

# **Instent resztenózis és stent trombózis vizsgálata perkután koronária intervención átesett betegeken**

Doktori tézisek

**Dr. Berta Balázs**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Program: Szív és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma

Programvezető: Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, D.Sc.

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

## BEVEZETÉS

A kardiovaszkuláris betegségek jelentik a vezető halálokokat a fejlett országokban, de a fejlődő régiókban is rohamosan nő előfordulásuk. Sajnálatosan hazánk a közép-európai régió országaival együtt kimagaslóan magas prevalenciával és incidenciával rendelkezik.

A kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusában az ateroszklerózis kulcsszereplő, melynek kezelésében a gyógyszeres terápia mellett a koronária betegség sebészi és minimál invazív revaszkularizációja különösen nagy fejlődést mutatott az utóbbi évtizedekben, jelentősen csökkentve ezen betegségek morbiditását és mortalitását.

A kardiológia eszköztárát gazdagító első coronaria intervenciót Andreas Grünzig hajtotta végre 1977-ben, mely egy ballonos tágítás volt. A resztenózis jelensége már az angioplasztikával együtt megjelent, hiszen a ballonos tágítás utáni resztenózis vagy okklúzió együttes aránya a 40%-ot is elérte. A ballondilatáció korszakában a resztenózis fő oka egyrészt az „elasztikus recoil”, amely az érfal rugalmas rostozatának túlnyújtás utáni visszarendeződése, másrészt az intima hiperplázia volt, melyhez a tágítás alatt az intima részleges vagy teljes szakadása, és a következményes gyulladós reakció vezetett. 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 (BMS) és az új, hatékonyabb trombocita aggregáció gátló gyógyszerek bevezetése. A BMS az egyszerű ballondilatációhoz képest randomizált vizsgálatok szerint közel felére, 16-22%-ra csökkentette a koronária visszaszűkülésének a gyakoriságát. A hagyományos fém stentek elterjedésével a perkután koronária intervenció (PCI) az iszkémiás szívbetegség

elismert kezelési lehetőségévé vált az alacsony következményes érelzáródás 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 leukociták a média simaizomsejtjeinek proliferációját, az intimába történő penetrációját és ezek extracelluláris mátrix termelését fokozzák. A resztenózis számos klinikai formában jelenhet meg a stabil anginától az akut miokardiális infarktusig. Nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálatok számos resztenózisra hajlamosító rizikófaktort igazoltak: a társbetegségek közül a cukorbetegséget, 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 mélytartalmuk miatt rotablációs kezelést igénylő léziók. Ismert tény, hogy a szűkületek hossza egyenesen, míg a tágított ér átmérője fordítottan arányos a várható ISR gyakoriságával. A BMS implantáció utáni ISR problémája indította a kutatásokat abba az irányba, hogy citosztatikus vagy immunszuppresszív szereket juttassanak az intima hiperplázia helyére, gátolva az ISR kialakulását. Az új stent típus, a gyógyszer kibocsátó stent (DES) hatékonynak bizonyult az ISR megelőzésében, az ISR ráta középtávon 10% alatt maradt. Használata magas ára ellenére ugrásszerűen emelkedett, segítségükkel 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. 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.

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

Az első generációs DES-ek legfőbb hátránya a stent trombotikus okklúziójának, a stent trombózisnak (ST) magasabb aránya a beültetés utáni nagyon késői, egy éven túli időintervallumában. Ennek elkerülése céljából javasolt a kettős trombocita gátló kezelés tartósabb fenntartása. A ST klinikailag a stent lokalizációjának megfelelő szívizomterület infarktusaként jelentkezik. Ezért merült fel hosszabb távú ellenőrző vizsgálatok szükségessége a ritkán jelentkező nem kívánatos események és a hosszú távú prognózis felmérése céljából. A jelenleg ismert legtöbb hosszú utánkövetésű vizsgálat alapján a DES-ekben kialakuló ST gyakorisága nem haladja meg a BMS-ekben regisztráltakét, csupán eloszlása terjed ki a beültetést követően hosszabb időszakra, akár több évre. Patológiai vizsgálatok mutatták ki, hogy a kedvező, neointima proliferációt gátló hatás mellett a DES felszínének endotelizációja is késedelmet szenved, illetve tökéletlen, amely a stent trombogenesisének fokozódásával jár. Az új DES generációk fejlesztése során ezen kedvezőtlen hatás kiküszöbölését tűzték ki célul. Az újabb stent típusok és a gyógyszerkibocsátó ballonok (DEB) megjelenése számos más innovációval együtt az intervencionális kardiológia további fejlődését eredményezték a kardiovaszkuláris betegek sikeres gyógyításában.

## CÉLKITŰZÉSEK

A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikáján létrehozott koronária stent regiszter betegpopulációjának vizsgálata volt célom.

A regiszter 2003. január 1. és 2006. október 31. között 886 DES implantáción átesett konszekutív beteg és ugyanekkor számú BMS-el kezelt beteg adatait tartalmazza. Emellett Továbbá gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) regiszterünk 2009. június 1. és 2011. február 28. között 82 DEB-bel kezelt beteg adatait tartalmazza.

Kutatásom céljai:

1. A DES hosszú távú biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata a BMS-ekhez képest. Biztonságossági végpontjaink a ST és a teljes mortalitás volt. A hatékonysági végpont a korábban kezelt lézió klinikailag indikált ismételt revaszkularizációja (TLR) volt.
2. Az első generációs DES biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata a BMS ISR kezelésében a következő végpontok tekintetében: kezelt lézió (TLR) és kezelt ér (TVR) revaszkularizációs aránya, ST, miokardiális infarktus, teljes halálozás és ezek kompozit végpontja.
3. A BMS ISR kezelésére implantált DES-ek resztenózisának sikeres kezelését követő szekunder resztenózisának kialakulásának aránya.
4. A gyógyszerkibocsátó ballonok biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata BMS ISR, illetve DES ISR kezelésében. Vizsgált végpontok: TLR, MACE, teljes halálozás, ST és miokardiális infarktus.

## **MÓDSZEREK**

### **Városmajor stent regiszter létrehozása**

A gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazásának magyarországi megkezdésével 2003. január 1-től prospektív stent regisztert hoztunk létre a Klinikánkon beültetett összes DES hosszú távú utánkövetése céljából. A regiszter betegek a való világot reprezentáló, magas resztenózis és stent trombózis rizikójú populációt alkotnak. Fontos DES indikáció volt a BMS-ben kialakult diffúz, Mehran klasszifikáció szerinti II és III típusú resztenózis.

Kontroll csoportot a BMS implantációban átesett betegek alkottak. A kontroll csoport azonos méretű volt, 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 2006 október 31-ig mind a két csoportba 886, összesen 1772 beteget vontunk be és követtünk nyomon.

### **Speciális betegcsoportok**

A stent regiszter speciális alcsoport vizsgálatára is 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 resztenózis előfordulása.

## **Városmajor DEB regiszter létrehozása**

A 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 resztenózist 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 Helsink Deklarációt. A betegek írásos beleegyezést adtak a regiszterben való részvételükhöz.

## **Regisztrált végpontok**

Az elsődleges végpont az iszkémia indikálta revaszkularizáció volt a kezelt lézióban (TLR). További klinikai végpontok a kezelt érben végzett revaszkularizáció (TVR), illetve a biztonsági végpontok: a definitív és valószínű stent trombólzis (ST), a miokardiális infarktus (MI) és a bármilyen okból bekövetkező halálozás voltak. A jelentős, nem kívánatos kardiális esemény (MACE) az ismételt revaszkularizáció, a ST, MI és halálozás kompozit végpontja. A klinikai végpontok meghatározása az „Academic Research Consortium” definíciói szerint történt.

## **Utánkövetés**

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.

## **Statisztikai analízis**

A csoportok összehasonlítását folytonos változók esetén t-teszttel, illetve Mann-Whitney U-teszttel, a diszkrét változók esetén Khi-négyzet teszttel végeztük. A túlélési analízist Kaplan–Meier módszerrel végeztük, a túlélési görbéket Log-rank teszttel hasonlítottuk össze.

A DES implantációval kezelt resztenotikus versus de novo léziók eredményeinek kiértékelésénél propensity score analízist végeztünk a tulajdonságaikban jelentősen eltérő csoportok összehasonlíthatósága céljából. A propensity score alapján betegszelekciót végeztünk, majd a képzett quintiliseket Cox-regressziós modellbe illesztettük.

A DEB regiszter esetén a túlélési analízis mellett a MACE és TLR végpontok független prediktorait kerestük. A többváltozós Cox regressziós modellbe a betegek demográfiai adatait, 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, USA) programmal végeztük.



## EREDMÉNYEK

### 1. Első generációs DES hosszú távú biztonságossága BMS-hez képest

A Városmajor regiszterbe bevont betegek közül a kettős, aszpirin és clopidogrel trombocita aggregáció gátló terápián lévő 1643 beteg utánkövetési adatait elemeztük. Közel azonos számban kerültek be DES és BMS implantáción átesett betegek. 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, ezért 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 DES csoportban számos resztenózis rizikót hordozó tulajdonság magas arányban szerepelt, így a resztenotikus lézió, a főtörzs és bifurkációs lézió. Klinikánkon ebben az időszakban az acetil-szalicilsav mellett a clopidogrel szedése egy éven túl is javasolt volt alacsony vérzéses rizikó esetén és tervezett műtét hiányában. Az átlagos utánkövetési idő  $16.6 \pm 10.1$  hónap volt.

Az első 2 hónapos periódusban jelentős különbség alakult ki túlélés tekintetében a DES csoport javára. Ezt követően a különbség megmaradt (1. táblázat). (Log-rank  $p=0,005$ )

1. táblázat - *A DES vs. BMS csoport halálozása*

|             | 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%    |

A ST aránya nem különbözött a két csoportban. 18 hónapnál a DES csoportban 3,0%, BMS csoportban 4,0% volt (Log-rank  $p=0,206$ ). 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 trombotocita gátló kezelés mellett. (2. táblázat)

2. táblázat - A DES vs. BMS csoport ST aránya

|             | 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%     |

A iszkémia indukálta TLR a DES csoportban tendenciózusan alacsonyabb volt annak ellenére, hogy a DES csoport betegek között szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő magas resztenózis rizikójú léziók, mint főtörzs, bifurkációs és instent resztenózis léziók. Az utánkövetés 18. hónapjában DES csoportban 8,7%, míg a BMS csoportban 11,1% TLR-t regisztráltunk (Log-rank  $p=0,06$ ). (3. táblázat)

3. táblázat - A DES vs. BMS csoport TLR aránya

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

## 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.

Az ST-elevációs miokardiális infarktus és a kardiogén sokk kizárási kritérium volt, akár csak az acetyl-szalicilsav és a clopidogrel allergia.

A resztenózis csoportban 201, a de novo kontroll csoportban 313 beteg szerepelt. Propensity score analysis 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 szelektált betegcsoportokban a stent implantáció indikációjában a különbség kiegyenlítődt, azonban a bal főtörzs és a bifurkációs léziók aránya továbbra is magasabb volt a de novo csoportban. A resztenózis csoportban a beültetett DES-ek hossza magasabb volt a de novo csoporthoz képest.

Az utánkövetés során a TLR arány 10,4% volt a resztenózis és 12,4% a de novo csoportban ( $p=0,490$ ). A halálozási arány alacsonyabb volt a resztenózis csoportban (7,4% vs. 14,7%,  $p=0,032$ ), míg a definitív és valószínű stent trombózis (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 trombózis nem következett be. Részletes eredmények a 4. táblázatban találhatóak.

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.

4. táblázat - *Klinikai kimenetel a szelektált betegcsoportokban*

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

*Az értékek n (%) formában vannak feltüntetve*

### **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. Az iszkémiát indukáló resztenózis sikeres kezelése után tovább követtük a betegeket 35,1±24,0 hónapig.

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. A különbség az alacsony esetszám mellett nem volt szignifikáns ( $p=0,919$ ). A második utánkövetési periódusban ST nem alakult ki.

#### **4. Gyógyszerkibocsátó ballonok biztonságossága és hatékonysága a resztenózis kezelésében**

A 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 resztenózis az esetek 42,7%-ban DES-ben, 57,3%-ban BMS-ben alakult ki. A leggyakoribb ISR mintázat 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 gyógyszerkibocsátó ballonokkal 97,6%-ban sikeres dilatációt végeztünk. 2,4%-ban, (2 esetben) idő előtti ballon ruptúra következett be. 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. Az utánkövetés hossza 28,0 (25,0-30,3) hónap volt.

A klinikai végpontok tekintetében nem volt különbség a gyógyszerkibocsátó ballonok között: TLR ( $p=0,467$ ), MACE ( $p=0,633$ ).

A BMS és DES resztenózis DEB kezelése után az ismételt revaszkularizációs igény a kezelt lézióban 11,8% vs. 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 29,0%-t is elérik. Bár statisztikailag nem találtunk különbséget, a TLR tendenciájában magasabb volt DES ISR kezelését követően a 28 hónapos utánkövetés végére. (5. táblázat)

5. táblázat - Klinikai követés eredményei 12 és 28 hónapnál

|                       | <b>BMS-ISR<br/>(n=47)</b> | <b>DES-ISR<br/>(n=35)</b> | <b>BMS-ISR<br/>(n=47)</b> | <b>DES-ISR<br/>(n=35)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
|                       | <b>12 hónap</b>           | <b>12 hónap</b>           | <b>28 hónap</b>           | <b>28 hónap</b>           |          |
| <b>Halálozás</b>      | 4 (8,5)                   | 1 (2,9)                   | 6 (12,9)                  | 4 (11,4)                  | 0,828    |
| <b>ST</b>             | 1 (2,1)                   | 1 (2,9)                   | 2 (4,5)                   | 1 (2,9)                   | 0,724    |
| <b>AMI</b>            | 2 (4,4)                   | 0 (0,0)                   | 4 (9,5)                   | 2 (8,8)                   | 0,620    |
| <b>TLR</b>            | 6 (13,3)                  | 4 (11,8)                  | 9 (21,1)                  | 9 (29,0)                  | 0,687    |
| <b>MACE</b>           | 11 (23,4)                 | 5 (14,3)                  | 16 (34,7)                 | 13 (40,8)                 | 0,994    |
| <b>Angio kontroll</b> | 14 (29,8)                 | 14 (40,0)                 | 24 (51,1)                 | 18 (51,4)                 | 0,211    |

*Az értékek n (%) formában vannak feltüntetve*

Két független prediktort találtunk Cox regressziós analízissel a MACE és a TLR tekintetében. A diffúz vagy okkluzív típusú resztenózist, melynek relative hazardja TLR esetén 2,070 (95% CI 1,047-4,093),  $p=0,036$ , MACE esetén 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);  $p<0.001$ .

## KÖVETKEZTETÉSEK

Az első generációs DES tartós kettős trombocita gátló kezelés mellett biztonságos, a teljes stent trombózis arány nem emelkedik meg jelentősen BMS kezeléshez képest. Számolni kell azonban az egy éven túli stent trombózis előfordulásával, mely BMS esetén igen ritka jelenség. A következményes miokardiális infarktus és a teljes halálozás aránya nem magasabb a BMS alkalmazása után regisztrált arányhoz képest. Az első generációs DES biztonságos és hatékony a diffúz BMS resztenózis kezelésében. Tartós kettős trombocita gátló terápia alkalmazása esetén nem magasabb a stent trombózis aránya hosszú követés után sem, továbbá nem magasabb a miokardiális infarktus és a teljes 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.

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 paclitaxel kibocsátó ballon alkalmazása az első évben elfogadható eredményeket ad mind BMS, mind DES resztenózis kezelésében, az ismételt revaszkularizációs igény a kezelt lézióban 13% körül van a DEB típusától függetlenül. Azonban a 28 hónapos követési adatok a TLR egy év után is folyamatos, lineáris emelkedését mutatják. 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.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertáció alapját képező 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 reszthenózis 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.



A 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.

További 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**, Konecz 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, Huttli 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**