beültetett stentet esetleg érintő reintervenció – amely bare metal stent esetén szignifikánsan gyakoribb – után bekövetkező végpontokat, így a stentthrombosis sem (9). A további obszervációs vizsgálatok elsősorban a nagyon késői stentthrombosis gyakoribbá válását igazolták (10–12).

Felmerült a kérdés, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek beültetését követően a kisebb revascularisatiós arányért cseré-

be nem kell-e nagyobb, hosszú távú kockázattal – gyakoribb nagyon késői stentthrombosis – fizetni (13).

## A legújabb eredmények

### Randomizált vizsgálatok

A közelmúltban több közlemény jelent meg, amelyekben összegzik a korábbi, nagy esetszámú és hosszú távú követéses vizsgálatok eredményeit, illetve értékelik a hagyományos, valamint a gyógyszerkibocsátó stentek hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó tapasztalatokat.

*Kastrati* és munkatársai 14 randomizált vizsgálat eredményét összegezték, amelyekben közel 5000 olyan beteget követtek átlagosan 12–59 hónapig, akiknél sirolimuskibocsátó, illetve hagyományos stentek beültetése történt (14). Az összehalálozás, illetve a halálozás és a myocardialis infarctus kombinált végpontja tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A reintervenció aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a sirolimusbevonatú stentet kapott betegeknél, míg a stentthrombosis aránya nem különbözött szignifikánsan a két csoport között, csupán tendenciájában volt magasabb a sirolimusbevonatú stentek esetében egy év eltelté után. A kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezelés a vizsgálati protokoll szerint egy évig tartott.

*Spaulding* és munkatársai négy randomizált vizsgálat adatait elemezték, amelyeket sirolimuskibocsátó, illetve hagyományos stenteket kapó 1748 beteg négyéves követése során gyűjtöttek (15). Nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között a mortalitást, myocardialis infarctust és stentthrombosis vizsgálat. Ugyanakkor a diabeteses betegek alcsoportjában

(n=428) jelentősen magasabb volt a túlélési arány a hagyományos stentet kapók között a sirolimusbevonatú stentet kapókkal szemben (95,6% vs. 87,8%). A fokozott mortalitás mögött cardiovascularis és nem cardiovascularis ok egyaránt meghúzódhatott, de a kis esetszám miatt nem lehetett egyértelmű következtetést levonni. A vizsgálatokban két-három hónapos clopidogrelkezelés volt a követelmény, de az aktuális kezeléstről nincs információ.

*Mauri* és munkatársai összesen 4500 beteg randomizált klinikai vizsgálatainak analízisét végezték el. A gyógyszerkibocsátó (S-DES és P-DES), illetve a hagyományos stenteket kapott betegeket négy évig követték, és figyelték a stentthrombosis kialakulásának gyakoriságát a két csoportban (16). Eredményeik szerint nem volt jelentős különbség a gyógyszerkibocsátó és a hagyományos stentek beültetése után a stentthrombosis incidenciájára vonatkoztatva. Az egy–négy éves időszakban a definitív és valószínű stentthrombosisok aránya 0,9% vs. 0,4% volt az S-DES vs. BMS, illetve 0,9% vs. 0,6% a P-DES vs. BMS-t kapott betegek között. Megjegyzik azonban, hogy nagyobb betegszámú és hosszabb vizsgálatokra van szükség, hogy a relatíve kis számban előforduló, de ugyanakkor komoly klinikai következményekkel járó stentthrombosis mortalitásra kifejtett hatását tisztázhassuk.

*Stone* és munkatársai négy, kettős vak vizsgálat adatait elemezték, amelyekbe 1748 S-DES, illetve hagyományos, valamint 3513 P-DES vs. hagyományos stentet kapott beteget vontak be (17). A gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt csoportjaiban egy év után nagyobb arányban fordult elő stentthrombosis (S-DES 5 vs. BMS 0, P-DES 9 vs. BMS 2), de a stentthrombosisok száma összességében nem emelkedett. A gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt esetében jelentősen kevesebbszer volt szükség revascularisatio végzésére, a mortalitás, illetve a myocardialis infarctus tekintetében pedig nem volt különbség a csoportok között (DES vs. BMS).

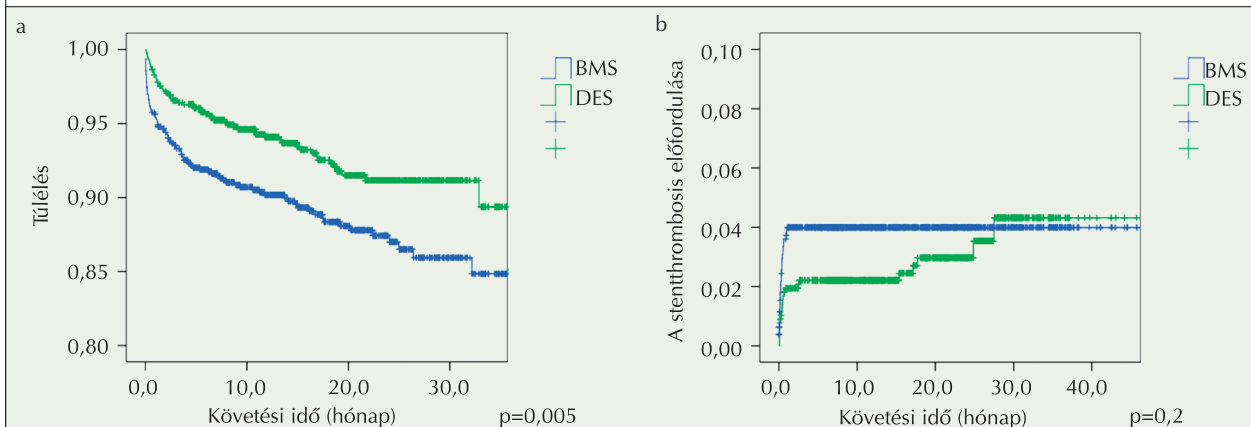
A fenti vizsgálatok adatainak értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a klinikai vizsgálatok nem feltétlenül tükrözik a valós életet, amikor a gyógyszerkibocsátó stentek nem csak „on-label” indikációval (natív, diszkrét laesiók) kerülnek beültetésre, hanem „off-label” indikációkban is, mint például vénás bypassgraftokba, bifurcatiós laesiókba és krónikus totális occlusiókba.

Úgy tűnik, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek on-label indikációval történő beültetése esetén az ismételt revascularisatiók aránya tartósan, hosszú távon csökken anélkül, hogy a mortalitás és a myocardialis infarctus aránya növekedne. Habár a stentthrombosis kumulatív incidenciája négyéves követés során nem különbözik a hagyományos és a gyógyszerkibocsátó stentek beültetése után, ez utóbbiak esetében a nagyon késői (>1 év) stentthrombosis gyakrabban fordul elő.

Az eddig végzett egyik legnagyobb metaanalízist a 2007-es EuroPCR konferencián mutatták be (18). A 38 vizsgálatot magába foglaló, több mint 18 000 beteg adatait tartalmazó Windecker-vizsgálatban a hagyományos és a sirolimust, illetve paclitaxelt kibocsátó stenteket hasonlították össze. A kemény végpontokat tekintve –

## 1. ÁBRA

Saját adatainkban a túlélés alakulása a) stentthrombosisok száma b) DES vs. BMS alkalmazása esetén



BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent

összesített halálozás és cardialis halálozás – nem volt különbség a három csoport között a vizsgálat négy éve alatt. Ez igaz volt a diabéteses és nem diabéteses betegek külön értékelésénél is. A szívinfarktus előfordulását tekintve azonban a sirolimust leadó stentek szignifikánsan jobban szerepeltek a bare metal stentekhez képest. A vizsgálat másik szignifikáns eredménye az volt, hogy a paclitaxelt kibocsátó stentek beültetése után több stentthrombosis fordult elő, mint a hagyományos és a sirolimust leadó stentek esetében. A korábbi vizsgálatokkal egyezően a stentelt coronariát érintő revascularisatio gyakorisága a hagyományos stentek alkalmazása mellett négy év alatt közel 20% volt, több mint kétszerese a drug eluting stenteknél észleltnek. A két gyógyszeres stent között is ki lehetett mutatni – ugyan kisebb, de – szignifikáns különbséget a sirolimust tartalmazó stent javára.

## Regiszterek

Laquerquist és munkatársai közel 20 000 beteg adatait elemezték, akiket gyógyszerkibocsátó és hagyományos stenttel kezeltek (19). A halálozás és myocardialis infarctus kombinált végpontját tekintve a hároméves követés alatt nem volt különbség a két csoport között. Hat hónap után azonban a gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt betegek körében az események aránya jelentősen megnőtt: 12,7 esemény/1000 kezelt beteg/évre. A clopidogrelkezelés a vizsgált centrumokban általában hat hónapig tartott.

A Duke adatbázisban szereplő közel 5000 betegnél a kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelés hosszú távú, 24 hónapos hatását vizsgálták (20). A hat, illetve 12 hónapnál még eseménymentes betegeket négy csoportba osztották a beültetett stent típusa szerint (DES-BMS), illetve a clopidogrelt továbbra is szedők és már nem szedők csoportjára. A legjobb eredménye-

ket mind a mortalitás, mind a myocardialis infarctus tekintetében a clopidogrelt szedő és DES-stentet kapott betegek esetében kapták. A clopidogrel elhagyása azonban csak a DES-t kapott betegek csoportjában járt szignifikáns romlással a két éves periódus végén.

Ezek az eredmények mind azt sugallják, hogy a thrombocytáaggregáció-gátlás kiemelt fontosságú, és a vérzés szempontjából kis rizikójú betegeknél indokolt hat hónapon túli adása. Ez a legújabb amerikai ajánlásban meg is jelent, 12 hónap a javasolt kezelési idő (21). A további vizsgálatok eredményétől függően ennek további kiterjesztése várható.

## Saját adataink

A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Tanszék Cardiovascularis Centrumában a Városmajor adatbank létrehozásával célunk a hazai centrum valamennyi, DES-t kapott betegének hosszú távú követése. A centrumban életfogytig tartó clopidogrelszedés mellett vizsgáltuk válogatás nélkül az összes DES-beültetés kimenetelét (1. ábra). A betegek között nagy számban szerepeltek akut coronariaszindrómás betegek (STEMI 22,8%, NSTEMI 6,7%). A bare metal stenttel összehasonlítva a DES-csoportban a mortalitás szignifikánsan kisebbnek bizonyult a 16,9±9,7 hónapos követés alatt (10% vs. 15%, p=0,005), a stentthrombosis gyakoriságában pedig nem volt különbség (3,8% vs. 3,9%, p=0,2) (22).

## A jövő feladatai

A 2007 júliusában az Amerikai Kardiológiai Kollégium lapjában megjelent áttekintő cikkben a szerzők (23) összefoglalták a coronariastentelés eddig tisztázatlan kérdéseit és a jövő feladatait, így például az adverz esemé-

nyek patomechanizmusának feltárását, a thrombocytá-aggregáció-gátló kezelés optimális időtartamának meghatározását. A hosszú távú következmények felmérésére akár 5-10 évnél is hosszabb, randomizált vizsgálatok szükségesek szélesebb, a „való világot” jobban reprezentáló betegek bevonásával, a DES „off label” alkalmazásának eredményeivel. Hangsúlyozzák továbbá, hogy stabil anginában csak az optimális gyógyszeres terápia sikertelensége esetén indokolt az intervenciós kezelés.

A töretlen technikai fejlődés következtében a stentek fejlesztése is folyamatosan zajlik. A monoklonális antitesttel bevont stentek, amelyekben felgyorsul az endothelisatio folyamata, már a mai eszköztárat gazdagítják, míg a felszívódó stentek megjelenése a jövő kutatásainak sikerétől függ.

## Összegzés

Az instentrestenosis kivédésére kifejlesztett gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazása mellett jelentősen

csökken az ismételt revascularisatiók száma. Tény azonban, hogy a DES-beültetés után gyakoribb az igen késői stentthrombosis, míg a stentthrombosis, myocardialis infarctus és halálozás összességében nem fokozódik a hagyományos stentekhez viszonyítva.

A mortalitás, stentthrombosis és ismételt revascularisatio tekintetében jelenleg a legoptimálisabb klinikai eredmények a megfelelő indikáció alapján beültetett, tökéletesen deponált drug eluting stentekkel és hosszan tartó, 12 hónapon túl is adott TAGG-kezelés mellett érhetők el. Kiemelt jelentősége van az előzetes felvilágosításnak a tartós TAGG-kezelés szükségessége miatt. Rossz compliance és vérzésre hajlamosító kísérő betegség esetén bizonytalan a hosszú távú kimenetel és fennáll a DES alkalmazásának kontraindikációja.

Még további hasznos eredmények várhatók az e tudományterületen folyó kutatásoktól, amelyek révén tökéletesebb stentelési és thrombocytáaggregáció-gátló eljárásokhoz jut a klinikumban dolgozó orvos, még tovább javítva a coronariabetegek hosszú távú életminőségét és életkilátásait.

## IRODALOM

1. Keltai M. A gyógyszerkibocsátó coronariastentek alkalmazásának hatásai. *Orvosi Hetilap* 2007;148:443-50.
2. Chen M, John JM, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-64.
3. Kotani J, Awata M, Nanto S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108-11.
4. Merkely B, Toth-Zsomboki E, Becker D, Beres BJ, Szabó G, Vargova K, et al. Very late drug-eluting stent thrombosis after non-steroidal antiinflammatory drug treatment despite dual antiplatelet therapy. *The Canadian Journal of Cardiology*, accepted for publication. 2007.
5. Pfisterer M, Brunner-La R, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
6. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a metaanalysis. *Eur Heart J* 2006;27:2784-814.
7. Camenzind E. Do drug-eluting stents increase death? *European Society of Cardiology Congress News*. September 5, 2006.
8. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
9. Maisel WH. Unanswered questions – Drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:981-4.
10. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.
11. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
12. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175-81.
13. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:166-70.
14. Kastrati A, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
15. Spaulding C, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-97.
16. Mauri L, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
17. Stone GW, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
18. Stettler C, et al. Windecker analysis, EuroPCR 2007, [http://www.eurocponline.com/fo/lecture/view\\_slide.php?id=4392](http://www.eurocponline.com/fo/lecture/view_slide.php?id=4392)
19. Laquerquist B, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-19.
20. Eisentstein EL, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
21. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006;113:e166-286.
22. Merkely B, Becker D, Berta B, et al. Bare és drug-eluting stenttel kezelt betegek hosszú távú utánkövetése. *Card Hung* 2007;37:A48.
23. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. As time goes by – Current status and future directions in the controversy over stenting. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:128-37.