

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar

Doktori Iskola Vezetője: Prof. Dr. István Kiss MD, Ph.D., DSc



Carotis in-stent restenosis endovaszkuláris kezelése

Doktori Értekezés

Dr. Annamária Marton

2. Program / PR-2:

Kardiovaszkuláris Egészségtudomány

Programvezető: Dr. Verzár Zsófia, M.D., Ph.D., med. habil

Kutatási terület:

K-21 Neurovaszkuláris és perifériás érbetegek életminőségének javítása

Témavezető:

Dr. Vajda Zsolt, M.D., Ph.D., med. habil

Neurovaszkuláris és Intervenciós Osztály, Kaposi Mór Oktatókórház, Kaposvár

Egészségtudományi Doktori Iskola

Egészségtudományi Kar

Pécsi Tudományegyetem

2024

A doktori értekezés az alábbiakon alapul:

- I. Marton A, Blényesi E, Török K, Balogh G, Gubucz I, Nardai S, Lenzsér G, Nagy C, Bajzik G, Tollár J, Repa I, Nagy F, Vajda Z. Treatment of In-stent Restenosis of the Internal Carotid Artery Using Drug-eluting Balloons. Clin Neuroradiol. 2023 Sep 7. doi: 10.1007/s00062-023-01343-6. Epub ahead of print. PMID: 37676281. **IF: 3,156**
- II. Marton A, Blényesi E, Tollár J, Héger J, Nagy C, Szász K, Horváth G, Nagy F, Vajda Z. Az a. carotis interna in-stent restenosisának kezelésével szerzett tapasztalataink IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE PROCEEDINGS / CLINICAL NEUROSCIENCE PROCEEDINGS 6: 1 pp. 29-29., 1 p. (2021)
- III. Marton A, Nagy C, Lenzsér G, Nardai S, Gubucz I, Bajzik G, Nagy F, Vajda Z. Acut ischaemiás stroke neurointervenciók kezelése: kaposvári tapasztalatok. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE PROCEEDINGS / CLINICAL NEUROSCIENCE PROCEEDINGS 7: 3 pp. 156-157., 2 p.

Az értekezéshez nem kapcsolódó, egyéb publikációk:

- I. Szóts M, Marton A, Illés Z, Bajzik G, Nagy F. AZ LGI1--ENCEPHALITIS HAZÁNKBAN ELSŐKÉNT DIAGNOSZTIZÁLT ESETE [LGI1 ENCEPHALITIS: THE FIRST HUNGARIAN PATIENT]. Ideggyogy Sz. 2015 Jul 30;68(7-8):279-85. Hungarian. doi: 10.18071/isz.68.0279. PMID: 26380423. **IF: 0,8**
- II. Szóts M, Marton A, Kövér F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illés Z. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. J Neurol Sci. 2014 Aug 15;343(1-2):198-202. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.048. PMID: 24928080. **IF: 4,553**
- III. Blényesi E, Tollár J, Nagy C, Marton A, Héger J, Nagy F, Vajda Z. Az a. vertebralis intrakranialis szakasza tünetképző szűkületeinek IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE PROCEEDINGS / CLINICAL NEUROSCIENCE PROCEEDINGS 6: 1 pp. 29-30., 2 p. (2021)

BEVEZETÉS

A stroke a cerebrovaszkuláris megbetegedések leggyakoribb megnyilvánulása, a rokkantság és halálozás második leggyakoribb oka globálisan. 87 %-a iszkémiás eredetű, melyek 20 %-át a proximális a. carotis interna (ACI) léziók okozzák érlemezsedés talaján. A gyógyszeres terápia fejlődésének ellenére, a léziók invazív kezelése endovaszkuláris vagy sebészeti megközelítéssel továbbra is kiemelt lehetőség a stroke megelőzésére, tünetes és tünetmentes esetekben egyaránt. A közelmúltban végzett randomizált tanulmányok, melyek összehasonlították az a. carotis sztentelés (CAS) és az endarterektómia (CEA) biztonságosságát és hatékonyságát, hasonló eredményeket mutattak a stroke prevencióban mindkét módszerrel, ami paradigmaváltást eredményezett, az endarterektómia előnyben részesítésétől mindkét modalitás egyenlő elfogadásáig. Mind a CEA, mind a CAS hátránya a neointimális hiperplázia kialakulása, amely progresszív, jelentős sztenten belüli sztenózist (ISR) eredményez. A lumenális szűkületet okozó patológia és az anyag összetétele teljesen eltér az eredeti ateroszklerotikus plakktól. A neointimális szövetet endotélium borítja, és a plakk belsejében nincs törmelék, így a fokozott trombogénitása és embolizáció kockázata minimális. A lumenális szűkület gyors előrehaladása azonban a vérátáramlás csökkenéséhez vezethet, és végső soron az ACI trombotikus elzáródását eredményezheti. Ennek megfelelően több randomizált vizsgálatban szignifikánsan megnövekedett az azonos oldali stroke kockázata az in-stent resztenózisban szenvedő betegeknél, valamint bizonyították a lumenális szűkület és a kognitív károsodás közötti szignifikáns korrelációt, ami hangsúlyozza az in-stent resztenózis időben történő diagnosztizálásának és hatékony kezelésének fontosságát. Az ACI ISR kezelésével kapcsolatos szakirodalom viszonylag kevés, és hiányoznak a randomizált vizsgálatok. A rendelkezésre álló terápiás lehetőségek közé tartozik az ismételt sztentelés, az endarterektómia vagy a reangioplasztika (perkután transzlumenális angioplasztika/re-PTA) hagyományos vagy gyógyszerkibocsátó ballonnal (DEB). Bár a paklitaxel-kibocsátó ballonok biztonságos és hatékony alkalmazása ISR terápiájában jól megalapozott más érrendszeri területeken, beleértve a koszorúér, a perifériás és az intrakraniális artériákat, az ACI ISR kezelésére vonatkozóan összesen 33 DEB re-PTA eredményeit publikálták a szakirodalomban.

CÉLKITŰZÉSEK

Jelen tanulmány egyetlen centrumban végzett retrospektív vizsgálat, az a. carotis interna in-stent resztenózzissal élő betegek ellátására fókuszál. Több randomizált vizsgálat igazolta, hogy az in-stent resztenózzisban szenvedő egyéneknél jelentősen megnő az azonos oldali stroke rizikója. Ugyanakkor a CREST-H vizsgálat célja az a. carotis szűkület okozta agyi hipoperfúzió és kognitív károsodás közötti összefüggések eredményeinek értékelése, ami igazolja, hogy a hemodinamikailag szignifikáns "tünetmentes" carotis betegség a kognitív károsodás kezelhető okainak egyike lehet. Amennyiben ezeknél a betegeknél a kognitív hanyatlás visszafordítható, akkor a carotis revaszkularizáció új indikációjaa megállapítható, függetlenül a kiújuló stroke kockázatától. Ezért mind a tünetes, mind a tünetmentes carotis szűkületek hangsúlyozzák az in-stent resztenózzisok mielőbbi diagnosztizálásának és kezelésének szükségességét, felállítva a neurointervenció indikációját.

A tanulmány elsődleges céljai:

1. A. carotis interna sztentelést követő in-stent reztenózzisok (ISR) kialakulásának dinamikájának meghatározása
2. Gyógyszerkibocsátó ballonos reangioplasztika (DEB re-PTA) hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata ACI in-stent resztenózzisokban.
3. Ismétlődő resztenózzisok incidenciájának meghatározása sikeres primér DEB re-PTA-t követően.

Elsődleges végpontok a vascularis betegség okozta halálozás, átmeneti agyi keringészavar (TIA), stroke a kezelt carotis sztenózzis talaján. Másodlagos végpont az ismétlődő ISR az utánkövetés alatt.

MÓDSZEREK

BETEGPOPULÁCIÓ, ISR IGAZOLÁSA ÉS PREPROCEDURÁLIS KÉPALKOTÁS

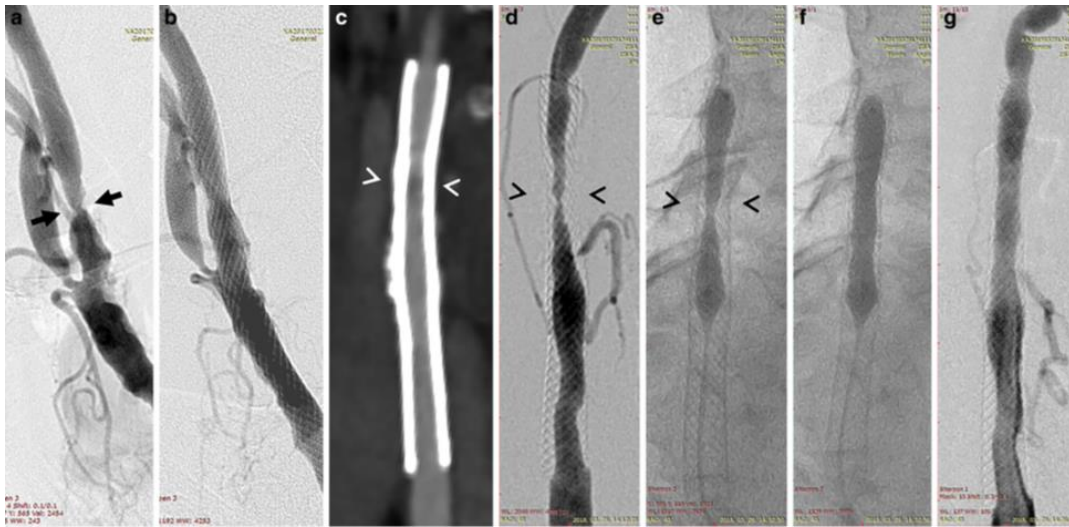
Jelen tanulmány egy, a kaposvári Kaposi Mór Oktatókórházban végzett retrospektív kohorsz vizsgálat, ami 950 carotis stent-PTA eljárást elemez a klinikai és képalkotó adatok felhasználásával 2013 március és 2021 március között. Postprocedurális utánkövetés az első évben 3, majd 6 hónapos, végül éves időközönként történt. Minden vizit során carotis Doppler ultrahangos (DUS) vizsgálatot végeztünk, amely magában foglalta a megfelelő szögkorrekciós eljárásokkal végzett Doppler sebességméréseket, valamint a color duplex segítségével végzett B-módú képalkotást. A szignifikáns (>50%) in-stent resztenózis határértékeit úgy határoztuk meg, hogy a sztentelt érszakasz ACI szegmensben és a közös nyaki artériában (CCA) a csúcsszisztolés sebesség (PSV) arányát 2-es küszöbértékhez hasonlítottuk. A csúcsszisztolés sebességet (PSV) > 50 %-os sztenózis esetén 220 cm/s, >70 %-os sztenózis esetén 300 cm/s értéknél határoztuk meg. Az ISR végleges igazolását szupraaortikus intracranialis komputertomográfias angiográfiával (CTA) végeztük dual-source CT-szkennerrel. (1. ábra)

TERÁPIA DEB-EL

Beavatkozás

Vizsgálatunkban a szignifikáns (>50%) in-stent resztenózisos betegek DEB-reangioplasztikáját terveztük. Az intervenció előtt a páciensek minden esetben beleegyező nyilatkozatot írtak alá megfelelő felvilágosítást követően. A beavatkozás helyi érzéstelenítésben történt, aneszteziológiai csapat jelenlétében. A radialis, illetve a femoralis punkciót követően a betegek 5000 NE Na-heparint kaptak. Szűrőeszközt nem használtak. Az ISR-ok mértéke kezdetben kontrasztanyag célzott beadásával igazolódott a közös nyaki artériába (CCA) az érintett oldalon, majd ezt követően egy 6F vezetőkatéter került felhelyezésre ugyanabba az artériába. A 0,014 hüvelyk átmérőjű mikrokátéter intravaszkuláris ultrahang vezérléssel az arteria carotis interna (ACI) léziójába került illesztésre. Az ACI bulbus tágítása előtt 0,5 mg atropint kaptak a betegek intravénásan premedikációként a súlyos bradikardia vagy aszisztolé megelőzésére. Az ACI bulbus dilatációja egy 6×30 mm méretű paklitaxel-kibocsátó ballon (Elutax, Aachen Resonance, Aachen, Németország) segítségével történt. A ballon 6 atmoszféra nyomásra került felfújásra 30 másodpercre, miközben a nyomásszabályozást manométer végezte. A felfújás időtartamának csökkentése, és a

ballon azonnali leeresztése következett be olyan esetekben, amikor a betegek pulzusa 50 alá esett. A defláció fellépése után a ballon kihúzása, és kontroll angiográfiás vizsgálatok elvégzése következett a re-PTA hatásának megállapítására és az agyi embolizáció kizárására. A beavatkozást követően a femoralis punkció helye záróeszközzel, (Angio-Seal, Terumo, Tokió, Japán), a radialis punkció helye pedig manuális kompresszióval került lezárásra.



4. ábra Szemléltető eset, amely egy 63 éves nőbeteg jobb oldali ACI ISR-léziójának DEB re-PTA eljárását mutatja be. A jobb oldali ICA proximális szakaszának szignifikáns szűkületének stentelése (nyilak az a-ban), majd angioplasztikája történt jó eredménnyel (b). 6 hónap elteltével végzett DUS súlyos fokú ISR-t igazolt az eredeti lézió helyén, amit a dual-source CTA (c) és katéteres angiográfia megerősített (d). e, f Paclitaxel kibocsátó ballonnal végzett angioplasztika jó morfológiai eredménnyel (g) zárult. 52 hónappal a DEB re-PTA után végzett DUS során ismétlődő ISR nem volt látható.

ACI a. carotis interna, *DEB* drug-eluting balloon (gyógyszerkibocsátó ballon), *ISR* in-stent restenosis, *DUS* Doppler ultrasound (carotis ultrahang), *PTA* perkután transluminális angioplasztika, *CTA* CT angiográfia

Gyógyszeres terápia

A beavatkozás (DEB re-PTA) kezdetén minden beteg intravénásan 5000 NE Na-heparint kapott. A 100 mg acetilszalicilsavból és 75 mg klopidogrélből álló orális kettős thrombocita aggregációgátló kezelést alkalmaztunk 6 hónapig, folytatva klopidogréllal monoterápiával. A hosszútávú egyszeri vagy kettős thrombocita aggregációgátló terápiában (SAPT vagy DAPT) részesülő betegeket Multiplate teszttel (Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach-Wyhlen, Németország) ellenőriztük, a SAPT/DAPT hatékonyságát nézve.

Postprocedurális követés

A postprocedurális követési protokoll hasonlított az eredeti stent-PTA eljárás utánira. Ez azt jelentette, hogy az első évben három, majd hat hónapos, végül éves időközönként járóbeteg-rendeléseket ütemeztünk be. A DUS vizsgálatot minden ülés során elvégeztük. Ismételt ISR-elváltozás gyanúja esetén CT-angiográfiás ellenőrzés történt. Amennyiben a CTA ismétlődő ISR-léziót igazolt, a klinikai és képalkotó adatokat egy neurológusokból, érsebészekből és intervencióos neuroradiológusokból álló multidiszciplináris csapat vizsgálta át a kezelési döntéshez. Az MDT döntése értelmében a fent leírtak szerint egy további re-PTA elvégzése zajlott ugyanazzal a technikával és DEB ballonnal. Az elsődleges végpontok a vaszkuláris halál, a tranzienis ischaemiás roham (TIA) és a kezelt ACI-hoz köthető stroke voltak. A másodlagos végpont az ismétlődő ISR-lézió volt a követés során.

Adatgyűjtés és statisztikai mérések

Az összegyűjtött kezdeti adatok demográfiai információkat tartalmaztak, életkort és nemet, valamint kórtörténetet, beleértve a magasvérnyomás betegséget, pitvarfibrillációt, cukorbetegséget, diszlipidémiát, dohányzási előzményeket és daganatos állapot jelenlétét a re-PTA-t megelőzően és azt követően. A beavatkozás előtti összegyűjtött paraméterek magukban foglalták a sztent típusát, az eredeti sztent-PTA dátumát, az ISR azonosítását és az azt követő ismételt PTA-kezelést. Az intima hiperpláziából adódó luminális szűkület kvantifikálása non-szubsztrakciós DSA-val, az ECST-vizsgálatban alkalmazott módszerrel került meghatározásra. Az érrendszeri hozzáférés/punkció helyét és az aggregációgátló kezelés típusát is dokumentáltuk. Jelen vizsgálatban a technikai siker és az eredmények értékelésére használt paraméterek közé tartozott a sikeres re-PTA aránya, 50%-nál kevesebb reziduális

szűkülettel definiálva. További értékelt paraméterek a procedurális szövődmények, különösen a disztális embóliákból eredő ischaemiás stroke, valamint a beavatkozás utáni nemkívánatos események, például a punkció helyének szövődményei voltak. A követési időszak hosszát is figyelembe vettük, valamint az utolsó megjelenésnél az mRS pontszámot. Ezen túlmenően a követési időszak során rögzítettük a stroke előfordulását. A COVID-19 járvány következtében a későbbi utóellenőrzések többsége telefonos interjúkon keresztül történt. A beteg utánkövetési időszak alatti elhalálása esetén dokumentáltuk a halál okát, amennyiben az megállapítható volt.

EREDMÉNYEK

Intézményünkben 2013 márciusa és 2021 márciusa között 46 szignifikáns (>50%) ACI eredésében igazolt in-stent resztenótikus lézió végzettünk endovaszkuláris kezelést gyógyszerballonos angioplasztikával. Összesen 45 beteg esett át ezen a beavatkozáson, átlagos életkoruk 64,9 év (46,9 és 75,8 év között), és a férfi-nő arány 3,2:1 volt. Ezen betegek közül csak egynél alakult ki kétoldali ISR. A fent említett időintervallumban összesen 950 a. carotis interna stent-PTA-ját végeztük ugyanabban az egészségügyi intézményben. Ez az in-stent resztenózis (ISR) incidenciáját 5% körülire becsülte. Meg kell azonban jegyezni, hogy az ISR pontos arányát nem lehetett meghatározni az ISR nélküli esetek kiterjedt vizsgálatának hiánya miatt. Összesen 16 lézió (35%) volt megfigyelhető a Roadsaver csoportban, míg 30 (65%) a Wallstent csoportban. A 46 iniciális ACI lézióval diagnosztizált betegeknek 52%-a (24/46) volt tünetes a stent beültetésekor. Az ACI ISR kialakulásakor azonban csak 2%-a (1/46) volt szimptomás, enyhe hemiparézissel, homonim hemianopsiával és centralis facialis paresissel. A fennmaradó ISR léziók tünetmentesek voltak, carotis ultrahanggal végzett rutin követés során kerültek azonosításra. ISR gyanúja esetén a képalkotó feldolgozás mindig tartalmazott egy CT angiográfiát a fals pozitív DUS leletek kizárására az invazív képalkotás (DSA) végrehajtása előtt. Az ISR-re pozitív CTA-t a DSA sorozat minden esetben megerősítette. A tanulmány megállapította, hogy a stent-PTA és az ISR-léziók azonosítása közötti medián időtartam 8,2 hónap volt, 1,4 és 186,2 hónap között. Az ISR-eltérések 24%-a (46-ból 11) több mint 1 évvel a sztentelés után jelentkezett.

Az ISR okozta lumenális szűkület a digitális szubsztrakciós angiográfiás (DSA) képeket értékelve átlagosan $70 \pm 2\%$ volt (standard error of mean). A lumenális szűkület

tartománya 50% és 90% között változott. Minden esetben technikai sikerességet értünk el, amit az 50%-nál kisebb reziduális szűkület is mutat. A reziduális szűkület átlagos aránya $27\pm 2\%$ volt, 5% és 49% közötti tartományban. Intra- vagy posztprocedurális szövődmények nem voltak. A klinikai követési adatok megszerzése mind a 45 betegről (100%) különböző módszerekkel történt, melyek közé tartozott a személyes vagy telemedicina keretei közti utóellenőrzés során történő közvetlen kommunikáció, a hozzátartozókkal vagy a háziorvossal folytatott telemedicinális interjúk, valamint az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér (EESZT) adatbázisból való adatok elemzése. Az átlagos követési idő 31,7 hónap volt, 1 és 96 hónap között. Egyik betegnél sem alakult ki rekurrens stroke a kezelt ACI ellátási területén. A teljes 45 fős mintaszámból 9 fő (20%) elhalálozott a követési idő alatt. Az elhalálozás okát hat esetben daganatok okozták, ebből négy esetben tüdődaganat, egy esetben vese, egy esetben pedig fej-nyak neoplazma. Egy esetet az a. spinalis anterior szindróma következményeinek tulajdonítottunk, míg a fennmaradó két esetben a halál oka ismeretlen maradt. A hat halálos kimenetelű neoplazma közül hármat (50%) már a DEB re-PTA eljárás előtt diagnosztizáltak. Két beteget, akiknek halálának oka nem volt tisztázott, már nem monitoroztuk 3 és 24 hónappal a re-PTA után. A hozzátartozók telefonos interjúkkal igazolták halálukat, a konkrét okot viszont egyik esetben sem sikerült megállapítani. DEB re-PTA utáni carotis UH eredmények mind a 46 esetre vonatkoztak a követési időszakban. Az átlag követési időtartam 24 hónap volt, 1 és 96 hónap között. 4 esetben (8,7%) alakult ki CTA-val is megerősített tünetmentes, szignifikáns (>50%) rekurrens in-stent resztenózis (rISR). Valamennyi rekurrens lézió férfiakban újult ki, akik egy második gyógyszerkibocsátó ballonos angioplasztikán estek át, klinikai és radiológiai követéssel, monitorozással. A követési időszakban az érintett féltekében iszkémia jele nem volt megfigyelhető. Egyetlen esetben (2 %) alakult ki intimális hiperplázia, következményes harmadik ISR a második DEB re-PTA után 12 hónappal. Harmadik DEB re-PTA után 36 hónapos követési időszakban újabb ISR nem igazolódott.

DISZKUSSZIÓ

A carotis sztenózis egy kóros állapot, amelyet a nyaki artériák lumenális szűkülete okoz. A kezelés fő célja a stroke előfordulásának csökkentése a plakk képződés felhalmozódásának hatékony kezelésével vagy megszüntetésével, valamint a vérrögződés megelőzésével. A carotis szűkülettel élő emberek többségénél gyakran nem észlelhető semmilyen tünet mindaddig, amíg az artéria jelentős szűkületet nem mutat, vagy vérrög nem képződik. A tünetek kezdeti megnyilvánulása általában átmeneti iszkémiás agyi keringészavar (TIA) formájában figyelhető meg. A tünetek rövid ideig tartanak, majd spontán szűnnek. Alapvető fontosságú a TIA-ra vonatkozó figyelem, mert az iszkémiás stroke prekursora.

ACI SZTENÓZIS KEZELÉSE

A közelmúltban végzett randomizált tanulmányok, amelyek a carotis sztentelés (CAS) és az endarterectomia (CEA) biztonságosságát és hatékonyságát hasonlították össze, hasonló eredményeket mutattak a stroke megelőzésében, melyek a terápiás megközelítés megváltoztatásához vezettek, az endarterectomia preferálásáról mindkét módszer egyenlő elfogadásának irányába. Mind a CEA, mind a CAS hátránya a neointimális hiperplázia kialakulása, amely a sztenten belüli szűkületek fokozatos és jelentős kiújulásához vezet.

ACI IN-STENT RESZTENÓZIS KEZELÉSE

Az Európai Érsebészeti Társaság (ESVS) aktuális irányelvei szerint az elsődleges ateroszklerotikus szűkületben szenvedő, tüneti betegek kiválasztásánál használt azonos kezelési kritériumok alkalmazása javasolt. Ezért a tünetekkel járó resztenózis (50-99%) kezelése javasolt carotis endarterektómiával (CEA) vagy carotis stenttel (CAS) a tünetek megjelenését követő 14 napon belül. A tünetmentes resztenózis témája azonban továbbra is jelentős viták forrását képezi. Bár általános az a felfogás, hogy a tünetmentes resztenózis gyakran jóindulatú, a fent említett ajánlás azt javasolja, hogy a CEA utáni 70-99%-os tünetmentes resztenózis esetén egy multidiszciplináris csoport alapos értékelése után megfontolható legyen az újbóli beavatkozás. Megfigyelték, hogy a CEA-t követő 70% feletti súlyos tünetmentes resztenózis valóban összefüggésbe hozható a késői azonos oldali stroke kialakulásának jelentősen megnövekedett valószínűségével. Ha a resztenózissal élő

betegeknél revaszkularizációra van szükség, az ismételt CEA vagy CAS elvégzése közötti választást egy multidiszciplináris csapat átfogó értékelése alapján kell meghatározni, figyelembe véve a páciens preferenciáit is.

Ami a tünetmentes ACI ISR-ok kezelésének indikációját illeti, a helyzet ellentmondásosabb. Az Európai Érsebészeti Társaság (ESVS) ajánlása szerint IA evidenciaszintű bizonyítékok az invazív beavatkozás helyett az gyógyszeres terápia alkalmazását támasztják alá a tünetmentes, szignifikáns ACI sztenózis kezelésére. Ennek az ajánlásnak az alapja egy, a Kumar által végzett metaanalízis, amely a resztenózissal azonos oldali stroke kockázat arányát 0,8%-osnak határozta meg. A tanulmányban nem találtak szoros összefüggést az ACI ISR és stroke kockázat között, kétségessé téve a re-PTA célját.

Véleményünk szerint Kumar és munkatársai metaanalízisének megvannak a korlátai. Például az in-stent resztenózis (ISR) validálása a vizsgálatukban csak carotis UH alkalmazásával történt. A Kumar és munkatársai által elemzett tanulmányban alkalmazott csúcssisztolés (PSV) határértékek jelentős mértékű variabilitást mutattak. A metaanalízis 11 prospektív vizsgálat adatait foglalta magában, ezek közül hatban 210 cm/s-os PSV-t használtak küszöbkritériumként a >70%-os resztenózisban, két tanulmányban nem adtak releváns információt a PSV határértékeiről, és csak a fennmaradó három használt a szakirodalomban standardként megtalálható és a klinikai gyakorlatunkban is rutinszerűen alkalmazott PSV értékeket (220 cm/s >50 %, 300 cm/s > 70 % ISR). Véleményünk szerint ez azt eredményezte, hogy ebbe a metaanalízisbe nem szignifikáns ISR-el élő betegeket is bevontak, jelentősen felhígítva a vizsgálat specificitását. Másrészt a betegek átlag követési időtartama 4 év volt, így a vizsgálat nem ad betekintést az ISR ezen időszakon túli várható progressziójába. Az ISR a sztentelés késői szövődménye, a szűkület késői progressziója is a sztentelt carotis artéria teljes elzáródásához vezethet. Tudomásunk szerint az irodalomban nincs szilárd bizonyíték arra, hogy a sztentelt ACI elzáródása mindig tünetmentes lenne. Ezért úgy gondoljuk, hogy az ICA ISR (DEB re-PTA) hatékony és biztonságos kezelési módja nem alábbvaló, mint a beavatkozás nélküli ellátás.

További szempont az ACI luminális szűkületének hatása a kognitív funkciókra. Számos közelmúltbeli tanulmány pozitív összefüggést dokumentált az ACI lumen „tünetmentes” szűkülete és a kognitív károsodás között. A jelenség hasonló a

koszorúér-szűkületből eredő angina pectorishoz vagy az alsó végtagi artériák ateroszklerotikus szűkületi elváltozásából eredő klaudikációhoz. Ezen eredmények alapján megkezdődött a CREST-H randomizált vizsgálat, amely még mindig toboroz betegeket, hogy megvizsgálja az ACI szűkület által okozott hemodinamikai hatások klinikai jelentőségét. Ebben a vonatkozásban az ateroszklerotikus plakk vagy az intima hiperplázia által okozott luminális szűkület hemodinamikai hatása nem különbözik egymástól. Az előző bekezdésben leírtak szerint úgy gondolom, hogy az ACI ISR biztonságos és hatékony kezelési lehetősége fontos szerepet játszhat az ACI ISR következtében fellépő kognitív károsodás megelőzésében.

ACI IN-STENT RESTENOSIS KEZELÉSE DEB RE-PTA-VAL

Az ACI ISR kezelésében a megfontolandó terápiás lehetőségek közé tartozik az ismételt ACI sztentelés (CAS), endarterektómia vagy reangioplasztika hagyományos ballon vagy gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) alkalmazásával. Míg a paklitaxel-kibocsátó ballonok használatát az ISR kezelésére különböző vaszkuláris területeken, mint a koszorúér-, perifériás- és intracranialis artériákban, alaposan tanulmányozták, és biztonságosnak és hatékonyak bizonyultak, korlátozott mennyiségű irodalmi adat áll rendelkezésre a DEB-k alkalmazásáról kifejezetten az ACI ISR kezelésére.

Jelen tanulmány az extracranialis a. carotis interna in-stent restenózisának paclitaxel-kibocsátó ballonos angioplasztikájával végzett kezelésének biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálja 45 beteg (46 eset) retrospektív kohorsz elemzésével. Az ACI ellátási területén nem volt vaszkuláris mortalitás, tranzienis ischaemiás roham (TIA) vagy stroke, melyek kulcsfontosságú végpontok voltak. A léziók 8,7%-ában másodlagos végpontként az in-stent restenózis kiújulása volt megfigyelhető DEB re-PTA-t követően, melyek hatékony ellátása történt második DEB re-PTA után, egy eset igényelt újabb, harmadik beavatkozást. A követési időszak nem regisztráltunk további ismétlődő in-stent restenózisokat.

A vizsgálatban az összes a. carotis interna in-stent restenózis kezelése kizárólag gyógyszerkibocsátó ballonos (DEB) angioplasztikával történt. Ez a tanulmány egy korábbi kutatás ígéretes eredményei alapján született, amelyben a szerzők a gyógyszerkibocsátó ballonok (DEB) hatékonyságát vizsgálták a hagyományos ballonokhoz viszonyítva 63 intracranialis ISR ellátása során. A korábbi tanulmány az

ISR kiújulási arányának szignifikáns csökkenését mutatta ki, a DEB 9%-os kiújulási arányt mutatott a hagyományos ballonok esetében megfigyelt 50%-os kiújulási arányához viszonyítva. Jelen vizsgálatban az ACI ISR kiújulási aránya 8,7%, ami szorosan megegyezik az intrakraniális ISR DEB re-PTA-val végzett fenti tanulmányban közölt 9%-os kiújulási rátával. Ezen túlmenően eredményeink azt mutatják, hogy a kiújulási rátánk körülbelül egyharmada a hagyományos ballonokat használó egyéb tanulmányokban közölt kiújulási aránynak (27-28%). A gyógyszerkibocsátó ballonos (DEB) perkután transzluminális angioplasztika (PTA) után az in-stent resztenózis (ISR) kiújulásának gyakorisága hasonló a későbbi carotis artéria stentelés (CAS) során észlelt 8,2%-os aránnyal. Fontos kiemelni, hogy a sorozatosan visszatérő elváltozások hatékonyan kezelhetők ismételt DEB-PTA eljárásokkal. Meg kell jegyezni azonban, hogy előfordulhat, hogy az ismételt carotis sztentelés (CAS) nem éri el ugyanazt a könnyedséget, mivel egy harmadik vagy akár egy negyedik koaxiális stent beültetése ugyanabba az érszegmensbe kihívásokat jelenthet.

Jelen vizsgálatnak van néhány korlátja. A tervezése megfigyeléses és nem randomizált, ami olyan módszertani és szelekciós torzításokat vezet be, amelyek jellemzőek az ilyen típusú vizsgálatokra. A képalkotó adatokat nem hitelesítette központi laboratórium. A retrospektív adatkészlet torzítást tartalmazhat az utánkövetés alatt elveszett betegek és az adatok hiánya miatt. Az eredeti stent-PTA eljárások átfogó vizsgálatának elvégzése nem történt meg. A jelenlegi kohorszban csak egyetlen típusú gyógyszerkibocsátó ballont (DEB) használtunk. Ésszerű feltételezni, hogy a gyógyszer típusának, koncentrációjának és a gyógyszer ballonhoz rögzítésére alkalmazott technikának a változásai jelentős hatással lehetnek a különböző DEB-ek hatékonyságára.

KÖVETKEZTETÉSEK

A paklitaxelt kibocsátó ballon használata az extracranialis a. carotis carotis in-stent resztenózis kezelésében biztonságos és sikeres alternatívának bizonyult más elérhető terápiás módszerek mellett. Az elsődleges kiújulási arány körülbelül egyharmada a meglévő irodalomban a hagyományos ballonok használatával végzett re-PTA esetében leírt arányoknak. A kiújuló szűkületek hatékonyan kezelhetők további gyógyszerkibocsátó ballonos (DEB) perkután transzluminális angioplasztikával (PTA),

ami végső soron az in-stent resztenózis (ISR) sikeres megelőzéséhez vezet. Bár a retrospektív esetsorozatok alapján egyre több bizonyíték áll rendelkezésre a gyógyszerkibocsátó ballon (DEB) technológia hatékonyságáról a carotis in-stent resztenózis (ISR) terápiájában, szükség van szélesebb, prospektív, kontrollált vizsgálatok alkalmazására, amelyek határozottan alátámasztják ennek a technológiának a szerepét a neurovaszkuláris intervenciók eszköztárában.

TÉZISEK

Jelen dolgozat főbb eredményei a következők:

1. Az in-stent resztenózis (ISR) összesített incidenciája az arteria carotis internában (ACI) a vizsgált kohorszunkban 5%, a kialakulás csúcsideje 6-8 hónap.
2. Az eddig ismert legnagyobb ACI ISR betegcsoport elemzése alapján az extracranialis ACI ISR kezelése paclitaxel kibocsátó ballonnal (DEB) végzett angioplasztikával hatékony és biztonságos.
3. A DEB angioplasztikát követő kiújuló ISR incidenciája 8,7%. A kiújuló ISR elváltozás utólagos DEB re-PTA-ja sikeres volt, egy esetben harmadik re-PTA kezelésre volt szükség. A teljes követési idő alatt nem voltak észlelhetők ismétlődő ISR elváltozások, ami az eljárás hatékonyságát hangsúlyozza.
4. Az elsődleges végpontok, beleértve a vaszkuláris halált, a tranziens ischaemiás rohamot (TIA) és a stroke-ot, egyik esetben sem voltak elérhetőek, ami hangsúlyozza az eljárás biztonságosságát.
5. Az eredmények jelentősen jobb kimenetelt biztosítanak a carotis szűkületek kiújulásának megelőzésében az aktuális szakirodalomban leírt alternatív módszerekhez viszonyítva.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Vajda Zsoltnak a doktori tanulmányaim során nyújtott megingathatatlan támogatásáért, útmutatásáért és türelméért. Hálás vagyok a cikkem megjelentetésében való aktív közreműködéséért és a kéziratom minőségének javítása iránti elkötelezettségéért.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Nagy Ferencnek a szakmai pályám során nyújtott útmutatásáért és támogatásáért.

Köszönöm a kaposvári Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktatókórház vezetőségének, hogy munkám hátterét biztosították.

Szeretném megköszönni a kaposvári Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktatókórház Neurológiai Osztályán és Neurovaszkuláris és Intervenciós Osztályán dolgozó kollégáim értékes segítségét, támogatását.

Végül, külön köszönetemet fejezem ki családomnak, különösképpen a férjemnek Szabolcsnak a türelméért és támogatásért, valamint gyerekeimnek, Katának és Misinek a motivációért.