

Gyógyszer-kibocsátó stentek alkalmazása percutan coronaria intervencióban

A szakirodalom szisztematikus áttekintése



Készítette:

Dr. Jóna Gabriella

Kozma Petra Orsolya

Nádudvari Nóra

az

Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet

Technológia-értékelő Irodájának munkatársai

és

Kárpáti Krisztián

a Budapesti Corvinus Egyetem Közszolgálati Tanszék,

Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzés

Munkacsoport munkatársa



Budapest, 2006. május

Tartalomjegyzék

Bevezetés – a technológia-elemzés célkitűzése.....	5
1. A gyógyszer-kibocsátó stentek alkalmazása a percutan coronaria intervencióban – a szakirodalom szisztematikus áttekintése.....	6
1.1. Bevezetés.....	6
1.1.1. A koszorúér-betegség jelentősége Magyarországon.....	6
1.1.2. Stent implantáció.....	6
1.1.3. Restenosis.....	7
1.1.4. Stent thrombosis.....	9
1.1.5. DES-ben használt gyógyszerek.....	9
1.1.6. Stent technológia.....	10
1.2. A bizonyítékok.....	12
1.2.1. A standard- és gyógyszeres stentek összehasonlító klinikai vizsgálatai.....	12
1.2.1.1. Irodalom-keresés és kiválogatás módszere.....	12
1.2.1.2. A vizsgálatok értékelése.....	13
1.2.1.3. Randomizált kontrollált vizsgálatok.....	16
1.2.1.3.1. Vizsgálatok sirolimus-kibocsátó versus fémstenttel (SES vs BMS).....	16
1.2.1.3.2. Vizsgálatok paclitaxel versus standard stenttel (PES vs BMS).....	22
1.2.1.3.3. Egyéb gyógyszerkibocsátó stentek versus fémstent (SES vs BMS).....	30
1.2.1.3.4. Gyógyszerkibocsátó stentek direkt összehasonlító vizsgálata.....	35
1.2.2. Regiszterek adatai.....	43
1.2.2.1. Egycentrumos regiszterek.....	44
1.2.2.1.1. Ong: BMS vs SES vagy PES, végpont: stent thrombosis90 (ST).....	44
1.2.2.1.2. Ong SES és PES, végpont: MACE.....	44
1.2.2.1.3. Ong SES és PES diabetesben, végpont: MACE.....	45
1.2.3. Meta-analízisek.....	45
1.2.3.1. BMS-ek és DES-ek összehasonlítása.....	45
1.2.3.1.1. Babapulle: BMS vs DES.....	45
1.2.3.1.2. Katritsis: BMS vs PES és SES.....	46
1.2.3.1.3. Bavry: BMS vs PES.....	47
1.2.3.1.4. Moreno: BMS- vs SES vagy PES.....	48
1.2.3.1.5. Biondi-Zoccai: BMS vs. DES.....	49
1.2.3.1.6. Indolfi: BMS vs SES vagy PES.....	51
1.2.3.1.7. Lord: BMS vs PES vagy SES.....	53
1.2.3.1.8. Mauri: BMS vs PES vagy SES.....	54
1.2.3.2. DES-ek head to head összehasonlítása.....	55
1.2.3.2.1. Kastrati: SES vs PES.....	55
1.2.1.3.2. Windecker, Jüni: DES vs DES.....	58
1.2.4. Technológia-elemzés.....	61
1.2.4.1. NICE 2004: Coronaria-stentek: gyors szisztematikus áttekintés és gazdasági elemzés.....	61
2. Egészség-gazdaságtani elemzés.....	62
2.1. Bevezetés.....	62
2.2. Forráskutatás.....	64
2.2.1. A Cochrane Adatbázis.....	64
2.2.2. A CRD (Centre for Reviews and Dissemination) Adatbázisok.....	64
2.2.3. A Pubmed-Medline adatbázis.....	65
2.2.4. Egyéb források.....	66
2.2.5. A források feldolgozása.....	66

2.3. A stentek gazdasági értékelésének általános megfontolásai	68
2.3.1 Gyorsan fejlődő technológiai háttér	68
2.3.2. Gazdasági kimenetek (outcome) meghatározása, mérése	68
2.3.2.1. Az életminőség mérésének jelentősége – kitekintés	68
2.3.2.2. A költséghatékonysági adatok értelmezése	70
2.3.3. A gazdasági kimenetek értelmezésének nehézségei PCI esetén	71
2.4. A HTA jelentések főbb megállapításai	75
2.4.1. A NICE HTA	75
2.4.1.1. A probléma modellezésének általános megfontolásai	76
2.4.1.2. Költséghatékonysági mérések eredményei	78
2.4.1.2.1 Kezelési alternatívák két ér megbetegedés esetében	78
2.4.1.2.2. Kezelési alternatívák egy ér megbetegedés esetében	80
2.4.1.2.3. Magas kockázatú alcsoport	81
2.4.1.3. Költségvetési hatás	82
2.4.1.4. Összefoglalás	84
2.4.1.4.1. Következtetések az NHS számára	85
2.4.2. A CCOHTA HTA	85
2.4.2.1. Gazdasági elemzés	86
2.4.2.2. Eredmények:	87
2.4.2.3. Költségvetési hatás	89
2.4.2.4. Következtetések	90
2.4.3. AZ AETMIS HTA jelentés	91
2.4.3.1. A gazdasági elemzés kiindulópontjai	91
2.4.3.2. Költségvetési hatás	93
2.4.4. A MSAC HTA jelentés	95
2.4.4.1. Gazdasági elemzés	96
2.4.5. HTA-k összefoglalása	98
2.5. Egyéb egészség-gazdaságtani források megállapításai	101
2.5.1. A betegek fizetési hajlandóságának (WTP) becslése	101
2.5.2. A DES költséghatékonyságát fenntartásokkal kezelő tanulmányok	102
2.5.2.1. A BASKET költséghatékonysági vizsgálat – real world setting	102
2.5.2.2. Egyéb tanulmányok	106
2.5.3. A DES költséghatékonyságát pozitívan értékelő tanulmányok	110
2.5.4. A tanulmányok alapján levonható konklúzió	115
3. Összegzés	117
4. Irodalomjegyzék	118

Rövidítések

ACS:	akut coronaria szindróma
BMS:	bare-metal stent
BRR:	bináris stenosis ráta
CABG:	coronary artery bypass grafting
DES:	drug-eluting stent
DS:	diameter stenosis
LLL:	late luminal loss
MACE:	major adverse cardiac events
MLD:	minimal lumen diameter
NNT:	number needed to treat
MI:	myocardialis infarctus
PCI:	percutan coronaria intervenció
PES:	paclitaxel-eluting stent
SES:	sirolimus-eluting stent
TLR:	target lesion revascularization
TVF	target vessel failure
TVR:	target vessel revascularization

Bevezetés – a technológia-elemzés célkitűzése

A technológiai elemzés célja a gyógyszerkibocsátó stentek használatával kapcsolatos tudományos bizonyítékok összefoglalása, a stentek hatásosságának és hatékonyságának elemzése. Az elemzéssel a szakmai és finanszírozási döntések előkészítéséhez kívánunk hozzájárulni. Az elemzés egy eleme az invazív kardiológiai eljárások technológiai értékelési programjának.

Az elemzés a Budapesti Corvinus Egyetem Közszolgálati Tanszék Egészség-Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoportjával együttműködésben, „A coronaria stentek, különös tekintettel a Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System szerepe a koszorúér megbetegedés terápiájában; a szakirodalom szisztematikus áttekintése és egészségügyi technológiaelemzési jelentés” című munkájának felhasználásával készült. A dolgozat a stentek használatával kapcsolatos hatásossági és gazdaságossági elemzéseket 2005 áprilisáig végezte el, az azóta 2006 márciusáig publikált eredményeket dolgozza fel az ESKI munkacsoportja.

1. A gyógyszer-kibocsátó stentek alkalmazása a percutan coronaria intervencióban – a szakirodalom szisztematikus áttekintése

1.1. Bevezetés

1.1.1. A koszorúér-betegség jelentősége Magyarországon

Magyarország évtizedek óta első helyen áll Európában a kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban. Hazánkban a halálozások több mint fele kardiovaszkuláris-, ennek kétharmada koszorúér-betegség miatt következik be. Különösen gyakori a középkorú nők és férfiak infarctus okozta halálása és kórházi kezelése. Jelentős eredményhez az elsődleges, széles társadalmi szintű megelőzés, életmódotatás, étrendi szokások jelentős változása, mozgáskultúra javítása, a szociális helyzet, a stressz csökkentése vezethet. A már kialakult betegég korai felismerése és korszerű, magas szintű orvosi ellátása eredményes lehet a szövődmények és halálozás csökkentésében. Az ischaemiás szívbetegség ellátása életmódváltást, gyógyszeres kezelést és megfelelő indikáció esetén invazív, katéteres intervenciót vagy sebészi revaszkularizációs eljárást jelent.

1.1.2. Stent implantáció

Grüntzing 1977-ben végezte az első ballon coronaria angoplasztikát¹. Számos vizsgálat bizonyította, hogy az angioplasztika eredményesebb, mint a gyógyszeres, kezelés, mind a krónikus angina², mind az akut coronaria^{3,4} szindróma kezelésében. A beavatkozást antikoaguláns és thrombocytá-aggregáció-gátló kezelés (aszpirin, ticlopidin, clopidogrel, GPIIb/IIIa receptor blokkoló) mellett végzik, a kettős thrombocytá-gátló kezelést a beavatkozás után is folytatni kell. Az angioplasztika lehetőségeit tovább tágították az eszközös és az adjuváns terápiás fejlesztések. Coronaria stentet – endovaszkuláris protézist, az eret belülről kítámasztó henger alakú fémhálót - 1987-ban alkalmaztak először. A stentek jelentősen mérsékeltek a restenosis (a kezelt területen bekövetkező újabb szűkület) arányát a percutan transluminális angioplasztikához képest. PTCA alkalmazása esetén a restenosis aránya 20-50%. A stentek alkalmazásával ez az arány 15-20%-ra csökkent, ezzel mérséklődött a nagyobb nemkívánatos kardiovaszkuláris események és a cél-ér revaszkularizáció (ismételt PCI vagy CBAG) kockázata⁵. Ennek köszönhetően az Amerikai Egyesült Államokban már

1999-ben a PCI-k több mint 85%-nál stentet alkalmaztak. Ugyanakkor a restenosis arányának csökkenése ellenére is jelentkezik a betegek mintegy 20%-ánál restenosis, és a szubakut stent-thrombosis kissé gyakoribb, mint PTCA esetén⁶.

A coronaria stentek alkalmazása klasszikus indikációinak köre egyre szélesedik, ma feltétlenül előnyösnek tartják a kezelést a következő esetekben^{7, 8, 9}:

- Akut coronaria-szindróma
- Angioplastika során észlelt vagy fenyegető elzáródás
- Saphena graft elzáródás
- Rekanalizálódott krónikus occlusio
- Restenosis megelőzésére 3 mm-es vagy azt meghaladó erek laesiójában
- Restenosis megelőzésére LAD proximális laesiójában
- PTCA utáni restenosis kezelésére
- Kis erekben szuboptimális angioplastika után
- Hosszú vagy többszörös laesiók kezelésére
- Szájadékszűkület kezelésére.

Nem bizonyított az előnye nem védett bal főtörzs szűkület esetén és néhány területen nem tisztázott a pontos szerepe (pl. instent restenosis kezelésében, diabetes mellitus esetén, többér-betegségben). Ellenjavallatot csak az thrombocyta aggregáció-gátló és/vagy antikoaguláns kezelés kontraindikációja vagy kivihetetlen volta jelent^{4, 7-9}.

1.1.3. Restenosis

A restenosis megnöveli az ismételt revaszkularizáció szükségességét és gyakoriságát, de a restenosis miatt kialakuló myocardialis infarctus ritka. A restenosis általában nem befolyásolja a hosszú távú túlélést^{5,10,11} de a diabeteses betegek esetében a PTCA-t követő restenosis gyakran occlusiv és növeli a mortalitást¹². A korai nagy PTCA-stent összehasonlító vizsgálatokban (STRESS, BENESTENT)^{13,14} az angiographiás restenosis aránya PTCA alkalmazásánál 31,6%, stentnél 22%, az ismételt revaszkularizáció aránya pedig PTCA-nál 13,5%, csupasz fém stent alkalmazásánál 10,2% volt. Általában a stent beültetése utáni restenosis 10-20%-ra becsülik, egyes magas rizikójú betegcsoportokban ez az arány jóval magasabb lehet. A restenosis kockázata a beteg állapotától és az érelváltozás valamint a beavatkozás sajátosságaitól függ. A restenosis kialakulásának valószínűségét fokozza diabetes, akut coronaria szindróma és a restenosis kialakulására való hajlam. A diabeteses betegek

restenosiának esélyét az endothel diszfunkció, a növekedési faktor-képződés rendellenessége és a fokozott thrombosis-készség, ill. thrombocyta-aggregáció fokozódása okozza^{15,16}. Akut coronaria szindrómában a gyulladással járó állapot és thrombotikus környezet fokozza a restenosis kockázatát¹⁷⁻¹⁹.

Az érelváltozás jellemzői közül a restenosis kialakulásában legfontosabb szerepe az érátmérő nagyságának, a beavatkozás előtti és utáni legkisebb lumen-átmérőnek és a laesio hosszának van. A PCI várható sikere/kockázata szempontjából a koszorúér-szűkületeket három (A: alacsony, B: közepes, C: nagy kockázatú) csoportba osztják. A restenosis kialakulásának valószínűsége fordítottan arányos a referencia-átmérővel (a laesiótól proximálisan lévő érszakasz átmérője), ezt mind ballon-angioplasztika²⁰, mind stent implantáció esetében²¹ vizsgálatok igazolták. 2,8 mm-nél kisebb átmérőjű ereknél és kis beavatkozás előtti átmérőnél is nagy a restenosis esélye^{20,22}. Coronaria-stenttel végzett vizsgálatok meta-analízise a stent hosszát találta a legfontosabb rizikófaktornak²³. Speciális állapotok – restenoticus-, aorto-ostialis-, bifurcatio laesio és krónikus teljes occlusio, vagy vena-graftban kialakult laesio - a szokásosnál magasabb restenosis-kockázatot hordoz²⁴⁻²⁷.

A restenosis kialakulásában az elasztikus recoil (az érkeresztmetszet akut csökkenése az elasztikus erők hatására, „visszarugózás”), az érfal sérülése által kiváltott neointimális proliferáció és a vaszkuláris kontrakció (remodeling)^{28,29} játszik szerepet.

A restenosis angiographiás vizsgálattal vagy klinikai tünetek alapján állapítható meg³⁰. Az angiographiás restenosiszt a meghatározott idő alatt kialakuló legalább 50%-os szűkületként definiálják. A gyógyszerkibocsátó-stentek alkalmazásánál a kisebb számú esemény miatt inkrementális indikátort alkalmaznak, a neointima proliferáció mérésére a „late lumen loss”-ot³¹ (a beavatkozást követő és a beavatkozás utáni 6-8 hónapban mért legkisebb lumen-átmérő különbsége) használják. A late lumen loss értékelése a bináris stenosis mérésénél érzékenyebb módszer, jól korrelál azzal, és értéke független az ér átmérőjétől és a laesio hosszától.

Az angiographiás restenosis az esetek közel felében tünetmentes. A klinikai restenosis panaszokat, vagy terhelésre ischaemiát okozó szűkületet jelent.

Szignifikáns szűkületet vagy panaszt okozó restenosis esetén újabb beavatkozás szükséges. A beavatkozás eredményességét a klinikai vizsgálatokban az angiographiás vagy klinikai restenosisal, illetve a major kardiovaszkuláris események előfordulásával értékelik, tehát angiographiás vagy/és klinikai végpontokat definiálnak.

A klinikai végpontok: MACE (major cardiovascular events: halálozás, myocardialis infarctus, a laesio helyén kialakult stenosis miatt szükségessé vált revaszkularizáció, target lesion revascularisation). Angiographiás végpontként az $\geq 50\%$ -os szűkületet, azaz a bináris stenosisot vagy a lumen lossot határozzák meg. A restenosis intravaszkuláris ultrahang-vizsgálattal is felismerhető, a mérhető végpont a volumen obstrukció.

1.1.4. Stent thrombosis

A thrombosisnak egyes szerzők 2, mások 3 formáját különböztetik meg: korai és késői, ill. akut, szubakut vagy krónikus thrombosisot. A 30 napon belül előforduló thrombosisot nevezik korainak, az ezután kialakulót későinek. Akutnak nevezik a 24 órán belül-, szubakutnak a 24 óra- 30 nap között és krónikusnak a 30 napon túl kialakuló thrombosisot. A stent-thrombosis gyakran letális kimenetelű akut coronaria szindrómát okoz. A korai thrombosis leggyakrabban az első 11 nap alatt alakul ki, és valószínűleg mechanikus tényezők okozzák³². A késői thrombosis kialakulásában a thrombocytagátló kezelés elhagyása mellett egyéb mechanizmusok is szerepet játszhatnak (nem megfelelő re-endothelizáció, toxikus hatás, túlérzékenység, expanszív remodeling)^{33,34}.

Cutlip³⁵ 6 csupasz stenttel végzett vizsgálatot elemezve 0,9%-nak, Oxford³⁶a Mayo Klinika regisztere alapján 0,51%-nak találta a stent-thrombosis előfordulását. A gyógyszer-kibocsátó stentek alkalmazása esetén ennél kissé magasabb a stent thrombosis előfordulásának aránya ($>1,0\%$), ennek feltehetően a késői endothelizáció és a fokozott thrombocytá-aggregáció az oka. A stent thrombosis kialakulását jelentősen csökkentette a kettős thrombocytá-aggregáció-gátló kezelés (aszpirin és thienopyridinek együttes alkalmazása), valamint különböző technikai fejlesztések, mint a stent behelyezésénél alkalmazott nagynyomású infláció és intravaszkuláris ultrahang-vizsgálat. A beavatkozás során általában aszpirint és clopidogrelt vagy GP IIb/IIIa-gátlót – abciximab, tirofiban, eptifibatid) alkalmaznak.

1.1.5. DES-ben használt gyógyszerek

A gyógyszerkibocsátó-stentek^{37,38} az egyes mechanizmusok befolyásolásával fejtik ki hatásukat, azaz immunszuppresszív, antiproliferatív, gyulladásgátló és sebgyógyulást elősegítő hatást fejthetnek ki³⁹.

- Immunszuppresszív szerek

A sirolimus⁴⁰ és analógjai (tacrolimus, everolimus) és a mycophenolsav tartozik ebbe a csoportba. A sirolimus (rapamycin, Rapamune) makrolid antibiotikum, eredetileg vesetranszplantációban a rejekció gátlására alkalmazták. Immunszuppresszív és antiproliferatív hatása teszi alkalmassá stentekben való használatra, és valószínűleg gyulladásgátló hatása miatt tér el a klinikai hatása a paclitaxelétől.

A sirolimus-stent (Cypher, Cordis Corp., Johnson and Johnson) nem erodálódó polymert és sirolimust tartalmaz, a sirolimus koncentráció 140 µg/cm/stent.

A tacrolimus és everolimus is makrolid antibiotikum, a mycophenolsav (mycophenolic acid, MPA).

- Antiproliferatív szerek

A paclitaxel⁴¹ – eredetileg tumorellenszer, gátolja a simaizmok proliferációját és migrációját, magasabb koncentrációban pedig az endothel-sejtek proliferációját is. Többféle paclitaxel kibocsátó stent van forgalomban, leggyakrabban a Taxust (Boston Scientific) használják

Az acinomycin D antiproliferatív antibiotikum.

Tyrosin-kináz-gátlók: angiopeptin, batimastat.

- Gyulladásgátlók

A kortikoszteroidok a gyulladásgátló és immunszuppresszív hatás széles spektrumával rendelkeznek.

- Egyéb vegyületek.

1.1.6. Stent technológia

A stent klinikai hatásait a stent-alapváz, a bevonat és a stent bevonatába vagy közvetlen felületére vitt gyógyszer határozza meg⁴².

Az ereket belülről kitámasztó fémhálók többféle anyagból – többnyire fémből, sebészi acélból, platinából, króm-kobalt, platina-iridium vagy platina-kobalt ötvözetből, nitinolból – készülnek. Alapanyaguk, szerkezetük és felületük, architektúrájuk – a fémháló vastagsága, zártsága, a végek lekerekítettsége - meghatározó a klinikai hatásosság szempontjából.

A gyógyszer-kibocsátó stentek hatóanyagait a stent felületére viszik fel. A hatóanyag a beültetés utáni hónapokban fokozatosan kioldódik, s ezzel mérsékli az érnek a stentre adott reakcióját. A stent bevonata legtöbbször polimer, ebből szabadul

fel néhány heten-hónapon át a hatóanyag. A gyógyszer kioldódása folyamatos, egyenletes, vagy kezdetben nagyobb mértékű lehet (slow és moderate release, SR, MR stentek). A leggyakrabban alkalmazott polimer a poli-n- butil metakrilát (PNBM) és a poli-laktid-kapro-lakton. Biológiai polimerként foszfolipidet használnak.

1.2. A bizonyítékok

1.2.1. A standard- és gyógyszeres stentek összehasonlító klinikai vizsgálatai

A percutan coronaria intervenció eredményessége jelentősen javult a stentek, különösen a gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazásával és a thrombocyta-gátló terápiás eljárások fejlődésével, de az esetek 10-20 %-ában még így is restenosis, kb.1 %-ban stent thrombosis alakulhat ki⁶. A következőkben a fém stentek és gyógyszerkibocsátó stentek hatásosságát, eredményességét és biztonságosságát elemző klinikai vizsgálatokat, majd az ezek alapján elvégzett meta-analíziseket és technológiai értékeléseket mutatjuk be.

A fejezetben először a randomizált kontrollált vizsgálatok és a regiszterek adatait, majd a vizsgálatok szisztematikus és kritikus értékelését, ill. a meta-analíziseit ismertetjük.

1.2.1.1. Irodalom-keresés és kiválogatás módszere

A Pubmed-Medline, Cochrane Collaboration, Embase és Clinical Evidence adatbázisaiban és releváns szakmai website-okon (<http://www.heart.org>, <http://www.tctmd.com>) fellelhető, fém stenteket és gyógyszerkibocsátó stenteket, valamint különböző gyógyszerkibocsátó stenteket összehasonlító randomizált vizsgálatokat, meta-analíziseket és szisztematikus értékeléseket tekintettük át. Felhasználtuk az Európai Kardiológiai Társaság, és Amerikai Kardiológiai Társaság és Amerikai Kardiológiai Kollégium kongresszusi kivonatait is. A vizsgálatok beválasztásánál alapvető kritérium volt a valódi randomizáció, a módszerek leírása, az intention to treat elvű, klinikai végpontokat is tartalmazó értékelés és a megfelelő követési idő. Összesen 30 vizsgálatot ismertetünk, ezek közül 8 sirolimus-kibocsátó- és fém stentet, 8 paclitaxel-kibocsátó- és fémstentet, 4 egyéb immunszuppresszív szer (tacrolimus, zotarolimus)- kibocsátó és fém stentet, 10 pedig sirolimus- és paclitaxel-kibocsátó stentet egymással hasonlított össze.

A meta-analízisekben szerepel azonban olyan vizsgálat is, amely nem jelenik meg a mi általunk kiválogatott vizsgálatok között: a CORPAL vizsgálat kongresszusi kivonata nem volt elegendő az értékeléshez.

A vizsgálatok pontszerű értékeléséhez az Európai Kardiológiai Társaság PCI munkacsoportja elnöke által javasolt és publikált – az ESC ajánlásai alapján fejlesztett - Silber score-t használtuk^{7,41,42}. A Silber féle értékelésnél kiemelt szerepet kapnak

az elsődleges klinikai végpontok, a független értékelő és monitorozó testület (különösen a képzővizsgálatoknál), és a megfelelő statisztikai értékelés.

A Silber Score szerinti értékelés paramétereit és eredményeit:

PARAMÉTER	Adható pontok
Klinikai primer végpont (TLR, TVR, TVF, MACE)	Igen=3 Nem=0
Kettős vak (orvosok számára is)	Igen=1 Nem=0
A primer végpont értékelésének intervalluma ≥ 6 hónap	Igen=1 Nem=0
Multicentrikus (legalább 3 centrum)	Igen=1 Nem=0
Független értékelő és monitorozó	Igen=1 Nem=0
Primer végpont elérése	Igen=1 Nem=0
≥ 80% statisztikai erő a primer végpontra vonatkozóan	Igen=1 Nem=0
A követés során a primer végpontot ellenőrző angiographia ≥ 80% -ban vagy a klinikai végpontot ellenőrző vizit ≥ 95% megtörtént	Igen=1 Nem=0
Maximálisan adható pont	10

1.2.1.2. A vizsgálatok értékelése

A kiválasztott vizsgálatokat az alábbi szempontok szerint tekintettük át:

- A vizsgálatok minősége
- A vizsgálatok jellemzői:
 - Alkalmazott stent fajtája,
 - A hatásosság és biztonságosság értékelése,

- hatásossági és biztonságossági paraméterek
- a mérés módszerei
- értékelés módszerei
- Centrumok,
- Betegszám, a bevont betegek jellemzői, a laesio jellemzői
 - a beteg rizikó-státusa
 - a laesio kockázati besorolása,
- Bevételi és kizárási kritériumok,
- Kiegészítő gyógyszeres kezelés,
- Követés tartama és módszerei.

A vizsgálatoknál használt stentek szerkezetileg, köpenyük anyagában, a kibocsátandó gyógyszerben, azok hatóanyagtartalmában és a hatóanyag-leadás kinetikájában tértek el egymástól.

A klinikai vizsgálatokban a hatásosság értékelése – mint a bevezetőben leírtuk – klinikai és képalkotó vizsgálatokkal történt. A hatásosság értékelésére az Európai Kardiológiai Társaság a klinikai végpontokat tartja meghatározónak és a képalkotó vizsgálatok eredményeit közvetett végpontnak tekinti. Ugyanakkor számos DES-vizsgálat primer végpontjaként angiographiás vagy IVUS-paraméter szerepel. Ennek gyakorlati oka van, ugyanis az angiographiás végpontú vizsgálatokhoz kisebb betegszám is elegendő. Az elsődlegesen közvetett paraméterekre tervezett vizsgálatok szekunder klinikai végpontjai azonban többnyire nem használhatók bizonyítékként.

Klinikai végpontok:

- Hatásosságot jelző végpont a klinikai restenosis (target lesion revascularization TLR, target vessel revascularization, TVR, target vessel failure TVF) vagy major kardiovaszkuláris esemény (halál, myocardiális infarctus, TVR, TVF, stent thrombosis)
- Biztonságosságot jelző végpont a szubakut stent thrombosis és a beavatkozás utáni 30. napon belül kialakuló MACE.

Képalkotó vizsgálattal detektálható végpontok: in-stent és in-segment restenosis.

- Bináris stenosis (50%, vagy annál nagyobb szűkület aránya, BRR),
- Diameter stenosis (DS%),

- Late luminal loss. (LLL) Kvantitatív angiographiával azonosítható, a restenosis legjobb mechanikai mutatója
- Térfogat obstrukció (percent volume obstruction). Coronarián belüli UH vizsgálattal mérhető újraszűkülést mutató paraméter.

Az egyes vizsgálatok összehasonlítását nehezíti, hogy az egyes, főleg klinikai események és paraméterek definíciója eltérő. A vizsgálatot végző centrumok és a bevont betegek nagyobb száma az eredmény megbízhatóságát növeli.

A beavatkozás rövid és hosszú távú eredményességét a beteg klinikai sajátosságai és a laesio eltérései befolyásolják. A beteg diabete, előzetes ischaemiás eseménye, akut coronaria szindrómája, hypertonia betegsége, hyperlipoproteinaemiája és dohányos volta kedvezőtlen a beavatkozás kimenetele szempontjából, ezek közül a diabetes a legfontosabb kockáztnövelő tényező. A technikailag komplikált szűkületek a hosszú, kis átmérőjű érben, bifurcatioban, meszes érben, több éren egyszerre jelentkező laesiók, a bal főtörzs szűkülete, a krónikusan elzáródott erek, a graftban kialakuló stenosis, vagy stentben kialakuló restenosis. A több, egymást átfedő stent is fokozza a kockázatot. A legtöbb, főleg korai vizsgálatban a kis-közepes kockázatú betegek kerültek be, és kevés az olyan vizsgálat, ahol kifejezetten magas rizikójú betegek is bekerültek. A kockázati tényezők közül a

- laesio hossza,
- referencia-ér átmérője,
- laesiók ill. stentek száma,
- laesio súlyossága, és a
- diabetes meghatározó volt a vizsgálati célcsoport kiválasztásában, míg a többi kizáró tényezőként szerepelhetett a vizsgálati protokollokban.

A vizsgálatokban leggyakrabban alkalmazott kezelés:

- A beavatkozás előtt aszpirin és telítő adag thienopyridin (többnyire clopidogrel, néha ticlopidin)
- A beavatkozás alatt heparin és a beavatkozást végző orvos döntése szerint GPIIb/IIIa –gátló (ezt jelöltük a táblázatokban standard terápiaként), majd a
- Beavatkozás után élethosszig aszpirin és –ez a legnagyobb és klinikailag is legjelentősebb eltérés a vizsgálatok között – általában 3-6 hónapig clopidogrel. Néhány vizsgálatnál eltérés volt a sirolimus- és paclitaxel-kibocsátó stenteknél

alkalmazott beavatkozás utáni thrombocyta-aggregáció-gátló kezelés tartamában is.

A leggyakrabban alkalmazott gyógyszerkibocsátó stentek vizsgálatait külön-külön tárgyaljuk.

A követés tartama legtöbb esetben legalább 9 hónap, leggyakoribb a 9-12 hónapos követés. A legkorábbi vizsgálatok kutatói – pl. SES vs BMS vizsgálatok: RAVEL, SIRIUS, C és E SIRIUS már 4 éves tapasztalatokkal rendelkeznek.

1.2.1.3. Randomizált kontrollált vizsgálatok

A leggyakrabban használt sirolimus és paclitaxel stentekkel számtalan klinikai vizsgálatot végeztek, emellett everolimus, actinomycin vizsgálatok is voltak. Csupasz fém-stenteket gyógyszer-kibocsátó stentekkel, illetve gyógyszer-kibocsátó stenteket egymással hasonlítottak össze.

1.2.1.3.1. Vizsgálatok sirolimus-kibocsátó versus fémstenttel (SES vs BMS).

Sirolimus	RAVEL	Morice ⁴³ 2002, Regar ⁴⁴ , 2002, Serruys ⁴⁵ , 2002
Sirolimus	SIRIUS	Moses ⁴⁶ 2003, Holmes ⁴⁷ 2004, Moussa ⁴⁸ 2004, Cohen ⁴⁹ 2004
Sirolimus	C-SIRIUS	Schampaert ⁵⁰ 2004
Sirolimus	E-SIRIUS	Schofer ⁵¹ 2003
Sirolimus	DIABETES	Sabate ⁵² 2005
Sirolimus	PRISON	TCT 2005 ⁵³
Sirolimus	SCANDSTENT	Kelbaek ⁵⁴ 2006
Sirolimus	SISR	Holmes ⁵⁵ 2006

A vizsgálatok Silber score-ja:

	RAVEL	SIRIUS	C SIRIUS	E SIRIUS	DIABETES	SCAND-STENT	PRISON	SISR
Klinikai primer végpont (TLR, TVR, TVF, MACE)	0	3	0	0	0	0	0	3
Kettős vak (orvosok számára is)	1	1	1	1	1	1	0	0
A primer végpont értékelésének intervalluma ≥ 6 hónap	1	1	1	1	1	1	1	1
Multicentrikus (legalább 3 centrum)	1	1	1	1	1	1	0	1
Független értékelő és monitorozó	1	1	1	1	1	1	0	1
Primer végpont elérése	1	1	1	1	1	1	1	1
$\geq 80\%$ statisztikai erő a primer végpontra vonatkozóan	1	1	1	1	1	1	0	1
A követés során a primer végpontot ellenőrző angiographia $\geq 80\%$ -ban vagy a klinikai végpontot ellenőrző vizit $\geq 95\%$ megtörtént	1	1	1	1	1	1	0	1
Összesen	7	10	7	7	7	7	2	9

A vizsgálatok főbb jellemzői:

Vizsgálat	Intervenció	Elsődleges kimenetek	Másodlagos kimenetek	Helyszín és centrumok	Beválasztási kritérium	Fontosabb kizárási kritériumok	Kiegészítő terápiák	Követés
C-SIRIUS	BM:Bx Velocity, DES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm2,	8. hónap- ban angiographi a: In-stent MLD	9. hónapig: MACE (TLR- PCI, TLR- CABG, TVR, TVF Szubakut stent thrombosis	8 centrum, 102 beteg	de novo 15-32 mm hosszú coronaria laesio, 2,5-3,5 mm átmérőjű érben	Friss MI, bal főtörzs több, mint 50%-os szűkülete, teljesen kalcifikált, vagy thrombotizált laesio, LVEF< 25%, gy. allergia	BE: aszpirin BA: standard th (ASA, GPIIb/IIIa blockoló, heparin) BU: Clopidogrel 2 hónap	8, 9 hó
DIABETE S	BMS:Bx Velocity, DES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm2	9. hónap- ban in- segment late lumen loss	MACE(össz TLR, late stent thrombosis)	4 centrum, 160 beteg	kezelt diabetes, és de novo coronaria stenosis 1, 2 vagy 3 érben, az ér átm.< 4,0 mm	Gyógyszeresen nem kezelt csökkent glükóz- tolerancia, terhesség i diabetes, saphena bypass-szűkület, artériás bypass graft, nem védett bal főtörzs-szűkület, LVEF<25%, előzetes brachyterápia, DES, resztenotikus laesio, 72 órán belül ACS	BE: ASA BA: standard th (aszpirin, GPIIb/IIIa blockoló, heparin) BU: Clopidogrel 1 év	1. és 9 hónap, addicionáli san 12 v. 13 hónap

E-SIRIUS	BMS:Bx Velocity DES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm2	In-stent MLD 8 hónapnál	1, 6, 9, 12. hónap MACE, 2-5 év: BRR (≥50%) 8 hónap:l TLR, TVR, TVF, 9. hónap: eljárás sikeressége	Multicentrik us (35), Európa	egyetlen, de novo coronaria lesio, 2,5-3 mm átmérő, 15-32 mm hossz, DS >50%, CCS angina vagy UA (Braunwald B&C, I-II) vagy dokumentált silent ischemia	24 órán belül MI, védtelen bal főtrzs, aorta szájadéknál lévő laesio, teljes occl., thrombus, kalcifikált laesio, LVEF<25%, kreatinin emelkedés, eszközös előkezelés, 30 napon belül végzett, vagy tervezett beavatkozás	BE: ASA, clopidogrel v. Ticlopidin BA: standard BU:ASA élethosszig, clopidogrel vagy ticlopidin 2 hónapig	Klinikai 1, 6, 9, 12 hónap, és 2-5 év Angiogram jai 8 hónap
PRISON II	BMS:Bx Velocity SES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm2	6. hónap: bináris restenosis	30 nap, 6, 12 és 24 hónapban MACE (TLR, TVR, TVF, non- TV—PCI, stent thrombosis)	2 centrum, 200 beteg	2 hétnél régebbi teljes coronaria- occlusio, ischaemia jelei	Kereszteződő ér, veseelégtelenség, heparin, aspirin vagy clopidogrel kontraindikáció	BU: ASA és clopidogrel legalább 6 hónapig	30 nap, 6, 12 és 24 hónap
RAVEL	BMS:Bx Velocity SES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm2	Late lumen loss (in stent) (közvetlenül a be- avatkozás után és 6 hónapnál)	In-stent restenosis%,bi náris restenosis, MACE (halál, MI, TVR) 1, 6 és 12 hónapnál	Multicentrik us (19), nemzetközi	Egy natív laesio. 2,5-5,5 mm átmérő (lefedhető 18 mm-es stenttel), 51- 99% lumenális átmérő restenosis, ≤TIMI I, stabil, instabil vagy silent ischemia	MI, védtelen bal főtörzst, okozott lumenális szűkület ≥ 50%, kamra aorta szájadéknál lévő lesio, meszes lesio, látható thrombus, LVEF <30%, túlérzékenység	BU: ASA., élethosszig, clopidogrel vagy ticlopidine	

SCAND-STENT	BMS:Bx Velocity, SES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ²	6. hónap: MLD, bináris restenosis gyakorisá- ga	6. és 12. hónap: MACE, stent- thrombosis, diaméter stenosis, late loss, late loss index.	4 centrum, 322 beteg	Stabil, vagy instabil angina/NSTEM I, egyelőtlen de novo komplex laesio, ér átmérő:2,25- 4,0 mm	72 órán belüli MI, GI vérzés, veseelégtelenség, nem védett bal főtörzs, látható thrombus a laesióban, súlyos kalcifikáció	BU: ASA, clopidogrel	n.a.
SIRIUS	BMS:Bx Velocity DES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ²	9. hónap: TVF(kardiáli s halál, MI, TVR)	Beavatkozás sikeressége, költségek, 8. hónap: bináris stenosis, 9. hónap: TLR, TVR, 30. nap, 9 hónap, 2 és 3 év:MACE	53 centrum 1058 beteg (Angiogr.alv izsgálat:850 beteg, IVUS alvizsgálat:2 50 beteg)	Egyetlen 2,5- 3,5 mm átmérőjű, 15- 30 mm hosszú de novo coronaria laesio, ischaemiás tünetekkel	24 órán belül MI, instabil angina IIIB vagy IIICosztály, LVEF<25%, nem védett bal főtörzs, ostium-laesio. teljesen elzárt ér	BE:ASA és telítő aadag clopidogrel, BA: standard BU:ASA és 3 hónapig clopidogrel/ ticlopidin	9 hónap, 2 és 3és 5 év
SISR	BMS:Bx Velocity SES: Cypher PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² Intravascula-ris brachyterápia	9. hónap: TVF (halál, MI, TVR)		384 beteg, több centrum	Instent restenosis, stabil v. instabil angina, 15-40 mm hosszú, 2,5-3,5 mm átmérőjű, a brachyth.-hoz megfelelő méretű ér.	24 órán belül MI, LVEF<40%, előzetes mellkasi irradiáció, teljes occlusio, nem védett bal főtörzs >50% stenosisa, vesebs.	BE: ASA + clopidogrel vagy ticlopidin BA.standard BU: ASA+clopidogre l vagy ticlopidin	

A SES vs BMS vizsgálatok eredményei:

	RAVEL		SIRIUS		C-SIRIUS		E-SIRIUS		DIABETES		SCAND STENT		ENDEAVOR III.	
Laesio/beteg	Standard		Standard		Hosszú, kis átmérőjű laesio		Hosszú, kis átmérőjű laesio		Diabeteses betegek		Komplex laesio		Standard	
Stent	SES	BMS	SES	BMS	SES	BMS	SES	BMS	SES	BMS	SES	BMS	SES	ABT-578
TLR %	0,0	22,0	4,1	16,6	4,0	18,0	4,0	20,9	6,3	31,2	2,4	29,6	3,5	6,3
TVR %														
TVF %			8,6	21,0									11,5	12
Halálozás %	0,0	17,0	0,9	0,6	0,0	0,0			1,3		0,6	0,6	0	0,6
MI %	2,5	2,5	2,8	3,2	2,0	4,0					0,6	3,1		
MACE 6-9 hó-1 év %	5,8	28,8	7,1	18,9	4,0	18,0	8,0	22,6	10,0	36,3			7,1	7,6
Late loss (in stent) mm	-0,01	0,80	0,17	1,0	0,12	0,69	0,19	0,8	0,06	0,47			0,13	0,34
BRR %	0,0	26,6	3,2	35,4	2,30	52,3	5,9	42,3	3,9	31,7				
MLD mm	2,42	1,64			2,53	2,50	2,22	1,33			2,48	1,63		
DS %	15,0	37,0									19,3	43,8		
Primér végpontot elérték-e?	igen		igen		igen		igen		igen		igen		nem	

A DIABETES vizsgálatba csak diabeteses betegeket vontak be, de bekerülhettek diabetesesek a 3 SIRIUS, valamint a RAVEL vizsgálatba is, így 400 diabeteses beteg eredményei állnak rendelkezésre.

Az első nagy vizsgálat a RAVEL volt, amelynek már 1-, 2- és 3 éves eredményei is megjelentek. A TLR-mentes túlélés aránya a SES csoportban az 1. évben 99,2%, a 2.-ban 96,5%, a 3.-ban 87,9% volt, szemben a BMS csoportban észlelt 75.9-75.9-75.0 %-kal. A MACE előfordulása a 3. évben 15.8 versus 33.1% volt. Ebben a vizsgálatban általában kevésbé komplex laesiókat kezeltek és csak egyetlen stentet ültettek be.

A SIRIUS pivotális vizsgálat volt, több mint 1000 értékelt beteggel, és komplex laesiójú betegek is bekerültek. A betegek 24,6%-a diabeteses volt, kis erekben (átlag 2.80 mm) hosszú (15-30 mm) laesióval, 29% volt a nők részvételi aránya. A TLR szignifikánsan kevesebb volt a magasabb rizikójú laesióknál (kis erek, hosszú laesiók) és diabeteses betegeknél; a kis erekben 7,3 vs 20.6%, a hosszú laesióknál 4.5 vs 17.7%, diabeteses betegek esetében 6.9 vs 22.3%. A 2 éves eredmények: SES vs BMS; TLR:5.8 vs 21.3%, TVF: 12.0 vs 26.7%, MACE:10.1 vs 24.4%. A beavatkozás alatt GP IIb/IIIa-gátlóval kezelt 74 betegnél kisebb volt az ISR- és MACE aránya. Feltűnően magas volt az angiographiás restenosis aránya a kontroll csoportban.

1.2.1.3.2. Vizsgálatok paclitaxel versus standard stenttel (PES vs BMS)

Paclitaxel	ASPECT	Hong ⁵⁵ 2003, Mintz ⁵⁶ 2003
Paclitaxel	DELIVER	Lansky ⁵⁷ 2004
Paclitaxel	ELUTES	Gershlick ⁵⁸ 2004
Paclitaxel	TAXUS I	Bullesfeld ⁵⁹ 2003, Grube ⁶⁰ 2003
Paclitaxel	TAXUS II	Colombo ⁶¹ 2003, Tanabe ⁶² 2004,
Paclitaxel	TAXUS III	Grube ⁶³ 2002, Tanabe ⁶⁴ 2003
Paclitaxel	TAXUS IV	Stone ⁶⁵ 2004, Moses ⁶⁶ 2005, Dangas ⁶⁷ 2005, Ellis ⁶⁸ 2005, Wong ⁶⁹ 2005, Hermiller ⁷⁰ 2005, Teirstein ⁷¹ 2005,
Paclitaxel	TAXUS V	Stone ⁷² 2005
Paclitaxel	TAXUS VI	Grube EuroPCR 2004 ⁷³
Paclitaxel	TAXUS V-ISR	Stone ⁷⁴ 2006

A vizsgálatok Silber score-ja:

	ASPECT	DELIVER	ELUTES	TAXUS I	TAXUS II	TAXUS IV	TAXUS V	TAXUS VI
Klinikai primer végpont (TLR, TVR, TVF, MACE)	0	3	0	3	0	3	3	3
Kettős vak (orvosok számára is)	1	0	1	1	1	1	1	1
A primer végpont értékelésének intervalluma \geq 6 hónap	0	1	1	0	1	1	1	1
Multicentrikus (legalább 3 centrum)	1	1	1	1	1	1	1	1
Független értékelő és monitorozó	1	0	1	1	1	1	1	1
Primer végpont elérése	1	0	1	1	1	1	1	1
\geq 80% statisztikai erő a primer végpontra vonatkozóan	1	0	0	0	1	1	0	1
A követés során a primer végpontot ellenőrző angiographia \geq 80% -ban vagy a klinikai végpontot ellenőrző vizit \geq 95% megtörtént	1	1	0	1	1	1	1	1
Összesen	6	6	5	8	7	10	9	10

A vizsgálatok főbb jellemzői:

Vizsgálat	Intervenció	Elsődleges kimenetek	Másodlagos kimenetek	Helyszín és centrumok	Beválasztási kritérium	Fontosabb kizárási kritériumok	Kiegészítő terápiák	Követés
ASPECT	BMS: Supra G DES: ASPECT Supra G High Dose ill. Low Dose (Paclitaxel), nem polimer 1 ill. 1,3 ug/mm ²	4-6 hónap: angiogr. DS %	5,8. hónap: Halálozás, QMI, TLR, stent thrombosis	3 centrum, 177 beteg	Egy, de novo vagy nem in-stent restenosis, natív arterián a lesio, 2,25-3,5 mm, <15 mm hosszúság	Graft lesio, súlyos calcificatio, súlyos proximalis tekervények hajlat (angulation)>45°, trombus, teljes occlusio, MI 72 órán belül, CI vérlemezke ellenes anyagok (antiplatelet agents), bal főtörzs lesio, LVEF <40%	BU: ASA és clopidogrel (137), vagy cilostazol (37) beavatkozást követő 1-6 hónapig	4-6. hónap, 5,8 hónap
DELIVER	BMS: Multi Link Penta DES: ACHIEVE Multi Link Penta (Paclitaxel), nem polimer 3,0 ug/mm ²	9. hónap: TVF	9. hónap: MACE (halál, MI, TLR, TVR, TVF), stent thrombosis	61 centrum, 1043 beteg	Több ér beteg fokális de novo lesiokkal natív coronaria arterián, 2-5 –től 4,0 mm átmérő	Llesio aorta szájadéknál,, védtelen bal főtörzs, trombus, calcificatio, tekervényes ér, (tortuosity), hajlat, LVEF <30%, korábbi vagy tervezett beavatkozás 180 napon belül	BE: ASA, clopidogrel BA: standard BU: ASA és clopidogrel 90 napig	9. hó
ELUTES	BMS: VflexPlus DES: ELUTES Vflex Plus (Paclitaxe)l, nem polimer 0.2, 0.7, 1.4, 2.7 ug/mm ²	6. hónap: DS %	NA	190 beteg, nem közölt a centrumszám	De novo lesiok (hossz <15 mm, A/B I típus) 2,75-3,50 mm natív erekben	Súlyos meszesedés, bal főtörzs lesio, cél ér több lesioja	BU: ASA és clopidogrel 3 hónapig	

TAXUS I	BMS:NIRx DES: TAXUS PC:Translute1,0 ug/mm ²	30. nap: MACE (MI,TVR)		3 centrum, 61 beteg	Egy de novo vagy re- stenosis, hossz ≤12 mm, érátmérő 3,0-3,5 mm, DS 50-99%	MI 72 órán belül, LVF <30%, stroke 6 hónapon belül, vesebts, egynél több stent szükséges, túlérzékenység	BE:ASA, heparin, clopidogrel BU:ASA 12 hónapig és clopidogrel 6 hónapig	1, 6, 9, 12 hónap
TAXUS II	BMS:NIRx DES: TAXUS PC:Translute1,0 ug/mm ²	6. hónap: netto térfogat elzáródás (%)	6. hónap:stent thrombosis	38 beteg, 536 beteg	Egy de novo lesio, 3,0-3,5 mm, <12mm, dokumentált AP	Jelenlegi MI (<72 óra), stroke 6 hónapon belül, vese disfunctio, LVF >30%,	BU:ASA 6 hónapig és clopidogrel 6 hónapig	
TAXUS IV	BMS:Express DES:TAXUS PC:Translute 1.0 ug/mm ²	9. hónap:TVF	1.-4.-9. hónap: MACE (halál, MI, TVR,TLR) stent thrombosis	73 centrum, 1314 beteg	Stabil vagy instabil coron syndroma, laesio hossza 10-28 mm, ref. Átmérő:2.5-3.75 mm	ST eleváció, CKMB>normál érték kétszerese, Teljes occlusio, thrombosis gyanúja .	BE:ASA és clopidogrel BA: standard, BUÉ ASA élethosszig és clopidogrel legalább 6 hónapig	1,4,9 hó, 1,2,3,4,5 év
TAXUS V	BMS: Express DES: TAXUS PC:Translute 1,0 ug/mm ²	9. hónapban TVR	9. hónapig MACE (TLR összes, TLR-PCI, TLR- CABG, acut és subacut stent thrombosis), MLD late loss, bináris stenosis	Multicentrikus (66 centrum), 1172 beteg	Ischaemia, de novo laesio. PCI indikáció. Laesio hossza 10-46 mm, az ér átmérője 2.25- 4.0 mm	72 órán belül AMI, 6 hónapon belül stroke, LVEF<25%, kemoth vagy élettartamof befolyásoló bts., tervezett CABG, antithrcyta-th kontraindikáció	BE: ASA, clopidogrel BU: legalább 6 hónapig clopidogrel, élethosszig ASA	1,4,9 hónap és 5 év
TAXUS VI	BMS: Express DES: TAXUS, PC:Translute1,0 ug/mm ²	9. hónapban TVR	MACE (halálozás, MI, TLR összes, TLR-PCI, TLR- CABG, TVF), acut és subacut stent thrombosis	Multicentrikus (44 centrum) 446 beteg	De novo hosszú, komplex laesio, a laesio hossza 20.67 mm stent hossza:33,4 mm	NA	Beavatkozás előtt: aszpirin Beavatkozás alatt: Beavatkozás után:	1, 6, 9 és 12 hó

TAXUS V-ISR	BMS: Express DES: TAXUS, PC:Translute1,0 ug/mm ² Brachyterápia	9.hónapban TVR	MACE (halálozás, MI, TLR összes, TLR-PCI, TLR- CABG, TVF), acut és subacut stent thrombosis	Multicentrikus, 37 centrum) 396 beteg	In-stent restenosis		NA	
--------------------	---	-------------------	---	---	------------------------	--	----	--

A PES vizsgálatok eredményei:

	TAXUS I.		TAXUS II.				TAXUS IV.		TAXUS V.		TAXUS VI.	
Laesio/beteg	Standard		Standard				Standard		Komplex I /diabetes/több stent		Komplex és hosszú laesio/több stent/kis erek	
Stent	PES	BMS	Tax SR	SR kontroll	Tax MR	MR kontroll	PES	BMS	PES	BMS	PES	BMS
TLR %			4,6	12	3,1	14,6	3	11,3	8,6	15,7	6,8	18,9
TVR %							4,7	12	12,1	17,3	9,1	19,4
TVF %							5,1	12,1				
Halálozás %							1,4	1,1	1,4	1,3	0	0,9
MI %			1,5	5,3	2,3	5,4	3,5	3,7	4,6	5,3	6,1	8,2
MACE 6-9 hó-1 év %	3	10	8,5	19,5	7,8	20	8,5	15	15	21,2	16,4	22,5
Late loss (in stent) mm	0,36	0,71	0,31	0,79	0,3	0,77	0,23	0,61	0,5	0,9		
BRR %	0	0,71	2,3	17,9	4,7	20,2	7,9	26,6	13,7	31,9		
DS mm	0	10	19,5	31,8	18,2	33,9			25,3	43,6		

Nettó vol. Obstrukció (%)	13,5	27,2	7,84	23,17	7,84	20,54			13,1	31,8		
MLD mm							2,03	1,68				
Primér végpontot elérték-e?	igen		igen			igen		igen		igen		

	TAXUS V - ISR		ASPECT			DELIVER I.		ELUTES			
Laesio/beteg	Standard		Standard			Standard		Standard			
Stent	PES	Brachyterápia	PES 3,1 mcg	PES 1,3 mcg	BMS	PES	BMS	PES 2,7 mcg	PES 1,4 mcg	PES 0,7 mcg	PES 0,2 mcg
TLR %	6,3	13,9	3,4	3,4		8,1	11,3	2,7	2,6	2,6	5,4
TVR %	10,5	17,5				1,6	1,4				
TVF %	11,5	19,6				11,9	14,5				
Halálozás %	0	0,5	0	1,7				2,7	0	0	0
MI %	3,7	4,6				1,2	1	2,6	0	2,6	0
MACE 6-9 hó-1 év %	11,5	20,1				10,3	13,3				
Late loss (in stent) mm	0,25		0,29	0,57	1,04	0,81	0,98				
BRR %		12	4	12	27	14,9	20,6	0,11	0,47	0,47	0,71
DS mm			14	23				3,2	13,5	14,3	20,6
Nettó vol. Obstrukció (%)								14	23	26	33

MLD mm		2,21	2,53	2,28	1,79	2,08	1,86				
Primér végpontot elérték-e?	igen		igen		nem		igen				

A paclitaxel-kibocsátó stent vizsgálatokat nem-polimer alapú és polimer-alapú stentekkel végezték. Nem polimer alapú paclitaxel-kibocsátó stent-vizsgálat volt az ASPECT, ELUTES és DELIVER. A polimer bázisú stentes vizsgálatokat a TAXUS-program keretében tervezték, ide tartozik a TAXUS I, II, IV, és VI, valamint a TAXUS V-ISR vizsgálat. Kétféle kioldódású stentet használtak, a lassan (slow release, SR) és közepesen gyorsan (moderate release, MR) felszabadulót. Utóbbiból az első 2 napban nagy adagban, a lassú kioldódásúban pedig az első 15-20 napon folyamatosan és egyenletesen szabadul ki a hatóanyag. A SR formulációt használták a TAXUS I, TAXUS IV és TAXUS V vizsgálatban, MR-t a TAXUS VI-ban és a kettőt hasonlították össze a TAXUS II-ben. A vizsgálat hatásosnak és egyenértékűnek találta a kétfajta formulációt. A TAXUS II vizsgálat primer végpontja az IVUS vizsgálattal mért volumen obstrukció volt. A TAXUS II vizsgálat 2 éves eredményei is rendelkezésre állnak, a MACE előfordulási arányát a 2. évben a SR PES-nél 14.2 %-nak, a MR-nél szintén 14.2%,-nak, az egyesített kontroll csoportnál 24.6%-nak találták. A TLR-mentes túlélés 96.3, 94.6 vs 83.3% (P=0.0002) volt.

A TAXUS IV vizsgálat a legnagyobb PES vizsgálat, több mint 1300 értékelt beteggel. Külön elemezték a különböző rizikójú csoportokat (külön alcsoportokat képeztek a diabeteses, vagy GPIIb/IIIa-gátlóval kezelt betegeknek, és elkülönítve értékelték a különböző referencia átmérőjű érben elhelyezkedő ill. kb. hosszú laesiók ellátási eredményeit). Az egyes alcsoportokban hasonló volt a TVR csökkenése a BMS-hez képest, és nem volt különbség az egy éves halálozási és infarctus előfordulási arányban sem. 559 betegnél angiographiás követés is volt.

A TAXUS VI vizsgálat paclitaxel MR-kibocsátó stentet hasonlított össze standard stenttel, a hasonló elrendezésű TAXUS V SR-t. A TAXUS VI vizsgálatot kifejezetten hosszú (18-40 mm hosszúságú) de novo laesiókat stentelésének elemzésére tervezték, amelyek stent thrombosis szempontjából is fokozott kockázatot jelentenek. A betegek 58%-a hypertóniás, 20%-a diabeteses, 72 %-a hyperlipoproteinaemiás volt. A stent thrombosis gyakorisága nem különbözött a PES és BMS csoportban. A TAXUS V vizsgálatban egyetlen complex laesiót stenteltek. A betegek 31 %-a diabeteses, 31%-a nő volt, és a betegek 33%-ánál több stentet használtak. A többszörös stenttel kezelt betegeknél a 30. napig kialakuló MI gyakoribb volt a PES csoportban (8.3 vs 3.3%). A TAXUS vizsgálatok közül a TAXUS II. mindkét karján =SR, MR) a TAXUS IV és V-ben vizsgáltak diabeteses betegeket, összesen kb. 500-at.

Az ASPECT vizsgálatban két különböző hatóanyagtartalmú nem polimerizált alapú DES-t hasonlítottak BMS-hez. A vizsgálat angiographiás paramétereit a PES hatásosságára utalták, csökkent a DS, lumen loss, azonban a klinikai végpontok – itt TVF, amit halálozásként, MI-ként vagy TLR-ként definiáltak – nem különböztek a BMS-étől.

Az ELUTES dóziskereső vizsgálat volt, angiographiás eredményei ellentmondásosak, az 1 éves MACE arány pedig nem tér el a BMS és PES csoportokban. A DELIVER is hasonló eredményt hozott, a PES csökkentette a neointimális proliferációt, de a klinikai végpontokra et nem volt hatással.

1.2.1.3.3. Egyéb gyógyszerkibocsátó stentek versus fémstent (SES vs BMS)

Egyéb immunszuppresszív és antiproliferatív gyógyszerkibocsátó stenteket is összehasonlítottak standard stentekkel.

A nagyobb vizsgálatok:

ABT-578	ENDEAVOR II	ESC 2005 ⁷⁵
Everolimus	FUTURE I	Grube 2004 ⁷⁶
Everolimus	FUTURE II	Grube PCR2004 ⁷⁷
Everolimus	SPIRIT I	PCR 2004 ⁷⁸
Tacrolimus	JUPITER II	TCT 2005 ⁷⁹

A vizsgálatok Silber score-ja:

	ENDEAVOR II	FUTURE I	FUTURE II	SPIRIT I	JUPITER II
Klinikai primer végpont (TLR, TVR, TVF, MACE)	3	3	0	0	0
Kettős vak (orvosok számára is)	1	0	0	0	1
A primer végpont értékelésének intervalluma \geq 6 hónap	1	1	1	1	1
Multicentrikus (legalább 3 centrum)	1	0	1	1	1
Független értékelő és monitorozó	1	1	0	0	1
Primer végpont elérése	1	0	1	1	0
\geq 80% statisztikai erő a primer végpontra vonatkozóan	1	0	0	0	0
A követés során a primer végpontot ellenőrző angiographia \geq 80% -ban vagy a klinikai végpontot ellenőrző vizit \geq 95% megtörtént	1	1	1	1	0
Összesen	10	6	4	4	4

A vizsgálatok főbb jellemzői:

Vizsgálat	Intervenció	Elsődleges kimenetek	Másodlagos kimenetek	Helyszín és centrumok	Beválasztási kritérium	Fontosabb kizárási kritériumok	Kiegészítő terápiák	Követés
ENDEAVOR II.	BMS: Driver DES: Endeavor ABT-578 ESS- Zotarolimus PC: PC coating 10ug/mm ²	9. hónapban TVF (halálozás, AMI, TLR)	9. és 12. hónapig összes MACE (halál, MI, TLR-PCI, TLR-CABG TVR, Stent thrombosis)	72 centrum 1197 beteg	Egyetlen de novo coronaria laesio, Stent átmérő 2.25-3.5 mm, hossza 18-30 mm, predilatációval.		BU: 3 hónapig kettős thrombocytagátlás	9. 12. hónap
FUTURE I	BMS: S-stent DES: Everolimus ES, PC:PLA 197 ug/mm ²	1. és 6. hónapban MACE (halálozás, MI, CABG, TLR)	1. és 6. hónapban kvantitatív angiographia és IVUS analízis	1 centrum (Németország), 42 beteg	2,75-4,0 mm átmérőjű, ≤ 18 mm hosszú de novo coronaria laesio	4 héten belül AMI, diabetes, LVEF<30%, thrombus és rosst distalis áramlás a laesiónál, mellékág átm. > 2mm	BE: ASA BA:ASA, GPIIb/IIIa blockoló, heparin BU: Clopidogrel 6 hónapig	1, 6 és 12 hónap
FUTURE II	BMS: DES:Champion (Everolimus) 197 ug/mm ²	6. hónapban late loss	6. hónapban MACE (halál, MI, TLR, stent thrombosis)	3 centrum, 64 beteg	Angina, ischaemia, egyetlen de novo laesio, stenosis≥50%,<99%, stent 2.5-4.0mmx14-18 mm	4 héten belül AMI, LVEF<30%, thrombus, >2 mm elágazó ér		1,6,12 hónap

JUPITER II	BMS:Technic Carbostent, DES:Janus Carbostent-tacrolimus	6. hónapban in-segment late lumen loss	1, 6. 12. és 24. hónapig: MACE (halálózása, Q-, nonQ-MI), és stent thrombosis, 6. 12. 24 hónapig:TLR, 6.hónap: bináris stenosis	17 centrum, 332 beteg	Stabil, instabil angina, silent ischaemia, 72 órán túli nonQ-AMI, coron. stenosis \leq 2.7-4.0 mm, hossza \leq 20 mm, stenosis \geq 50%, TIMII	Q-MI 7 napon belül, maasszív target-thrombus, ostium-laesio, bal főtrzs >50% szűkülete, nem védett bal főtrzs szűkület, teljes occlusio, bifurcatioban és/vagy elágazásnál lévő laesio \leq 2 mm	BE: ASA és telítő adag clopidogrel (300 mg) BA: Heparin, NG, opcionális GPIIb/IIIa blockoló BU: napi 75 mg clopidogrel legalább 2 hónapig, ASA élethosszig	1., 6., 12., 24 hónap
SPIRIT I	BMS:Multi-Link Vision DES: ML Vision-everolimus stent-méret:3.0x18 mm	6. hónapig in-stent late loss	6. hónapig MACE(halálózás, MI,TLR-PCI, TLR-CABG, TVR, TVF)	9 centrum, 60 beteg	Egyetlen de novo \leq 12 mm hosszú laesio	3 napon belül AMI, LVEF \leq 30%, instabil arrhythmia, krónikus antikoagulálás, immunbts., DES az anamnézisben		

Az everolimus, tacrolimus és ABT-578-kibocsátó stentekkel végzett vizsgálatok ígéretesek, de a gyakorlatban egyelőre nem alkalmazzák azokat. A legtöbb vizsgálat megvalósíthatósági, dóziskereső, az Endeavor II kivételével, amely nagy, multicentrikus vizsgálat volt, és a klinikai végpontok alapján hatásosnak, a sirolimushoz és paclitaxelhez hasonló hatásosságúnak találta a zotarolimust.

ENDEAVOR II.		FUTURE I.		FUTURE II.		JUPITER II.	
Standard		Standard		St. + diabeteses		Standard	
ABT-578	BMS	Everolimus	BMS	Everolimus	BMS	Tacrolimus	BMS
06.ápr	01.dec	3,8	7,1	4,8	15	5,7	10,6
07.máj	08.dec						
8	15,1						
02.jan	0.5	3,8	0	0	0	0,6	0
07.febr	4.0					0,6	0,6
7,3	14,4	7,7	7,1	4,8	17,5	7,6	11,3
		0,11	0,85	0,12	0,85		
		0	9,1	0	19,4	9,4	15,8
		2,97	2,1	2,74	2,02		
		2,6	27,8	2,94	30,35	33	36,4
igen		nem		igen		igen	

1.2.1.3.4. Gyógyszerkibocsátó stentek direkt összehasonlító vizsgálata

Paclitaxel/Sirolimus	BASKET	Kaiser 2005 ^{80,81}
Paclitaxel/Sirolimus	ISAR DESIRE	Kastrati 2005 ⁸²
Paclitaxel/Sirolimus	ISAR DIABETES	Dibra 2005 ⁸³
Paclitaxel/Rapamycin	ISAR TEST	TCT 2005 ⁸⁵
Paclitaxel/Sirolimu	ISAR-SMART 3	Mehilli 2006 ⁸⁴
Paclitaxel/Sirolimus	REALITY	Morice M 2006 ⁸⁶
Paclitaxel/Sirolimus	SIRTAX	Windecker ⁸⁷ 2005
Paclitaxel/Sirolimus	TAXI	Goy 2005 ⁸⁸
ABT-578/Sirolimus	ENDEAVOR III	TCT 2005 ⁸⁹

A vizsgálatok Silber score-ja

	BASKET	ISAR DESIRE	ISAR DIAB	ISAR SMART3	ISAR TEST	Long DES II	REALITY	SIRTAX	TAXI	ENDEAVOR III
Klinikai primer végpont (TLR, TVR, TVF, MACE)	3	0	0	0	0	0	0	3	3	0
Kettős vak (orvosok számára is)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A primer végpont értékelésének intervalluma ≥ 6 hónap	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Multicentrikus (legalább 3 centrum)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
Független értékelő és monitorozó	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
Primer végpont elérése	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0
$\geq 80\%$ statisztikai erő a primer végpontra vonatkozóan	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
A követés során a primer végpontot ellenőrző angiographia $\geq 80\%$ -ban vagy a klinikai végpontot ellenőrző vizit $\geq 95\%$ megtörtént	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Összesen	6	4	4	3	4	4	4	6	5	4

A vizsgálatok főbb jellemzői:

	Intervenció	Elsődleges kimenetek	Másodlagos kimenetek	Helyszín és centrumok	Beválasztási kritérium	Fontosabb kizárási kritériumok	Kiegészítő terápiák	Követés
BASKET	BMS: Bx Velocity, Express ² PES: TAXUS Express ² PC: Translute 1,0 ug/mm ² SES: CYPHER PC: PVA és PBMA 1,4 ug/mm ²	Költséghatékonyság: 6. hónapig észlelt MACE, (halál, MI, TVR) költségei	3. és 6. hónapban TVR, subacute stent thrombosis	1 centrum (Basel), 826 beteg	de novo coronaria-laesio	> 4 mm	BE: aszpirin BA: standard BU: Clopidogrel 6 hónapig	6, 18 hónap
ENDEAVOR III.	BMS: Driver/Bx Velocity ZES: Endeavor ABT-578-Zotarolimus 10ug/mm ² SES: Cypher Sirolimus 1.4 ug/mm ²	8. hónap: in-segment late loss.	30. nap és 9. hónap: MACE (stent thrombosis, TVR, TVF)	30 centrum (USA), 436 beteg	Egyetlen de novo natív coronaria laesio, az ér átmérője 2,5-3,5 mm, a laesio hossza 14-27 mm, a stent hossza 18-33 mm	72 órán belül AMI, 6 hónapon belül stroke vagy TIA, LVEF<30%, Komplex laesio morfológia, tervezett vagy előzetes brachyterápia, DES, emelkedett kreatinin.	BU: legalább 3 hónapig thrcyta-gátló th.	30 nap, 8. és 9. hónap
ISAR DESIRE	BMS: Bx Velocity, SES: CYPHER PC: PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² PES: TAXUS Express ² PC: Translute 1,0 ug/mm ²	6. hónapban in-segment restenosis (≥50 % stenosis)	1. év végén MACE (halálozás, MI, TVR)	2 centrum, 300 beteg	In-stent restenosis	AMI, bal főtörzs betegség, túlérzékenység	BA: ASA, heparin, BU: legalább 6 hónapig clopidogrel, élethosszig ASA	30 nap, 6., 12 hónap

ISAR-DIABETES	BMS:Bx Velocity/Express, SES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,0 ug/mm ²	6. hónapban in-segment late loss	9. hónapban összes TLR, összes halálozás, összes MI	2 centrum, 250 beteg	Diabetesez és angina és/vagy pozitív terhelés ≥50 % stenosis mellett	AMI, bal főtörzs betegsége, in-stent restenosis	BE:aszpirin, telítő clopidogrel, BA: heparin, aszpirin, ACS esetén_abciximab, BU:aszpirin 75 mg clopidogrel legalább 6 hónapig	6.,9. hó
ISAR-SMART	BMS:Bx Velocity/Express, SES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,0 ug/mm ²	6-8. hónapban in-stent late lumen loss	MACE (összes halálozás, összes MI, TLR, acut és subacut thrombosis), bináris restenosis,	2 centrum, 360beteg	Angina és/vagy pozitív terhelés, szignifikáns angiographiás stenosis mellett, laesio átmérő <2.80 mm	48 órán belül AMI, bal főtörzs szűkület, in-stent restenosis, terhesség, túlérzékenység, diabetes.	BE: ASA és 600 mg telítő adag clopidogrel, BA: ASA, heparin, opcionálisan GPIIb/IIIa blockoló, BU: Clopidogrel legalább 6 hónapig, ASA élethosszig	30 nap, 6.-8. és 12. hónap
ISAR-TEST	BMS:N.A./Express ² RES (rapamycin, nem polymer): YUKON PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,0 ug/mm ²	6-8. hónapban in-stent late lumen loss	9. hónap: TLR, angiographiás restenosis	1 centrum, 450 beteg	Angina és/vagy pozitív terhelés, ≥50 % angiographiás stenosis mellett	AMI, bal főtörzs betegsége, in-stent restenosis, túlérzékenység	NA	30. nap, 6-8. hónap, 9. hónap

LONG DES II	BMS:N.A./Express ² RES (rapamycin): YUKON PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,4 ug/mm ²	6. hónapban in-segment bináris stenosis	9. hónap: MACE (halálozás, MI, TLR, stent thrombosis)	5 centrum, 500 beteg	>25 mm laesio	NA	NA	NA
REALITY	BMS:Bx Velocity, SES: CYPHER PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,0 ug/mm ²	8.hónap:in- stent binaris stenosis	9. hónapig: MACE (halál, MI, TLR, TVR, TVF)	Multicentriku s, 1386 beteg	1 v. 2 coronaria egy vagy két 2,25- 3,0 mm-es átmérőjű, 15 és 10 mm-nél hosszabb de novo laesiója és stabil vagy instabil angina ill. silent ischaemia, legalább TIMI1	72 órán belül MI, ostium-laesio, védtelen bal főtörzs szűkület, LVEF< 25%, teljesen elzáródott ér (TIMIO) in-stent restenosis, 30 napon belül végzett PCI	BE: aszpirin, tienopridin (telítő) BA: heparin, IIb/IIIa inhibitor BU :aszpirin folyamatosan, PES: 6 hónapig, SES:2 hónapig clopidogrel vagy ticlopidin	30 nap, 8 és 12 hó
SIRTAX	BMS:Bx Velocity SES: CYPHER SES:Cypher PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,0 ug/mm	9. hónapig MACE (halálozás, MI, TLR	Angiographi ás alcsoport:in- stent és in- segment late luminal loss ill. in-stent és in- segment restenosis	2 centrum 1012 beteg	Stabil angina vagy ACS, 2.25-4.00 mm referencia átm., stentelésre alkalmas ér.	Ér átmérője <2,25 és >4,0 mm, stentelésre alkalmatlan laesio, más studyban való részvétel	BE: ASA. telítő Clopidogrel, BA: standard BU:ASA folyamatosan, Clopidogrel 12 hónapig	9 hónap

TAXI	BMS:Bx Velocity, Express SES: CYPHER SES: Cypher PC:PVA és PBMA 1,4 ug/mm ² PES: TAXUS Express ² PC:Translute 1,0 ug/mm	6.hónapig MACE(halál, MI, TLR, stent thrombosis)	6. hónapig MACE	1 centrum, 202 beteg	Coronariabetegség és PCI indikáció, követettség	STEMI, cardiogen shock	BE: általában aszpirin, kevés beteg Clopidogrel, BA: heparin, GPIIb/IIIa, BU:ASA folyamatosan, Clopidogrel 2-12 hónapi	1., 6., 12. hó
-------------	---	--	-----------------	----------------------	---	------------------------	---	----------------

Az összehasonlító vizsgálatok eredményei:

	BASKET		ISAR DESIRE		ISAR DIAB		ISAR-SMART		ISAR-TEST		LONG DES		REALITY		SIRTAX		TAXI	
Laesio/ beteg	Standard		In-stent restenosis		Stand/diabetes		Kis erek, átm.<2.80 mm		Standard, non-inferiority		Hosszú, > 25 mm laesio		Standard		Tünetes betegek laesio helyétől függetlenül		"real world" setting	
Stent	SES	PES	SES	PES	SES	PES	SES	PES	Rapm	PES	SES	PES	SES	PES	SES	PES	SES	PES
TLR %					6.4	12.0	6.6	14.7	9.3	9.3	2.5	7.8	5.0	5.4	4.8	8.3	3.0	1.0
TVR %	3	6	8	19											6.0	9.2		
TVF %													10.4	11.5	7.0	11.6		
Halálozás %	1.1	2.1	2.0	1.0	3.2	4.8	1.7	2.2	0.9	1.3	1.0	0	1.8	1.2	1.0	2.2	0.0	0.0
MI %			1.0	2.0	4.0	2.4	3.9	3.3					4.8	5.5	2.8	3.5		
MACE 6-9 hó-1 év %	5.7	8.5									3.0	7.8	9.2	10.6	6.2	10.8	6.0	4.0
Late loss (in stent) mm					(in- sgm) 0.43	(in- sgm) 0.67	0.32 mm a SES javára		0.48	0.48			0.09	0.31	0.13	0.25		
BRR %			14.3	21.7	6.9	16.5					3.0	10.3	9.6	11.1	6.7	11.9		
MLD mm (in stent)													2.0	1.85	2.64	2.65		
DS % (in stent)													23.1	26.7				
Primér végpontot elérték-e?	igen		igen		igen		igen		igen		igen		nem		igen		nem	

A két leggyakrabban alkalmazott gyógyszerkibocsátó-stent csupasz fém stenttel szemben végzett összehasonlító vizsgálatai bizonyították, hogy azok klinikailag hatásosak és biztonságosak. A paclitaxel- és sirolimus-kibocsátó stentek indirekt összehasonlítása után direkt, „head to head” összehasonlító vizsgálatokat végeztek. A vizsgálatok tervezésénél és értékelésénél is figyelembe vették a gyógyszerek eltérő hatásmódját, lokális és szisztémás toxicitását és terápiás szélességét, ami behatárolta a paclitaxel adagjának emelését. Szerepe lehet a gyógyszerfelszabadulásban a stent fém vázának architektúrája is, mint a gyógyszerfelszívódás meghatározója.

A BASKET vizsgálat a költséghatékonyság elemzése céljából készült, de klinikai végpontot is terveztek. A 7-18 hónapos utánkövetés eredményeit az Amerikai Kardiológiai Társaság 2006-os kongresszusán ismertette Pfisterer ME. Ebben az időszakban a gyógyszer-kibocsátó stentet kapott betegek csoportjában szignifikánsan nagyobb volt a kardiális halálozás, a myocardialis infarctus mint a hagyományos stenttel kezelték csoportjában, miközben a MACE- és angiographiás restenosis aránya nem tért el jelentősen a két csoportban. A kardiális halálozás, MI, összetett MACE végpontok emelkedését stent thrombosis okozhatta, amit a clopidogrel elhagyásával hoztak kapcsolatba. A késői stent thrombosis kialakulásának esetlegesen nagyobb kockázata további vizsgálatot igényel.

Az ISAR-DESIRE nyílt vizsgálatban hasonlította össze in-stent restenosisban a ballon angioplasztika hatásosságát a PES-sel és SES-sel. A vizsgálat primér és szekunder végpontjai is a sirolimusnak kedveztek, azonban ilyen nagy rizikójú betegekkel végzett vizsgálat alapján nem lehet következtetéseket levonni.

A TAXI vizsgálat „real world” körülmények között történt, így a stent beültetésre szoruló beteg beleegyezésének elnyerése volt az egyetlen bevételi kritérium. A vizsgálat eredményei a két DES egyenértékűségére utaltak, de a kis esetszám miatt statisztikailag ez nem volt értékelhető.

A REALITY prospektív, multicentrikus szimpla vak, nagy betegszámú, de nem klinikai végpontú vizsgálat volt, amelyben sok komplex laesiójú beteg vett részt (B2C –nek minősített laesiója volt a betegek 86,4%-ának), és a résztvevők 28%-a

diabeteses volt. A primér végpont a 8. hónapban észlelt bináris stenosis, másodlagos végpont a 12. hónapig észlelt MACE ráta volt. Az in-stent lumen loss, a DS, MLD szignifikánsan kedvezőbb volt a sirolimus esetében, azonban maga a primer végpont, a bináris stenosis aránya, nem különbözött a két stentnél. Nem különbözött a 12. hónapig észlelt MACE ráta sem. Maguk a szerzők a látszólagos ellentmondást azzal magyarázzák, hogy nem eléggé komplex laesiójú betegeket választottak be, és túl rövid volt az idő, hogy az angiographiával észlelhető különbségek klinikai formát öltsenek.

A SIRTAX is nagy betegszámú, 2 centrumban zajló vizsgálat volt, amelybe szimptomás coronariabetegek kerülhettek be, úgy, hogy csak az ischaemiás tünet és az ér referencia átmérője volt a bevételi kritérium. A komplex, hosszú ér, friss panasz nem volt kizárási kritérium. A primér végpont a 9. hónapig mért MACE volt. A MACE, TVF valamint a kohorszoknál végzett angiographia is a sirolimus-kibocsátó stent előnyét bizonyította a PES-el szemben, és a magas rizikójú betegeknél, és különösen a diabeteses betegeknél nagyobb előnyt hozott a SES (hazard ratio:3.27, P=0.013 vs HR:1.51, P=0.110).

Az ISAR-DIABETES 250 diabeteses beteg vizsgálata, angiographiás végponttal (6. hónapban in-segment late loss). Nem közölték a MACE és stent thrombosisok számát.

1.2.2. Regiszterek adatai

A regiszteres követés – bár eredményei nem egyenértékűek a randomizált kontrollált vizsgálatokéval, és ok-okozati összefüggés feltárására nem alkalmasak – igen informatívak a technológia való életben való alkalmazásával kapcsolatban, különösen ha a tervezett klinikai vizsgálatok ellentmondó eredményeket hoznak. A gyakorlati problémákat, viszonyokat leképező regiszteres követés nagy előnye, hogy nagyszámú beteg ellátásával nyert tapasztalatokat nyújt, a beavatkozás és követés folyamatát nem torzítja egy koncepciózus válogatási folyamat, és különösen hasznos a biztonságosság megítéléséhez és a problémák felvetéséhez. A jó minőségű regiszterben a követési arány a klinikai vizsgálatokéhoz hasonló lehet.

1.2.2.1. Egycentrumos regiszterek

1.2.2.1.1. Ong: BMS vs SES vagy PES, végpont: stent thrombosis⁹⁰ (ST)

Ong a Rotterdami Regiszterben nyilvántartott 506 BMS-, 1017 SES- és 989 PES-implantált beteget követte, azzal a céllal, hogy megállapítsa, milyen a ST „real world” incidenciája. A 30. napig az angiographiával igazolt ST kialakulása BMS implantáció esetén 1,2%, SES esetén 1,0% és PES esetén 1,0% volt. Lehetséges, hogy a betegek 0,2-, 0,5- ill. 0,6%-ánál stent thrombosis állhatott a hirtelen halál ill. MI hátterében, de nem volt angiographiájuk. Az igazolt és valószínű esetek száma hasonló volt a három csoportban, a BM-stentnél 7 (1,4 % 95% CI 0,7-2,8%), SES-nél 15 (1,5 % 95% CI 0,9-2,4%), PES-nél 16 (1,6 % 95% CI 1,0-2,6 %).

Ong⁹⁰ :Angiográfiás stent thrombosis követése

	BMS	SES	PES	p
Angiographiás ST n (%)	6 (1,2%)	10 (1,0%)	10 (1,0%)	0,9
Klinikai kép				
AMI n	5	7	8	
Angina n	1	3	2	
Végpont				
30 napos mort. n	0	0	3	
6 hó mort. n	0	0	3	

Azonosították a stent thrombosis kialakulását elősegítő rizikótényezőket is, mint pl. MI esetén a bifurcatioban végzett stentelés. A ST-t elszenvedett betegek 60 %-a nem-halálos MI-t kapott, a 30 napos halálozás 15% volt.

1.2.2.1.2. Ong SES és PES, végpont: MACE

Ong⁹¹ A T-SEARCH (Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) és RESEARCH (Rapamycin- Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) regiszterben szereplő betegek egy éves major klinikai eseményeinek gyakoriságát hasonlították össze PES-t 576, SESt 508 beteg kapott. Az egy éves MACE-eket és az egy év alatt szükségessé vált revaszkularizációk

arányát értékelték a két csoportban. A rizikóstátushoz igazított kockázati hányadosok nem mutattak jelentős eltérést a két csoportban, azaz az elsődleges végpontok nem tértek el jelentősen egymástól.

1.2.2.1.3. Ong SES és PES diabetesben, végpont: MACE

Ong⁹² a T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) és RESEARCH (Rapamycin- Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) regiszterben szereplő diabeteses betegek egy éves major klinikai eseményeinek gyakoriságát hasonlította össze. PES-t 148, SES-t 145 beteg kapott. Az egy éves MACE arány a SES-csoportban 20,4% , a PES-csoportban 15,6% volt, de a paclitaxel-stentet kapó csoportban több komplex laesiójú és több vénás graftos beteg szerepelt. A laesio súlyosságához igazított kockázati hányados a paclitaxel esetében 0,68 (95% CI 0,37-1,24, p=0,21). Az inzulinnal kezelt betegeknél magasabb volt A MACE-szám, mint az orális antidiabetikumokkal kezelteknél.

1.2.3 Meta-analízisek

A stent-vizsgálatok meta-analízisei a hagyományos „csupasz fém” stenteket és gyógyszer-kibocsátó stenteket, illetve a különböző gyógyszert kibocsátó stenteket egymással hasonlítják össze.

1.2.3.1. BMS-ek és DES-ek összehasonlítása

1.2.3.1.1. Babapulle⁹³: BMS vs DES végpont MACE

Babapulle és munkatársai 11 RCT - 5103 beteg – vizsgálatait alapján bizonyítja, hogy a gyógyszerkibocsátó stenttel végzett terápia igen hatásos, és jelentősen csökkenti a nemkívánatos kardiovaszkuláris események számát és a restenosiszt. A nemkívánatos kardiovaszkuláris események aránya BMS esetén 16,4 % míg DES esetén 7,8%, a cél-laesio revaszkularizáció aránya BMS esetén 13,2 %, DES esetén 4,2 %; az angiographiás restenosis aránya BMS-nél 29,3 %, DES-nél 8,9%.

Babapulle meta-analízise. BMS versus DES vizsgálat klinikai és angiographiás végpontjai:

Vizsgálat	Halálozás (%)		Myocardialis infarktus (%)		TLR (%)		MACE (%)		Angiográfiás restenosis (%)	
	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS
Sirolimus										
RAVEL	1,7	1,7	3,3	4,2	0,0	22,9	5,8	29,7	0,0	26,3
SIRIUS	0,9	0,6	2,8	3,2	4,1	16,6	7,1	18,9	8,9	36,3
C-SIRIUS	0,0	0,0	2,0	4,0	4,0	18,0	4,0	18,0	2,3	51,1
E-SIRIUS	1,1	0,6	4,6	2,3	4,0	20,9	8,0	22,6	5,9	42,3
Pooled - összevont	1,0	0,7	3,2	3,2	3,5	18,5	6,8	21,0	6,2	36,9
Paclitaxel, polymer										
TAXUS I	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	3,2	10,0	0,0	10,3
TAXUS II	0,0	0,8	3,1	5,3	4,2	14,4	10,4	21,7	7,1	21,9
TAXUS IV	1,4	1,1	3,5	3,7	3,0	11,3	8,5	15,0	7,9	26,6
Pooled - összevont	0,9	1,0	3,3	4,0	3,3	12,2	8,7	16,7	7,1	23,5
Paclitaxel, nem polymer										
ASPECT	0,9	0,0	2,6	1,7	6,8	3,4	8,5	5,2	8,0	27,3
ELUTES	0,7	0,0	1,3	0,0	7,2	15,8	9,9	18,4	13,1	21,6
DELIVER	1,0	1,0	1,4	1,0	5,2	6,8	6,6	8,6	16,7	22,4
PATENCY	0,0	3,8	0,0	0,0	12,5	19,2	12,5	23,1	38,1	35,3
Pooled - összevont	0,9	0,9	1,5	0,9	6,0	7,6	7,7	9,5	14,8	23,8
Sirolimus és paclitaxel összevont										
Sirolimus és paclitaxel	0,9	0,9	2,7	2,9	4,2	13,2	7,8	16,4	8,9	29,3

1.2.3.1.2. Katritsis⁹⁴: BMS vs PES és SES
végpont: MACE

Katritsis DG és munkatársai meta-análízisében 10 hagyományos és sirolimus/paclitaxel- kibocsátó stentekkel végzett randomizált vizsgálat - 5066 beteg -

eredményei szerepelnek. A szerzők a következő végpontokat értékelték: halálozás (össz- ill. kardiális), myocardialis infarctus (Q- és non-Q) és stent thrombosis (korai/ szubakut és késői). Elemezték a vizsgálatok minőségét, a betegek sajátosságait és a coronaria laesio tulajdonságait is. A 10 vizsgálatból hatban paclitaxel-, négyben sirolimus- kibocsátó stentet alkalmaztak. A követési idő egy kivétellel (ASPECT) 9-12 hónap volt. A kemény végpontok – túlélés, MI – tekintetében nem volt különbség a hagyományos és gyógyszerkibocsátó stentek között.

Kastritis meta-analízise. MACE arány BMS és DES alkalmazása esetén.

Vizsgálat	Beteg- szám		Követés (hónap)	VÉGPONT - DES			VÉGPONT - BMS		
				Halálozás (Kardialis)	AMI (Q-AMI)	Thrombo- sis (1. hónap)	Halálozás (Kardialis)	AMI (Q-AMI)	Thrombo- sis (1. hónap)
TAXUS-I	31	30	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TAXUS-II	266	270	12	0 (0)	8 (3)	3 (1)	2 (1)	14 (3)	0 (0)
TAXUS-IV	662	652	12	NA (9)	23 (5)	4 (2)	NA (8)	31 (2)	5 (4)
ASPECT	117	59	6	1 (NA)	3 (0)	4 (4)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
ELUTES	152	38	12	1 (1)	2 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
DELIVER	522	519	9	5 (NA)	6 (2)	2 (NA)	5 (NA)	5 (1)	0 (0)
RAVEL	120	118	12	2 (0)	4 (2)	0 (0)	2 (1)	5 (1)	0 (0)
SIRIUS	533	525	9	5 (NA)	15 (4)	2 (1)	3 (NA)	17 (2)	4 (1)
E-SIRIUS	175	177	9	2 (1)	8 (2)	2 (2)	1 (0)	4 (0)	0 (0)
C-SIRIUS	50	50	9	0 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (0)	1 (0)

1.2.3.1.3. Bavry⁹⁵: BMS vs PES végpont: stent thrombosis (ST)

Bavry AA és munkatársai 2001 és 2004 között, hagyományos és paclitaxelt kibocsátó stentekkel végzett nyolc vizsgálatot elemzett. A vizsgálatokban összesen 3817 beteg vett részt. Azt találták, hogy a 12 hónapos követési idő alatt a standard dózisú paclitaxel kibocsátó stent nem növeli a stent thrombosis veszélyét (kockázati hányados 1.06, 95%-os CI 0,55-2,0).

Bavry meta-analízise. BMS vs. PES: a stent thrombosis aránya (A vizsgálat neve melletti zárójelben a stent paclitaxel-tartalmát /ug/mm²-ben/ jelenti.)

Vizsgálat	Követés	DES thrombosis	BMS thrombosis	Kockázati hányados
TAXUS-I	12 hónap	0/31	0/30	
TAXUS-II (SR)	12 hónap	2/131	0/136	5.11 (0.25, 105.49)
TAXUS-II (MR)	12 hónap	1/135	0/134	2.96 (0.12, 71.93)
TAXUS-IV	12 hónap	4/662	5/652	0.79 (0.21, 2.93)
TAXUS-VI	9 hónap	1/219	3/227	0.35 (0.04, 3.32)
ASPECT (1.3)	6 hónap	1/58	0/59	3.00 (0.12, 72.18)
ASPECT (3.1)	6 hónap	3/60	0/59	6.56 (0.35, 124.41)
ELUTES (0.2)	12 hónap	0/37	1/39	0.36 (0.02, 8.56)
ELUTES (0.7)	12 hónap	0/40	1/39	0.33 (0.01, 7.95)
ELUTES (1.4)	12 hónap	0/39	1/39	0.34 (0.01, 8.14)
ELUTES (2.7)	12 hónap	1/37	1/39	1.05 (0.07, 16.24)
DELIVER-I	12 hónap	2/522	2/519	0.99 (0.14, 7.03)
PATENCY	9 hónap	0/24	0/26	

1.2.3.1.4. Moreno⁹⁶: BMS- vs SES vagy PES
végpont: stent thrombosis (ST)

Moreno 10 randomizált vizsgálatot, 5030 beteg adatait értékelte. A paclitaxel-/sirolimus- kibocsátó és „csupasz fém” stentek behelyezése után kialakuló thrombosisok kialakulásának esélyét vizsgálták. Az elemzést az a korai vizsgálatoknál észlelt megfigyelés és feltételezés indokolta, hogy a DES-nél a késői endothelizáció és fokozott thrombocyt-aggregáció megnövelheti az akut stent thrombosis kockázatát.

A thrombosis kialakulásának kockázata sem paclitaxel, sem sirolimus-kibocsátó stent beültetése esetén nem nőtt a BMS-sel összehasonlítva - átlagosan 0,6 % volt - ha a beteg megfelelő kettős thrombocyt-gátló kezelésben részesült. A thienopyridin szükségességét az is bizonyítja, hogy az ASPECT vizsgálat egyik karján thienopyridin helyett cilostazol kapó betegeknél a stent thrombosis aránya

14,8% volt. A paclitaxel-kibocsátó stentek alkalmazásánál tovább adták a thienopyridint, nagyobb thrombogenitásra számítva.

Moreno meta-analízise. Stent thrombosis kockázata sirolimus és paclitaxel-kibocsátó versus standard stentek klinikai vizsgálataiban.

Vizsgálat	DES n/N	BMS n/N	OR (95% CI)
RAVEL	0/120	0/118	nem értékelhető
SIRIUS	2/533	4/525	0.49 (0.09, 2.69)
E-SIRIUS	2/175	0/177	5.1 (0.24, 107.32)
C-SIRIUS	1/50	1/50	1.00 (0.06, 16.44)
ASPECT	0/90	0/48	nem értékelhető
ELUTES	1/153	1/39	0.25 (0.02, 4.09)
TAXUS-I	0/31	0/30	nem értékelhető
TAXUS-II	3/266	0/270	7.1 (0.37, 139.80)
TAXUS-IV	4/662	5/652	0.79
DELIVER	2/522	2/519	0.99

A DES implantáció után kialakuló thrombosis rizikója összefüggött a stent hosszával.

1.2.3.1.5. Biondi-Zoccai⁹⁷: BMS vs. DES

végpont: target laesio revaszkularizáció (TLR) és bináris in-stent restenosis-ráta (BRR)

Biondi-Zoccai GGL és munkatársai különböző DES-eket és BMS-eket hasonlítottak össze. 17, összesen 6440 beteget érintő, 9 féle stenttel végzett vizsgálat elemzése során. A vizsgálatokban polymerizált sirolimus-, paclitaxel-, everolimus-, actinomycin-, mycophenolate-, és nem polymerizált paclitaxel-kibocsátó stenteket standard stentekkel hasonlították össze. A hatásosságot a target laesio revaszkularizációval (TLR) és a bináris in-stent restenosis arányával (binary in-stent restenosis rate, BRR) mérték. Az egyes stent-féleségeket hatásosságukat mutató esélyhányadosaik összevetésével értékelték, így indirekt módon hasonlították össze az egyes stent-típusokat. Az elemzés alátámasztotta a jelenleg használt polimerizált sirolimus és paclitaxel-stentek (Cypher és Taxus) hatásosságát. A két stent-típus között nem volt szignifikáns különbség a TLR vonatkozásában, de a BRR

alacsonyabb volt a sirolimus-stentnél. {OR=0.30 (0.1-0.6), p<0.001}. Az everolimus-kibocsátó stent hatásosság szempontjából nem maradt alul a Cypherrel és Taxussal szemben, azonban az actinomycin-, mycophenolat- és nem-polimerizált paclitaxel-kibocsátó stentek kevésbé hatásosnak bizonyultak.

Biondi-Zoccai meta-analízise. BMS vs DES vizsgálatok. TLR és BRR kockázata.

DES-típus/vizsgálat	TLR (DES vs BMS)	Követés (hónap)	BRR (DES vs BMS)	Követés (hónap)
Actinomycin-kibocsátó	OR=2.51 (1.25-5.02)		OR=2.17 (0.93-5.07)	
ACTION		6		6
Polimer. everolimus kibocsátó	OR=0.38 (0.07-3.15)		OR=0.11 (0.01-0.97)	
FUTURE		6		6
FUTURE II		6		6
Mycophenolate-kibocsátó	OR=0.91 (0.31-2.61)		OR=0.40 (0.17-0.98)	
IMPACT		6		6
Nem-polymer, paclitaxel-kibocsátó	OR=0.64 (0.44-0.93)		OR=0.55 (0.32-0.96)	
ASPECT		5		6
DELIVER		12		8
ELUTES		12		6
PATENCY		9		9
Polymer. paclitaxel-kibocsátó	OR=0.27 (0.20-0.37)		OR=0.18 (0.13-0.26)	
TAXUS I		12		6
TAXUS II SR		12		6
TAXUS II MR		12		6
TAXUS IV		12		9
TAXUS VI		9		9
Polymer. sirolimus kibocsátó	OR=0.20 (0.13-0.30)		OR=0.05 (0.03-0.09)	

RAVEL		12		6
SIRIUS		12		8
C-SIRIUS		9		8
E-SIRIUS		9		8
SES-SMART		8		NA

1.2.3.1.6. Indolfi⁹⁸: BMS vs SES vagy PES
végpont: MACE

Indolfi és munkatársai a fellelhető 54 vizsgálatból választotta ki azt a 13-at, amelyet megfelelő minőségűnek tartott a fém és sirolimus- illetve fém és paclitaxel - kibocsátó stentek hatásosságának értékelésére. A 6 sirolimus-kibocsátó stenttel, 4 polimerizált paclitaxel-kibocsátó stenttel, és a 3, nem polimer-alapú paclitaxel-kibocsátó stenttel végzett vizsgálatot külön-külön is értékelték. A gyógyszerkibocsátó stentek nemkívánatos klinikai események (MACE) előfordulására gyakorolt hatását, és annak különböző változókkal (stent típusa, diabeteses betegek aránya, a laesio kiindulási paraméterei, a laesio súlyossága, besorolása, a stent és a laesio hosszának aránya) való összefüggéseit egyváltozós és többváltozós regressziós analízissel elemezték. A MACE-re gyakorolt hatást az esemény előfordulásának relatív kockázatával mérték. MACE-nek tekintették a halált, myocardialis infarctust, revaszkularizációt (target vessel, target laesio revaszkularizáció, PCI vagy CABG) és a thrombosiszt.

A MACE előfordulása szignifikánsan ritkább DES-ek alkalmazásánál, mint BMS-énél, a vizsgálatok összesített eredményei alapján DES alkalmazása esetén a kockázat 60 %-kal csökkent. A revaszkularizáció is szignifikánsan kevesebb esetben vált szükségessé a DES-implantációnál, a PCI szükségessége 70, a CABG-é 46%-kal csökkent. A többi vizsgált esemény előfordulásában nem volt szignifikáns eltérés a BMS és DES alkalmazása esetén, bár a DES alkalmazásánál kissé alacsonyabb volt az infarctus és thrombosis, de magasabb a halálozás előfordulása. A revaszkularizáció szükségességét csökkentő hatás kifejezettebb volt a sirolimus-ES alkalmazásánál, mint a paclitaxelnél (RR=0.33 vs. 0.52, részletesen I. a 21. táblázatban). A halálozás, MI és thrombosis előfordulása nem tért el a két gyógyszer-kibocsátó stent esetében. A nem polimer-alapú paclitaxel-kibocsátó stent hatásossága nem különbözött a BMS-től.

Indolfi meta-analízise. MACE és stent thrombosis valószínűsége.

Vizsgálat	MACE		Stent thrombosis	
	MACE RR (95% CI)	Súly (%)	Stent thrombosis RR (95% CI)	Súly (%)
RAVEL (2002)	0,20 (0,09;0,44)	6,2		
TAXUS I (2003)	0,33 (0,04;3,03)	0,8		
TAXUS II (Slow Release) (2003)	0,49 (0,27;0,89)	9,9		
TAXUS II (Moderate Release) (2003)	0,46 (0,25;0,86)	9,3		
E-SIRIUS (2003)	0,35 (0,20;0,63)	10,4	5,06 (0,24;104,58)	7,9
SIRIUS (12 hónap) (2004)	0,37 (0,27;0,51)	23,4	0,49 (0,09;2,687)	25,2
C-SIRIUS (2004)	0,22 (0,05;0,98)	1,8	1,00 (0,06;15,55)	9,6
TAXUS IV (12 hónap) (2004)	0,54 (0,41;0,71)	28,5	0,79 (0,21;2,94)	42,1
SMART (2004)	0,30 (0,16;0,54)	9,7	0,25 (0,03;2,19)	15,2
Összesített	0,40 (0,33;0,49)	100,0	0,70 (0,30;1,63)	100,0

Indolfi meta-analízise. TVR szükséglet valószínűsége.

Vizsgálat	TVR-szükséglet		CABG-szükséglet	
	TVR RR (95% CI)	Súly (%)	CABG RR (95% CI)	Súly (%)
RAVEL (2002)	0,02 (0,00;0,29)	1,2	0,33 (0,01;7,97)	2,5
TAXUS I (2003)	0,33 (0,04;3,03)	1,8	0,33 (0,01;7,87)	2,6
TAXUS II (Moderate Release) (2003)	0,28 (0,13;0,62)	10,6	1,00 (0,14;6,99)	6,8
TAXUS II (Slow Release) (2003)	0,49 (0,24;0,99)	12,6	4,09 (0,46;36,13)	5,4
E-SIRIUS (2003)	0,19 (0,09;0,42)	11,1	0,14 (0,01;2,78)	2,9
SIRIUS (12 hónap) (2004)	0,22 (0,14;0,35)	21,9	0,55 (0,18;1,62)	21,8
C_SIRIUS (2004)	0,22 (0,05;0,98)	3,8	3,00 (0,13;71,92)	2,6
TAXUS IV (12 hónap) (2004)	0,39 (0,27;0,57)	24,7	0,44 (0,22;0,89)	52,5
SMART (2004)	0,36 (0,17;0,74)	12,3	0,20 (0,01;4,09)	2,8
Összesített	0,30 (0,22;0,40)	100,0	0,54 (0,32;0,89)	100,0

Indolfi meta-analízise. PES vs SES vizsgálati eredmények.

Vizsgálatok sirolimus kibocsátó stenttel	Vizsgálatok paclitaxel kibocsátó stenttel
---	--

Vizsgálatok száma	Betegszám	Kockázat RR (95% CI)	Vizsgálatok száma	Betegszám	Kockázat RR (95% CI)
5	2005	0.33 (0.26-0.42)	3	1855	0.52 (0.41-0.65)
4	1905	1.29 (0.52-3.18)	2	1533	0.89 (0.28-2.80)
5	2005	0.79 (0.40-1.53)	2	1795	0.75 (0.48-1.17)
5	2005	0.49 (0.20-1.19)	3	1855	0.71 (0.27-1.89)
5	2005	0.23 (0.15-0.35)	3	1855	0.39 (0.29-0.53)
4	1767	0.63 (0.21-1.94)			

Vizsgálatok sirolimus és paclitaxel kibocsátó stenttel		
Összesített eredmények		
Vizsgálatok száma	Betegszám	Kockázat RR (95% CI)
8	3860	0.40 (0.33-0.49)
6	3438	1.11 (0.58-2.10)
7	3800	0.79 (0.57-1.09)
8	3860	0.54 (0.32-0.89)
8	3860	0.30 (0.22-0.40)
5	3039	0.70 (0.30-1.63)

1.2.3.1.7. Lord⁹⁹: BMS vs PES vagy SES végpont: MACE

Lord az Ausztráliában forgalomban lévő gyógyszeres - paclitaxel- és sirolimus-kibocsátó és csupasz - stentekkel végzett vizsgálatokat tekintette át 2004 júniusáig. A szisztematikus elemzésbe randomizált, kontrollált, megfelelően kivitelezett és publikált, legalább 12 hónapos megfigyelési idejű és klinikai végpontú (halálozás, MI, TLR, instent thrombosis) vizsgálatokat vontak be. Így végül 7 vizsgálattal (9 cikk) 4 sirolimus-kibocsátó- (SIRIUS, C- és E-SIRIUS, RAVEL, összesen 1296 beteg) és 3 paclitaxel-kibocsátó stenttel (TAXUS I, II és IV, összesen 1593 beteg) végzett vizsgálattal végezték el a meta-analízist. A DES-ek jelentősen csökkentették a revaszkularizációk szükségességét (71-80%-kal, paclitaxel RR=0,29 /95% CI 0.20-0.43/; sirolimus RR=0.20 /95%CI 0.13-0.29/), ugyanakkor a stent thrombosis, halálozás myocardiális infarctus és bypass-műtét aránya nem különbözött a BMS- és DES csoportban. A magasabb rizikójú betegek – diabetes, 20 mm-nél hosszabb laesio, 2,5 mm-nél kisebb átmérőjű ér - esetében is hasonló mértékű volt a DES-ek előnye.

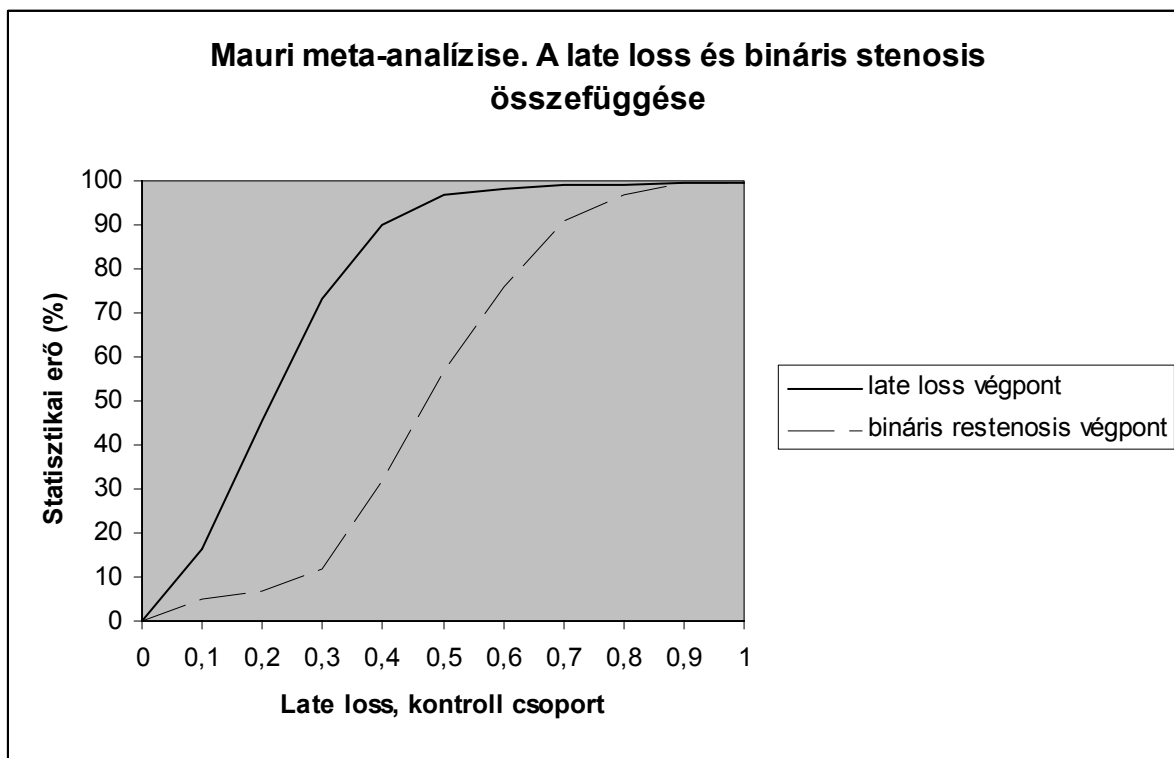
Lord meta-analízise: BMS vs DES, a TLR kockázata

	Vizsgálat	Végpont: TLR RR (95% CI)
Paclitaxel	TAXUS i	0.14 (0.01-2.65)
	TAXUS i	0.36 (0.15-0.89)
	TAXUS i	0.29 (0.19-0.43)
	Átlag	0.28 (0.20-0.43)
Sirolimus	RAVEL	0.02 (0.00-0.29)
	SIRIUS	0.24 (0.16-0.37)
	Átlag	0.20 (0.13-0.29)

1.2.3.1.8. Mauri¹⁰⁰: BMS vs PES vagy SES
végpont: angiographiás outcome, bináris restenosis és late lumen loss

Mauri L. és munkatársai meta-analízise 22 vizsgálatot eleméz. Arra a kérdésre keresték a választ, hogy hogyan változtak a revaszkularizációt követően a bináris és inkrementális végpontok, a bináris angiographiás és klinikai restenosis és a late lumen loss. A 22 vizsgálat azt bizonyította, hogy a neointimális hyperplasiát jelző late lumen loss jól korrelál a bináris stenosis kialakulásával, de az eseményráták magasabb száma révén a lumen loss végpontként való alkalmazása nagyobb statisztikai erőt ($\geq 32\%$ -os relatív növekedés) biztosít a vizsgálatoknak, mint akár az angiographiás, akár a klinikai bináris restenosis. Az átlagos lumen loss nem függött sem a stent típusától (csupasz-, gyógyszer-kibocsátó), sem az ér átmérőjétől.

Mauri meta analízise. A late loss és bináris stenosis összefüggése.



1.2.3.2. DES-ek head to head összehasonlítása

1.2.3.2.1. Kastrati¹⁰¹: SES vs PES

Kastrati A. és munkatársai a 2003 január és 2005 április között végzett 6, összesen 3669 beteget érintő, paclitaxel- és sirolimus kibocsátó stentes randomizált vizsgálatot elemezte. Elsődleges végpontként 4 vizsgálatban angiographiás (3-ban bináris stenosis, 1-ben late lumen loss), 2-ben klinikai eredményeket (halálozás, infarctus, target laesio revaszkularizáció) határoztak meg a vizsgálók. Minden vizsgálatban értékelték a TLR-t, vagy elsődleges, vagy másodlagos végpontként. Követték a stent thrombosis is, ugyanakkor a stent thrombosis diagnosztizálásának módszere nem volt egységes.

Thrombocyta-gátló kezelésként 5 vizsgálatban clopidogrelt (300-600 mg telítő dózis), 1-ben ticlopidint adtak. A clopidogrelt 5 vizsgálatban 6-12 hónapon át, napi 75 mg adagban adták mindkét fajta stent beültetése esetén. Egy vizsgálatban a sirolimus-kibocsátó stent implantációja után rövidebb ideig adták a clopidogrelt. A betegek minden vizsgálatban élethosszig aszpirint is kaptak.

A végpontokat a stent behelyezése utáni 6-13 hónapos periódusban értékelték. Egy vizsgálat kivételével mindegyikben angiographiás követés is történt, 3229 betegre vonatkozóan volt értékelhető a restenosis arány.

A meta-analízisben szereplő vizsgálatok:

- CORPAL (2005)
- ISAR-DESIRE (2005)
- ISAR-DIABETES (2005)
- REALITY (2005)
- SIRTAX (2005)
- TAXI (2005)

A meta-analízisbe vont 6 vizsgálatban résztvevő 3669 beteg átlagéletkora 62,5/62,9 (SES/PES) év, 75,7/75,3%-uk férfi, 31,4/31,7%-uk diabeteses volt. A klinikai követés 8-13 hónap volt, egy kivétellel, amikor a TAXI vizsgálatot 200 beteg adatainak értékelése után, idő előtt abbahagyták.

A vizsgálatok angiographiás jellemzőit a 25. az angiographiás eredményeket a 24., a TLR és bináris restenosis értékelését a 25. és 26. ábra mutatja.

Kastrati meta-analízise. Angiographiás kiindulási állapot.

Vizsgálat	Középérték (SD) (mm)								Angiographiás utánköv. (hónap)
	A laesiok száma		A restenotikus laesiok száma (%)		A laesiok hossza		Referencia ér-átmérő		
	SES	PES	SES	PES	SES	PES	SES	PES	
CORPAL (2005)	434	410	40 (9,2)	39 (9,5)	26,0 (14,0)	24,0 (0,40)	2,96 (0,40)	2,94 (0,40)	8
ISAR-DESIRE (2005)	100	100	100	100	14,10 (7,90)	14,50 (9,10)	2,61(0,47)	2,66 (0,48)	6-8
ISAR-DIABETES (2005)	125	125	0	0	13,80 (7,60)	12,40 (7,70)	2,70 (0,50)	2,75 (0,56)	6-8
REALITY (2005)	970	941	0	0	16,96 (10,04)	17,31 (10,09)	2,40 (0,48)	2,40 (0,48)	8
SIRTAX (2005)	693	708	7 (1,0)	7 (1,0)	11,80 (6,80)	12,40 (7,20)	2,82 (0,40)	2,82 (0,43)	8
TAXI (2005)	138	134	3 (2,2)	6 (4,5)	16,0 (2,0)	14,0 (2,0)	3,20 (0,10)	3,20 (0,10)	-
Összesített	2460	2418	150 (6,1)	152 (6,3)	16,77 (9,65)	16,45 (9,74)	2,69 (0,43)	2,69 (0,43)	-

Kastrati meta-analízise. PES és SES összehasonlító vizsgálat. A TLR esélyhányadosai.

Vizsgálat	Betegek száma (TLR)		TLR OR (95% CI)
	SES csoport	PES csoport	
CORPAL (2005)	19/331	29/321	0,61 (0,34;1,12)
ISAR-DESIRE (2005)	8/100	19/100	0,37 (0,15 ;0,89)
ISAR-DIABETES (2005)	8/125	15/125	0,50 (0,20;1,23)
REALITY (2005)	34/684	36/669	0,92 (0,57;1,49)
SIRTAX (2005)	24/503	42/509	0,56 (0,33;0,93)
TAXI (2005)	2/102	1/100	1,96 (0,18;22,19)
Összesített	95/1845	142/1824)	
Fix hatások			0,64 (0,49;0,84)
Random hatások			0,64 (0,49;0,85)

Kastrati meta-analízise. PES és SES összehasonlító vizsgálat. Angiographiás restenosis kockázata.

Vizsgálat	Restenotikus laesiok száma		Angiographiás restenosis OR (95% CI)
	SES csoport	PES csoport	
CORPAL (2005)	22/177	35/188	0,62 (0,35;1,11)
ISAR-DESIRE (2005)	13/91	20/92	0,60 (0,28;1,29)
ISAR-DIABETES (2005)	7/102	17/103	0,37 (0,15;0,94)
REALITY (2005)	88/898	95/855	0,85 (0,62;1,15)
SIRTAX (2005)	23/348	44/375	0,53 (0,31;0,90)
Összesített	151/1616	211/1613	
Fix hatások			0,68 (0,55;0,86)
Random hatások			0,67 (0,52;0,86)

A SIRTAX, CORPAL és TAXI vizsgálatokba bármelyik ischaemiás szívbetegségben szenvedő beteg bekerülhetett, az ISAR-DIABES vizsgálatban csak diabeteses beteg, az ISAR-DESIRE-be csak in-stent restenosisos beteg vehetett részt. A REALITY vizsgálatnál kizárási kritérium volt az in-stent restenosis, az ostium-laesio vagy a teljesen elzáródott ér.

A vizsgálatok egyes karjaiba beválasztott betegek tulajdonságai ill. angiographiás eredményei (kor nem, kísérőbetegségek, laesiok száma, hossza, átmérője) nem tértek el jelentősen egymástól.

Target laesio revaszkularizációra (TLR) volt szükség a sirolimus-kibocsátó stent-implantált betegek 5,1 és a paclitaxel-kibocsátó stent-implantált betegek 7,8 %-ánál, az összesített esélyhányados a SES javára 0.64 (OR=0.64; 95% CI 0.49-0.84). Tehát 34%-kal kisebb az esélye egy betegnek az ismételt revaszkularizációra, ha sirolimus-kibocsátó stentet kap.(l..ábra)

Angiographiás restenosiszt állapítottak meg a sirolimus-kibocsátó stentet kapott betegek 9.3-, a paxlitaxel-kibocsátó stentet kapott betegek 13.1%-ánál, az összesített esélyhányados a SES javára 0.68 (95% CI 0.55-0.86).

A 6 vizsgálat közül kettőben (ISAR-DESIRE és SIRTAX) jelentősen kedvezőbbek voltak a sirolimus-kibocsátó stent hatása a TLR és angiographiás stenosis tekintetében, a többi 4 vizsgálatban ezek a végpontok nem különböztek jelentősen. A SES előnyösebb hatását az angiographiás és intravaszkuláris ultrahang-vizsgálatok demonstrálják.

A többi végpont vonatkozásában nem volt különbség a két gyógyszerkibocsátó stent hatása között, sem a stent-thrombosis (SES: 0.9%, PES:1.1%), sem a halálozás (SES:1.4%, PES:1.6%), vagy az infarctusok száma nem különbözött jelentősen.

A szerzők felhívják a figyelmet a fenti meta-analízis ill. az abból levonható tanulságok korlátaira: a vizsgálatok között nyílt vizsgálat is szerepelt, nem mindegyik betegnél történt angiographiás követés, ugyanakkor az angiographiás és klinikai restenosis esélyének hasonló mértékű változása valószínűtlenné teszi, hogy az angiographiás követés hiányosságai torzítást okoztak volna.

Az elemzők hosszabb megfigyelési időt, nagyobb betegszámú vizsgálatot tartanak szükségesnek a DES-ek hatásának értékeléséhez.

1.2.1.3.2.. Windecke¹⁰²r, Jüni: DES vs DES

A szerzők meta-analízise kongresszuson került bemutatásra, az előadás ábrái a TCT weboldalán található meg. Az elemzésbe a következő vizsgálatokat vonták be:

- CORPAL
- ISAR-DESIRE
- ISAR-DIABETES

- REALITY
- SIRTAX
- BASKET
- TAXI
- ISAR-SMART 3

Az elemzésbe 8 vizsgálat, 4574 beteg 6128 laesiójának adata került. A követésnél kapott adatokat is felkutatták. A klinikai végpontok közül a TLR-t, halálozást és myocardialis infarctust, az angiographiások közül a bináris stenosiszt értékelték.

Windecker meta-análízise: 6-9 hónapos TLR kockázata SES és PES implantációja esetén.

Vizsgálat	Betegek száma (TLR)		TLR RR (95% CI)
	SES csoport	PES csoport	
CORPAL (2005)	19/331	29/321	0,64 (0,36;1,11)
ISAR-DESIRE (2005)	8/100	19/100	0,42 (0,19 ;0,92)
ISAR-DIABETES (2005)	8/125	15/125	0,53 (0,23;1,21)
BASKET (2005)	na/826	na/826	0,50 (0,22;1,14)
REALITY (2005)	34/684	36/669	0,96 (0,64;1,44)
SIRTAX (2005)	24/503	42/509	0,56 (0,33;0,93)
TAXI (2005)	2/102	1/100	2,94 (0,31;27,80)
ISAR-SMART 3 (2006)	na/360	na/360	0,43 (0.23; 080)
Összesített	/2289	/2306	0,61 (0.47; 0.79)

A klinikai restenosishez hasonlóan a bináris stenosis kialakulásának elkerülésébe is hatásosabb volt a sirolimus-kibocsátó stent a paclitaxel-kibocsátónál (RR: 0.70; 95%CI 0.58, 0.85).

A halálozás és infarctus aránya egyforma volt a két DES-nél. A myocardialis infarctus kockázati aránya 0.92 95% CI 0.70, 1.22, a halálozásé 0.94 95% CI 0.62, 1.42. RR. A nagy rizikójú laesiók és nagy kockázatú betegek eredményeit külön is értékelték. A REALITY egymásnak ellentmondó klinikai és angiographiás végpontjait (a klinikai végpontban nem volt különbség a SES és PES között, míg az angiographiás lelet a sirolimus-kibocsátó stent kedvezőbb hatását mutatta) is

megpróbálták értelmezni. A REALITY eredményeit random variációnak nyilvánították. A SES és PES vizsgálatok indirekt összehasonlítását is elvégezték. Meghatározták az egy TLR elkerüléséhez szükséges betegszámot

- BMS vs PTCA esetén, NNT=14
- DES vs BMS esetén, NNT= 10
- SES vs PES esetén NNT=35.

Meta-analízisüket 4000 beteg bevonásával végzett jó minőségű klinikai vizsgálattal egyenértékűnek tartják, ennek alapján a SES alkalmazása a TLR kockázatát nem diabeteses betegeken jelentősen (30%-kal) csökkenti. Az összes gyógyszerkibocsátó stenttel végzett vizsgálatot elemezve úgy találták, hogy a SES alkalmazása a vizsgálatokban előnyösebb volt mind a TLR, mind a bináris stenosis szempontjából. Az előnyös hatás még kifejezettebb egyes, a restenosis nagyobb kockázatával járó laesiónál, mint a kis referencia-átmérő, bifurcatióban lévő laesio és instent restenosis. Diabetesben tovább kell vizsgálni a DES-ek hatását.

A két gyógyszerkibocsátó stenttel végzett vizsgálatok eredményei széleskörű vitát eredményeztek, ez elsősorban a klinikai vizsgálatok módszertanát érinti⁴¹. Legfőbb problémának a betegek túlzott szelekcióját, a primér végpontok alkalmatlanságát és egyes esetekben a független értékelő és monitorozó team hiányát tartják^{103-104; 6}. A TAXI vizsgálatnál pl. nem volt elsődleges végpont, a REALITY és ISAR-DIABETES esetében pedig nem klinikai végpontot jelöltek ki.

Összefoglalóan: Több jó minőségű randomizált kontrollált vizsgálattal bizonyították, hogy a DES-ek a BMS-ekhez képest jelentősen csökkentik a target laesio revaszkularizáció arányát, anélkül, hogy jelentős mértékben fokoznák a stent thrombosis kockázatát. A halálozás és myocardialis infarctus arányában nincs szignifikáns különbség a két eljárás között. A biztonságosság megítéléséhez azonban hosszabb utánkövetés, legalább 4 év szükséges¹⁰⁴.

A sirolimus- és paclitaxel kibocsátó stentek összehasonlító vizsgálatai ellentmondásos eredményeket mutattak, két meta-analízis alapján a sirolimus kibocsátó stent tűnik előnyösebbnek a TLR kockázatának csökkentése szempontjából. A halálozás myocardialis infarctus és stent thrombosis előfordulásában nem volt szignifikáns különbség a két stent között. A revaszkularizáció arányának kockázata a nagy rizikójú betegek egy részénél (kisebb

erek laesiója, bifurcatióban elhelyezkedő vagy restenotikus laesio) is csökken, a diabeteses betegek esetében ellentmondásosak az eredmények.

1.2.4. Technológia-elemzés

1.2.4.1. NICE 2004: Coronaria-stentek: gyors szisztematikus áttekintés és gazdasági elemzés

Hill, Bagust, Bakhai 2004-ben megjelent technológiai elemzésében először a stent-kezelés hatásosságát, majd gazdaságosságát elemzi. Áttekinti az ischaemiás szívbetegségben alkalmazható különböző invazív beavatkozások hatásosságát, összehasonlíttja a standard és gyógyszer-kibocsátó stent alkalmazását a PTCA és CABG alkalmazásával. BMS vs PTCA, BMS vs CABG és BMS vs DES vizsgálatokat találtak, DES vs PTCA és DES vs CABG-vizsgálat nem volt.

Az elemzésben részletesen foglalkoztak a megfelelő végpontok, eseményráták elemzésével. Megállapították, hogy a kedvezőtlen kardiális események összetett végpontja és a klinikai revaszkularizációs ráta megfelelő paraméter az eredményesség mérésére, a mortalitás ritka előfordulása miatt nem használható. Megállapítják, hogy az egyes vizsgálóhelyek eltérően definiálják az egyes végpontokat.

A BMS vs DES vizsgálatok az elemzés idején még rövid követési idővel rendelkeztek, nem találtak egyértelmű bizonyítékot a DES-ek mortalitáscsökkentő hatásáról. A revaszkularizációs ráta csökkent a DES csoportban, ennek következtében 9-12 hónapnál csökkent az eseményráta.

2. Egészség-gazdaságtani elemzés

2.1. Bevezetés

A koszorúér-megbetegedésben szenvedőkön végrehajtott angioplasztikai vaszkularizációs beavatkozások (PCI) utáni lehetséges visszaszűkülés (restenosis) következményeként ismételt, ún. revaszkularizációs beavatkozások válhatnak szükségessé, amelyek jelentős gazdasági következményekkel járnak. A közvetlen járulékos költségek többek között tartalmazzák a kórházi ellátás, a gyógyszeres kezelés, a beavatkozás során felhasznált anyagok, a rehabilitáció és a diagnosztikus tesztek elvégzésének ráfordításait. A beteg szempontjából az életminőségben történő visszaesés és az ideiglenes keresőképzetlenség további költségtényezőnek tekinthetők.

Az angioplasztikai beavatkozások területén az utóbbi bő évtizedben jelentős fejlődés ment végbe, melyet a beavatkozás utáni restenosis ráták csökkentésének igénye motivált. A hagyományos ballonos angioplasztika továbbfejlesztéseként megjelent és rutin eljárássá vált a Bare Metal Stentek (BMS) beültetése, amit a körülbelül négyszeres árú gyógyszer-kibocsátó változataik, a Drug Eluting Stentek követtek. A minőségileg értékelt randomizált kontrollált vizsgálatok, és azok meta-analízisei alátámasztják, hogy a DES csökkenti a restenosis rátát a BMS-hez viszonyítva, ugyanakkor 3-5-szörös ára következtében gyakorlati felhasználása nagy változatosságot mutat az egyes országok tekintetében. Így pl. az Egyesült Államokban a Food and Drug Administration a DES-felhasználást – a vizsgálatokban toborzott populáció kockázat-profiljával analóg módon – az alacsony kockázatú betegek körében ajánlja ("on label" use), míg Nagy-Britanniában épp ellenkezőleg, a magas kockázatú betegek képezik a célpopulációt ("off label" use). Hasonlóan nagy eltérések tapasztalhatók a köz- illetve a magánfinanszírozott betegek körében végzett PCI eljárások DES/BMS arányát tekintve. Ausztráliában például 2002. és 2003. júniusa között 26 111 beteg részesült PCI beavatkozásban, akik közül a magán úton finanszírozottak 95%-a, a közfinanszírozottak pedig jóval alacsonyabb hányada részesült DES terápiában.

Az országonkénti eltérő gyakorlat, valamint az egyes egészségügyi terápiák fokozottan költséghatékony megvalósítását célzó nemzetközi trend felveti a kérdést, vajon a gyógyszerkibocsátó stentek felhasználása mennyiben, és milyen feltételek mellett tekinthető költséghatékony terápiának, és mekkora terhet ró az egészségügyi szereplőkre (betegekre, finanszírozó(k)ra és kormányzatra).

A hatásossági eredmények javulása, vagyis a szükséges ismételt revaszkularizációs beavatkozások alacsonyabb száma okán az adott klinikai beavatkozással esetlegesen megtakarítás, vagy költség-átcsoportosítás válik realizálhatóvá. Az egészség-gazdaságtani technonológiaértékelés során a klinikai hatásossági adatok és a beavatkozások költségeinek együttes figyelembe vételével megállapítható az egyes eljárások relatív költséghatékonyasága, ami alapjául szolgálhat egészségpolitikai döntések meghozatalának. Utóbbinál azonban egyéb szempontokat is meg kell vizsgálni. Egy a gyógyszer-kibocsátó stentek széleskörű elterjedését támogató politika ugyanis forrásokat vonhat el kardiológiai fejlesztésekre szánt egyéb alapoktól, késleltetve ezáltal a sok helyen régóta esedékes szívsebészeti kapacitások kibővítését. Olyan országokban pedig, ahol a kardiológiai intervenció területét szolgáltatási deficit jellemzi, a hatásossági adatok javulásának ellenére sem várható a beavatkozások csökkenése, így az ebből fakadó megtakarítás sem válik realizálhatóvá.

Számos jó minőségű randomizált kontrollált vizsgálat és meta-analízis készült a különböző angioplasztikai eljárások klinikai hatásosságának összehasonlítására, amelyek eredményei kiindulásul szolgáltak a gazdasági elemzések elvégzéséhez. A következőkben a gyógyszer-kibocsátó stentek nemzetközi szakirodalomban fellelhető gazdasági értékeléseinek főbb megállapításait ismertetjük.

2.2 Forráskutatás

Irodalomkutatásunk során részben támaszkodtunk a Gulácsi et al. (2005) tanulmány forráskeresési módszereire, találataira, részben saját értékelési szempontokat alakítottunk ki, és az alábbi adatbázisokban további keresést végeztünk elsősorban a tanulmány lezárása – vagyis 2005. márciusa – utáni időszakra.

2.2.1. A Cochrane Adatbázis

A Cochrane Adatbázis az egészségügyi vonatkozású tudományos publikációk megbízható és folyamatosan (negyedévenként) megújuló forrása. Központi eleme a The Cochrane Central Register of Controlled Trials, amely dinamikusan növekvő számú (2006 elején 470 139) kontrollált vizsgálat bibliográfiai adatait tartalmazza, melyek egy része a MEDLINE-ban nem található meg. A regiszter a világon végzett kontrollált vizsgálatoknak jelenleg a legátfogóbb, elektronikusan kereshető bibliográfiai adatbázisa. A Cochrane adatbázis nem teljes, így nem minden jó minőségű vizsgálat található meg benne, illetve számolni kell bizonyos késéssel a megjelent publikációk követését illetően.

A Cochrane Collaboration (2006 Issue 1) adatbázisát használva az alábbi táblázatban feltüntetett információkhoz jutottunk:

2.1. táblázat

A Cochrane Collaboration (2006 Issue 1)	The Cochrane Central Register of Controlled Trials ¹	Cochrane Database of systematic Reviews ²	Health technology assessment database ³	NHS Economic evaluation database
Összesen:	470 139	4 200	5 378	17 015
Drug Eluting Stents	11	2	21	7

2.2.2. A CRD (Centre for Reviews and Dissemination) Adatbázisok

A CRD-t 1994 januárjában alapították azzal a céllal, hogy kutatás-alapú (research-based) információkat nyújtson az egészségügyi beavatkozások területén. Három adatbázist tartalmaz:

- DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects
- NHS EED: NHS Economic Evaluation Database
- HTA: Health Technology Assessment Database

A CRD szoros együttműködésben áll számos egészségügyi és szociális kutatással illetve információ-szolgáltatással foglalkozó szervezettel és nemzetközi hálózattal, mint pl. a Cochrane és a Campbell Collaborations. Továbbá tagja az INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) és a G-I-N (Guidelines International Network) hálózatoknak. Honlapjáról elérhetők az INAHTA tagszervezetei, melyeknél egyedileg további keresést végeztünk "drug eluting stents" címszó alatt, így jutottunk el az egészségügyi technológia-értékelések (Health Technology Assessment (HTA) Report) jelentős részéhez.

2.2.3. A Pubmed-Medline adatbázis

A PubMed az egyesült államokbeli National Library of Medicine szolgáltatása, amely több mint 16 millió idézetet tartalmaz a MEDLINE-ből és egyéb természettudományos folyóiratokból az 1950-es évekig visszamenőleg. Az egészség-gazdaságtani rész forrásainak felkutatásához az alábbi táblázatban vázolt keresési stratégiát alkalmaztuk:

2.2. táblázat

Adatbázis	Lekérdezés ideje	Keresőszó	Szűkítések	Találatszám
Pubmed-Medline	2006. február	drug eluting stent	nincs	931
		drug eluting stent and cost	nincs	104
		drug eluting stent and cost	2005. 03 -2006. 02; english; human;	16
		drug eluting stent and economics	2005. 03 -2006. 02; english; human;	11
		drug eluting stent and cost-effectiveness	2005. 03- 2006. 02; english; human;	10

		drug eluting stent and cost	2005. 03 -2006. 02; english; human; randomized controlled trial	3
		drug eluting stent and cost	2005. 03 -2006. 02; english; human; meta-analysis	1

2.2.4. Egyéb források

A fentiekén kívül "drug eluting stent" and "cost"/"cost-effectiveness"/"cost-benefit"/"economic evaluation" címszavakra kerestünk a 2005. 03. – 2006. 02. –ig tartó időszakra az alábbi adatbázisokban, folyóiratokban: BMJ; Science Direct; European Journal of Health Economics; New England; JAMA; Lancet; EMBASE.

A fellelt irodalmakról elmondható, hogy mind minőségük, mind relevanciájuk szempontjából nagy változatosságot mutatnak

2.2.5. A források feldolgozása

A források feldolgozása során elsőként a fellelhető egészségügyi technológia-értékelések (HTA) gazdasági vonatkozású fejezeteit tekintettük át. Ezek amellet hogy minőségileg értékelt randomizált kontrollált vizsgálatok klinikai hatásossági eredményeire támaszkodnak, egészségpolitikai döntések szakmai megalapozásásul is szolgálnak, tehát az adott eljárások bevezetésének/támogatásának minél szélesebb körű következményeit próbálják megragadni. Költség- és költséghatékonysági elemzés mellett így költségvetési hatás-elemzést (budget impact analysis) is tartalmaznak, mely ugyan konkrét relevanciával nem bír a hazai gyakorlat szempontjából, de értékes információkkal szolgálhat a nemzetközi finanszírozás módjairól, a különböző finanszírozói megközelítésekről. A jelentések közül terjedelmük és relevanciájuk miatt az alábbi négy megállapításait részletesebben is ismertetjük:

1) Hill RA, Bagust A, Bakhai A, et al. Ischaemic heart disease - coronary artery stents (No. 71). Coronary artery stents: rapid systematic review & economic evaluation. The National Institute for Clinical Excellence (NICE) NHS R&D HTA Programme Completed: Oct 2003. Reviewed: Nov 2004.

2) Mittman N, Brown A, et al. Economic Evaluation of Drug Eluting Stents Technology Report Issue 53. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (**CCOHTA**) Feb 2005.

3) Brophy J, Erickson J. An Economic Analysis of Drug Eluting Coronary Stents: A Québec Perspective. Agence D'Évaluation Des Technologies Et Des Modes D'Intervention En Santé (**AETMIS**) Sep 2004.

4) Allen F, Marinovich L, et al. Drug-Eluting Stents. Assessment report MSAC Reference 30. Medical Services Advisory Committee (**MSAC**) Australia March 2005.

Irodalomkutatásunk találatai között a HTA-kon kívül – a DES gazdasági vonatkozásait vizsgáló – jelentős számú egyéb tanulmány volt, melyek legfontosabb megállapításait szintén ismertetjük a későbbiekben.

2.3. A stentek gazdasági értékelésének általános megfontolásai

2.3.1 Gyorsan fejlődő technológiai háttér

A stentelési eljárások expanziója mögött a technológiák és a hozzájuk kapcsolódó költségek dinamikus változása figyelhető meg. Az utóbbi időben többek között az alábbi területeken jelentkeztek jelentős költségvonzattal bíró változások:

- A stentelés technológiai fejlődése lehetővé tette az eljárás kiterjesztését magasabb kockázatú, komplex megbetegedésben szenvedő betegekre (multi-vessel disease);
- Hatásosabb kiegészítő farmakoterapiás lehetőségek állnak rendelkezésre;
- Csökken a kórházban töltendő napok átlagos száma;
- A technológiai fejlődés befolyásolja az eljárás során felhasználandó fogyóeszközök (consumable items) szükséges mennyiségét.

A fentiekben említettek azonban meglehetősen nagy változatosságot mutatnak a betegek individuális igényeinek és az ellátást szolgáltató intézmények megfontolásainak függvényében, így az egyes országok adatai korlátozott relevanciával bírnak egymás számára.

Tovább nehezíti a vizsgálódást, hogy a stentelés klinikai gyakorlata /technológiája olyan sebességgel változik, hogy információs felezési ideje hozzávetőlegesen 4 hónapra tehető, ami kevés egy jól megtervezett RCT levezetésére. Ebben a környezetben a vizsgált technológiák már azelőtt idejélmúltak, mielőtt bizonyítékaik teljessé válnak, vagy befejezett jelentés készül róluk.

2.3.2. Gazdasági kimenetek (outcome) meghatározása, mérése

2.3.2.1. Az életminőség mérésének jelentősége – kitekintés

Ebben a részben Gulácsi és társainak tanulmánya alapján (Gulácsi et al. 2005.) a gazdasági kimenet meghatározásának tágabb kontextusát ismertetjük.

Egy terápia eredményességének megítélése a beteg által megélt, szubjektív észleléseket is magába foglaló hatások vizsgálatával lehet csak teljes. Ezért a különböző terápiák közötti választásnál – így az azt megalapozó egészség-gazdaságtani elemzésnél is – a biológiai paraméterek várható változásán kívül a

beteg életminőségére gyakorolt hatásokat is figyelembe kell venni. (Greenberg et al. 2004)

Ma már nincs szakmai vita arról, hogy van-e szükség az életminőség mérésére a terápiák értékelése során, a súlypont a módszertani kérdésekre tevődött át, hogyan mérjük megfelelően? Az életminőség mérésével kapcsolatosan azonban fel kell hívni a figyelmet arra, hogy sokszor keverednek a fogalmak és a módszertani lehetőségek.

Az EQ-5D (eredeti nevén EuroQoL) általános **egészségi állapot kérdőív** a betegek mobilitását, önellátását, mindennapi tevékenységeik nehezítettségét, fájdalmát, depresszióját/aggódalmát méri. A kérdőívvel jól körülhatárolt egészségi állapotok határozhatók meg, melyek hasznosságát is (idő-alku módszerrel) megállapították, így hasznosság-mérésre is alkalmas. Az általános életminőség kérdőívek az egészséggel kapcsolatos életminőség olyan területeit vizsgálják, amelyek bármely betegségben jelentőséggel bírnak. Ugyanaz az egészségi állapot eltérő módon befolyásolhatja a különböző egyének életminőségét, mivel ez utóbbi figyelembe veszi a beteg szubjektív észlelését is, vagyis azt, ahogy a beteg megéli az adott egészségi állapotot.

Az EQ-5D 5 dimenzióra terjed ki: mobilitás, önellátás, mindennapi tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság. Minden dimenzióban 3 különböző fokozat lehetséges, így összesen 243 állapotot lehet a mércével leírni, amely további kettővel (halál és teljes eszméletlenség) egészül ki. Az EQ-5D mérése szükséges a finanszírozó számára is, hiszen ennek alapján lehet a költség/QALY értéket kalkulálni, amelyen – egészség-gazdaságtani szempontból – a finanszírozási döntés alapul.

Emellett a **Willingness to pay** technikát is világszerte kiterjedten alkalmazzák az egészségpolitikai döntéshozás előkészítésének a céljára. Segítségével a betegek fizetési hajlandóságának – vagyis annak az összegnek a meghatározására tesznek kísérletet, amit egy adott nem kívánt állapot/beavatkozás elkerülése érdekében kifizetnének. Például a betegek életminőségét jelentősen rontja, ha az elvégzett PCI után következő 6-12 hónapban újabb stenosis következik be, és visszatérnek a beteg mellkasi fájdalmai és egyéb panaszai, illetve újabb klinikai beavatkozás válik szükségessé. Greenberg és társai a willingness to pay (WTP) technikát felhasználva végzett vizsgálatot a restenosis/revaszkularizáció tekintetében, melyet a későbbiekben ismertetünk.

2.3.2.2. A költséghatékonysági adatok értelmezése

Az OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) országok az elmúlt öt évben megközelítőleg, átlagosan GDP-jük 8,4%-át költötték egészségügyre, az egyes országok egészségügyre fordított kiadásai azonban jelentősen különböznek egymástól. (Mossialos és Le Grand 1999; Huber és Orosz 2003) A nemzeti jövedelemtől függően nagyon különböző az az összeg, amit egy egység haszon (például 1 életminőséggel korrigált életévnyereség, azaz 1 **QALY**) elérése érdekében az adott ország el tud költeni. Belátható, hogy ezen a téren más a döntési helyzete egy igen magas egy főre eső jövedelemmel rendelkező országnak, mint egy alacsony egy főre eső jövedelemmel rendelkező országnak. A fejlett országokban az egy jó minőségű életév nyereségre eső költségszint/küszöb implicit vagy explicit módon meghatározott, alatta általában befogadásra javasolják az adott eljárás vagy gyógyszer finanszírozását. Egy QALY megközelítő értékei az alábbiak:

- *Hollandiában* 20 ezer euró;
- *az Egyesült Királyságban* 20 – 30 ezer font, vagyis 20 ezer font/QALY alatt az adott technológia használata általában automatikusan javasolt, 20 és 30 ezer font/QALY között akkor javasolt, ha hiányában igen kedvezőtlenek a kimenetek, 30 ezer font/QALY esetén, illetve ezen érték felett különleges indok szükséges a NICE ajánlásához;
- *az Egyesült Államokban* 50 ezer dollár;
- *Svédországban* a 30 – 50 ezer euró/QALY közötti sávban az adott technológia finanszírozása általában javasolt, 50 – 70 ezer euró/QALY esetén az indokoltságot több szempontból is alaposan megvizsgálják, míg 70 ezer euró/QALY felett általában nem finanszírozzák az adott technológiát;
- *Kanadában* a határ 50 ezer kanadai dollár, ahol a 20 ezer kanadai dollár/QALY igen jó költséghatékonyságnak számít, míg a 100 ezer kanadai dollár/QALY felett kedvezőtlen költséghatékonyságról beszélnek;
- *Ausztráliában* 40 ezer ausztrál dollár a felső határa az egy jó minőségű életév nyereségre eső költségnek, ezen összeg felett általában nem finanszírozzák az adott terápiát.

Több országban további költséghatékonysági „szűrő” is működik, így például Ausztráliában, ha valamilyen egészségügyi technológia várható költségvonzata több

mint 10 millió ausztrál dollár évente, akkor a kormány döntése szükséges. Az Egyesült Államokban 20 ezer amerikai dollár/QALY az elfogadott szint a MEDICARE és MEDICAID esetén, míg a magánbiztosítással rendelkezők esetén 300 ezer amerikai dollár/QALY sem számít csillagászati árnak. Jó közelítéssel elmondható, hogy a fejlett országokban az életminőséggel korrigált életév nyereség (QALY) finanszírozási küszöbe az egy főre eső nemzeti jövedelem 100 - 300%-a közé esik. (Gulácsi, 2005)

A finanszírozási küszöb meghatározása azonban nem problémamentes. A költséghatékonysági arányok jelentősen eltérhetnek azonos terápia mellett is az egyes alcsoportok esetén. Emellett a költséghatékonysági arányok társadalmi megítélése is nagymértékben különbözhet más-más betegcsoportokat (pl. súlyos gyógyíthatatlan betegek; illetve ritka betegségek) érintve. A társadalmi megítélés utóbbi esetekben sokkal magasabb költség/QALY finanszírozási küszöböt is elfogadhatónak tart. A nehézségek ellenére azonban a finanszírozási küszöb használata egyre elterjedtebb a fejlett országokban és az alkalmazott módszerek is egyre átláthatóbbá válnak.

Hazánkban ilyen (implicit illetve explicit) finanszírozási küszöb még nem került megállapításra, aminek több gyakorlati konzekvenciája is van. Ennek hiányában például igen nehéz megmondani, hogy mi tekinthető hazánkban költséghatékonynak a technológiának.

Összességében elmondható tehát, hogy az egyes terápiák költséghatékonysági elemzésben az életminőség kérdése egyre fontosabb szerephez jut, ami a mérési technikák bővülésében, és növekvő standardizációjukban egyaránt megmutatkozik. Bonyolultabb eljárások esetében azonban a küszöbértékek/sávok meghatározása módszertani problémákba, és interpretációs nehézségekbe ütközik, ami elővigyázatosságra hívja fel a figyelmet.

2.3.3. A gazdasági kimenetek értelmezésének nehézségei PCI esetén

A koronária angioplasztika is utóbbi – problematikusabb – eljárások közé tartozik a helyes költséghatékonysági mutatók megválasztásának szempontjából. Mivel nem áll rendelkezésre bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a PCI-t követő koronária restenosis befolyásolja a túlélési rátát, a restenosis csökkentését célzó kezelés elsődleges haszna az **életminőség** javulásában lenne leginkább

megragadható. Tehát az eljárás költséghatékonyságát vizsgáló értékelésnek a restenosishoz kapcsolódó egészségi állapot hasznossági súlyozására kellene támaszkodnia. Ennek legkézzelfoghatóbb kiindulási pontjául a fájdalom, illetve a jelentkező tünetek szolgálhatnának, de nehezíti a helyzetet, hogy magas kockázatú (high risk of major events) betegek gyakran tünetmentesek, és olyanok panaszkodhatnak tünetekre, akiknél az adverz események bekövetkezésének valószínűsége viszonylag alacsony.

Számos tanulmány alapján nagy bizonyossággal megállapítható, hogy a koronária restenosisnak, noha korlátozottan is, de egyértelmű hatása van az egészséghez kapcsolódó életminőségre. Ez a hatás ugyanakkor nehezen számszerűsíthető (többek között a mortalitási ráták különbözőségének hiányában) és gyakran rövidtávú, amennyiben például egy restenosis stentelésével 0,01 életminőséggel korrigált életévnyereség érhető el a standard angioplasztikával szemben (lásd a NICE HTA-t). A nyert QALY inkrementális költséghatékonysági rátájának meghatározása tehát nehézségekbe ütközik a PCI-tekintetében. Emellett, még ha sikerül is a mutatót megközelítőleg meghatározni, további jelentős bizonytalansággal kell számolni értelmezésénél, ami abból fakad, hogy az implicit vagy explicit meghatározott költség/QALY küszöbértékek (ha léteznek) a standardizáció előrehaladásának ellenére is fenntartásokkal kezelendők. A nemzeti benchmarkok ugyanis gyakran inkább a közpolitikai akaratot, mintsem tudományosan indokolt határt tükröznek, ami nehezíti a nemzetközi összehasonlítást.

A klinikai vizsgálatok elsősorban a TLR (Total Lesion Revascularization)-t, a TVR (Total Vessel Revascularization)-t, illetve a főként ezekre épülő MACE (Major Adverse Cardiac Events)-t vizsgálják végpontként, amelyek alapján az egészség-gazdaságtani elemzések költséghatékonysági mutatói az **egy elkerült TLR/TVR/MACE inkrementális költséghatékonysági rátái**. Ezek meghatározása további módszertani problémákat vet fel, hiszen a vizsgált események angiográfiás előírása túlbecsülheti az eljárás klinikai szükségleteit, másrésről a TLR alulbecsülheti a beteg azon revaszkularizációs szükségletét, ami más ereket is érinthet. Ez a jelenség az ún. oculostenotikus reflex, aminek értelmében az angiográfiás utánkövetés az ismételt revaszkularizációk számát átlagosan 1,6-szorosára növeli, és a nem tervezett angiogramok mennyiségét 0,6-szorosára csökkenti (van Hout et al. 2005.) Ráadásul több study-ban nem tesznek különbséget

a protokoll, illetve a klinikai szükséglet által vezérelt beavatkozások között, így az eredmények nehezen interpretálhatók. A QALY-nál említett értelmezési problémák az elkerült TLR-re vonatkozó inkrementális költséghatékonysági mutatók tekintetében még fokozottabban fennállnak. A mutató kiszámítása ugyanis kevésbé standardizált módon történik, így nemzetközi összehasonlítása még problémásabb, a költséghatékonysági határt jelölő benchmark pedig nem meghatározott.

Összességében elmondható, hogy a költséghatékonysági eredményekkel kapcsolatban jelentős bizonytalansággal kell számolni. Egyrészt az adatok forrásainak, vagyis a randomizált klinikai vizsgálatoknak a módszertani hiányosságaiból (pl. mindössze 12 hónapos időhorizont, oculostenotic reflex, stb) fakadóan, másrészt a költséghatékonysági mutatók tulajdonságai miatt. Ideális esetben ugyanis a finanszírozási döntéseknek a kompetitor terápiák közvetlen összehasonlításán kellene alapulniuk. Azonban az elkerült TLR-re és a nyert QALY-ra vonatkozó inkrementális költséghatékonysági mutatók más összehasonlító kardiológiai beavatkozások esetében nem állnak rendelkezésre, és esetükben nem is létezik egy explicite meghatározott közöbérték/sáv (Lord et al. 2005).

Mivel a forrásadatok klinikai vizsgálatokból származnak, azok kidolgozása is hatással van az eredményekre. Gazdasági elemzés során is érdemes tehát az alábbi megfontolásokat figyelembe venni.

Az eljárások összehasonlításánál rendkívül fontos a **betegpopuláció természetének** (nature) definiálása. A nagymértékben szelektív populáció ugyanis torzíthatja az eredményeket, és megállapításai irrelevánsak lehetnek a valós klinikai gyakorlat számára. A PTCA különböző eljárásainak összehasonlításánál az egy-ér megbetegedést érdemes alapesetnek tekinteni, a CABG és stentelés tekintetében pedig a két-ér megbetegedésben szenvedő betegek adatainak összevetése lehet a leginformatívabb (ahol az egyik eljárás helyettesíthető a másikkal). Figyelembe kell venni, hogy a CABG-vel kezelték regiszter adataiban súlyosabb megbetegedést és gyakoribb komplikációkat mutathat a trend. Mindezek gazdasági értékelése így torzítást hordozhat magában a PTCA-k javára, amit elővigyázatosan kell kezelni és az összevethetőséget biztosítani kell.

Az **időhorizont** optimális megválasztásául a jól definiálható esemény/beavatkozás utáni „hátralévő” élettartam indokolt a krónikus betegségeket tekintve. Ezzel ellentétben a megszüntethető, egyértelmű kimenettel bíró

egészségügyi állapotot (self-resolving medical condition) rövid időperióduson érdemes értékelni, a minél precízebb adatok reményében. A stenteléses eljárás az első csoportba sorolható, ám mivel a konvencionális stentelés hatásossági adatai korlátozottak, (a DES-é méginkább), a modellezés nehézségekbe ütközik.

A vizsgálatok során figyelembe kell venni a **szolgáltatási környezetet** (service environment). A nem sürgősségi beavatkozásokra ugyanis gyakran hónapokat kell a betegeknek várniuk, a hosszabb várakozási idő pedig befolyásolhatja a betegek morbiditási és mortalitási adatait.

Gazdasági modellezés során a **költségek** megválasztása sokkal inkább a megfelelő adatok elérhetőségének, mintsem teoretikus megfontolásoknak a függvénye. Tovább nehezíti a helyzetet, hogy a gyorsan változó klinikai gyakorlat gyorsan változó költségeket is jelent, így a korábbi adatokra támaszkodás nagyfokú torzítást okozhat. A modellezésnél ezt is érdemes figyelembe venni.

A DES-eken belül is jelentős különbségek vannak, így közvetlen, head to head összehasonlítás hiányában, valamint a különböző study-k eltérő feltételrendszere okán nehéz következtetéseket levonni. Emellett azt is fontos megemlíteni, hogy a komparátor technikák (pl. szívsebészeti), és a poszt-operációs menedzsment területén a DES-ekével párhuzamosan szintén dinamikus fejlődés tapasztalható, ahogyan a nem gyógyszerkibocsátó stenteknél is (vékonyabb kitámasztás – thinner strut, és újabb típusú bevont stentek – coated stents).

2.4. A HTA jelentések főbb megállapításai

Ebben a fejezetben a forráskutatás részben említett négy egészség-gazdaságtani jelentés főbb megállapításait foglaljuk össze.

2.4.1. A NICE HTA

A jelentés az alábbi vonatkozásokban végez gazdasági modellezést:

- A konvencionális stentelést alkalmazó PTCA költséghatékony alternatívája-e a CABG-nek két-ér megbetegedésben szenvedő betegeknél?
- A DES-t alkalmazó PTCA költséghatékony alternatívája-e a CABG-nek két-ér megbetegedésben szenvedő betegeknél?
- A DES-t alkalmazó PTCA költséghatékonyabb-e a konvencionális BMS-nél egy-ér megbetegedésben szenvedő betegeknél?

Amennyiben elégséges megbízható információ áll rendelkezésre a különböző költségek és kimenetek tekintetében, a modell figyelembe veszi az al csoportokat is.

A jelentés készítői a probléma megfelelő gazdasági modellezésére felhívást adtak közre, melyre a 4 beérkezett pályázat (Abbott, Boston, Cordis, Guidant) egyike sem bizonyult megfelelőnek, mivel 1 éves vagy még rövidebb időintervallumot vizsgáltak, módszertanilag is kifogásolható módon. Ezért az LRIG-Liverpool Reviews and Implementation Group kidolgozott egy saját egészség-gazdaságtani modellt, amely klinikai vizsgálatok mortalitási és revaszkularizációs adatait 5 éves időtávra extrapolálva becsüli a hosszú távú költséghatékonyági trendeket, illetve az eddigiektől (döntési fa, Markov modell) merőben más módszert alkalmaz azért, hogy a rövid távú előnyök/hátrányok extrapolációjára gyakran jellemző hibák felhalmozását elkerülje. A modell lényege a vizsgált beavatkozáson áteső betegek túlélési profiljának (projected survival profile) felvázolása. Az alábbi paraméterekkel dolgozik: Mortalitás; AMI; CVA (Cerebro-vascular accident); Ismételt revaszkularizáció; Akut veseelégtelenség; Súlyos vérzéses epizód; Járóbeteg utánkövetés; Folytatólagos gyógyszeresedés; Tünetek visszatérése; AMI&CVA kezelése; Hasznossági értékek. A DES-ek PTCA-hoz illetve CABG-hez viszonyított költséghatékonyágára azonban a legtöbb említett paraméter elhanyagolható kvantitatív hatással bír.

2.4.1.1. A probléma modellezésének általános megfontolásai

Bárminemű krónikus betegség kezelésének értékelése hosszú távú **kimenetekre** (mortalitás, túlélés) kell, hogy fókuszáljon. Noha a CABG-n átesett betegek posztoperációs halálozási aránya magasabb, a PTCA-nál, mégis a hosszú távú (18 hónap után) kockázat-profil a CABG-nek kedvez. 10 év után plusz 6 hónapos túlélés lehetséges, a további életszakaszra pedig plusz 2,5 évnyi életévnyereség realizálható.

A modell kidolgozásáig a PTCA és a DES összehasonlításának tekintetében nem állt rendelkezésre olyan vizsgálat, ami a mortalitási rátákat 12 hónap után is vizsgálta volna. A kiindulási pont tehát az volt, hogy a hosszútávú mortalitásban nincs a két eljárás között különbség, és az egyetlen klinikai esemény, ami differenciát mutatott a rekuráló tünetek miatt indokoltá váló további revaszkularizáció. Ugyanakkor az eljárás valódi sikerét a betegek következő kérdéseire adott válaszok determinálják: „*Tovább fogok élni?*”; „*Jobban fogom érezni magam?*”. A vizsgálatokban használt „jó” klinikai (pl: alacsony restenosis) kimenetek indikátorai és a kérdésekre adott válaszok kapcsolata nem egyértelmű. A restenosis intrakoronáriás mérése és a TLR-re, vagy TVR-re korlátozódó beavatkozások tehát nem elégségesek az eljárások hasznainak modellezésére, így azokat csak abban az esetben vették figyelembe, ha hatással voltak a hosszú távú túlélésre, az életminőségre, vagy a kezelés költségeire.

Az eljárások összehasonlításánál rendkívül fontos a **betegpopuláció természetének** (nature) definiálása. A modellezők rendelkezésére álltak 4 speciális brit centrum intervenciók adatai, ami alapján a kezelt beteg többsége nem sürgősségi beavatkozásban (elective) részesült (CABG: 77%, PCI: 70%). Így e betegek esetében relevánsak a költséghatékonysági megállapítások.

A PTCA különböző eljárásainak összehasonlításánál az egy-ér megbetegedést érdemes alapesetnek tekinteni, a CABG és stentelés tekintetében pedig a két-ér megbetegedésben szenvedő betegek adatainak összevetése lehet a leginformatívabb (ahol az egyik eljárás helyettesíthető a másikkal). Figyelembe kell venni, hogy a CABG-vel kezelt (currently treated) regiszter adataiban súlyosabb megbetegedést és gyakoribb komplikációkat mutat a trend. Mindezek gazdasági értékelése így torzítást hordozhat magában a PTCA-k javára, amit elővigyázatosan kell kezelni és az összevethetőséget biztosítani kell.

Az **időhorizont** optimális megválasztásául a jól definiálható esemény/beavatkozás utáni „hátralévő” élettartam indokolt a krónikus betegségeket tekintve. Ezzel ellentétben a megszüntethető, egyértelmű kimenettel bíró egészségügyi állapotot (self-resolving medical condition) rövid időperióduson érdemes értékelni, a minél precízebb adatok reményében. Jelen tanulmány tárgya az első csoportba sorolható, ám mivel a konvencionális stentelés hatásossági adatai korlátozottak, a DES-eléséről nem is beszélve, a modellezők kompromisszumos megoldást választottak. Ez a költségek és kimenetek 5-től 10 évig terjedő becslését jelenti (a beavatkozáson átesők átlagéletkora 60 év körüli, így a hátralévő élettartam egyébként sem lehetne több 20 évnél).

A vizsgálatok során figyelembe kell venni a szolgáltatási környezetet (service environment). A nem sürgősségi (elective) beavatkozásokra ugyanis gyakran hónapokat kell a betegeknek várniuk, brit példa alapján: UK: CABG: 7 hónap, PTCA: 3 hónap. A hosszabb várakozási idő befolyásolhatja a betegek morbiditási és mortalitási adatait. Az ARTS vizsgálatban, a CABG-re várva 3 beteg meghalt, 1 stroke-ot, és 4 AMI-t szenvedett, míg a PTCA-ra várva csupán egy beteg szenvedett AMI-t. Így a PTCA CABG-hez mérten kalkulált költséghatékonysági rátájának ceteris paribus megállapítása lenne leginkább releváns, ezért a kidolgozott modell azonos várakozási időt feltételez mindkét csoportban. Noha a de novo revaszkularizációnál nem kerülhető el teljes mértékben ez a fajta torzítás, az újabb beavatkozásoknál már nagy eséllyel.

A **hasznossági** súlyok megállapítására több kísérlet történt (ARTS vizsgálat és a 4 vállalati modell), de egyik sem bizonyult elfogadhatónak. A jelen modell kidolgozóí így a QALY érték meghatározásának gyenge alapjaira hivatkozva csupán az alábbi általános megállapításokat vették át:

- A revaszkularizációs beavatkozáson áteső betegeknél rövid távon visszaesés tapasztalható (**disutility**) az életminőségben, keresőképességben, stb. Ez egy alacsony, fix QALY-mennyiséggel azonosítható, ami CABG esetén némileg magasabb, mint a stentnél.
- Az újabb revaszkularizáció előtt a panaszok visszatérésével minden beteg azonos, rövidtávú disutility-nek van kitéve.
- Nincs ok feltételezni, hogy bármely betegnél, akik tünetmentesek és nem szenvednek el súlyos adverz eseményt, a hasznossági értékek különbözzenek.

- Egyéb krónikus betegségben is szenvedő betegeknel várhatóan folyamatos hasznosság-vesztés lesz tapasztalható.

Gazdasági modellezés során a **költségek** megválasztása sokkal inkább a megfelelő adatok elérhetőségének, mintsem teoretikus megfontolásoknak a függvénye. A már említett 5 brit centrumtól nyert költségadatokat nagy változatosságot mutattak (pl. CABG és PTCA költsége közti különbség 1452 és 4505 £ közt változott). Tovább nehezíti a helyzetet, hogy a gyorsan változó klinikai gyakorlat gyorsan változó költségeket is jelent, így a korábbi adatokra támaszkodás nagyfokú torzítást okozhat. A modellezők megpróbálták a kettős költség-elszámolást elkerülni, robosztusabbá tenni az elszámolási folyamatot. A korábbi RCT-eket (SOS és ARTS) nem értékelték kellőképpen megbízhatónak, így saját számolásokat/bebecsléseket végeztek a 2001/2-es referencia árakból kiindulva (Reference Costs).

2.4.1.2. Költséghatékonysági mérések eredményei

A tanulmány készítői részletes összehasonlítást végeztek stent vs CABG és BMS vs DES alternatívák között egy-, illetve két-ér megbetegedésben szenvedő pácienseknél.

2.4.1.2.1 Kezelési alternatívák két ér megbetegedés esetében

A költséghatékonysági mérések eredményei összességében azt mutatják két ér megbetegedés esetében, hogy a CABG kezelés jelentősen drágább, mint a PTCA kezelés akár BMS, akár DES alkalmazása esetén. A stentek kezdeti QALY, illetve túlélésbeli előnye 3-4 év után eltűnik, a kimenetek kiegyenlítődnek és a CABG beavatkozás kezd pótlólagos életévnyereség és QALY előnyt felhalmozni további hozzáadott költség nélkül.

Elmondható, hogy a CABG kezelésről PTCA stenteléses kezelésre váltás-átlagos kockázatú két ér megbetegedés esetén és rövidtávon- megtakarítást jelent ugyan az NHS számára, de várhatóan jelentősen csökkenti a páciensek életkilátásait. Ezért klinikai körökben (on clinical grounds) a CABG marad az arany standard kezelés a páciensek e csoportjában, kivéve azokban az esetekben, amikor előre látható, hogy a várható túlélés egy sikeres CABG után kevesebb, mint 4 év. A hozzáadott költségek ekkor ugyanis nem eredményeznek szignifikáns pótlólagos hasznot.

2.3. táblázat

BMS vs. CABG költséghatékonysága két-ér megbetegedésben					
A kezdeti beavatkozás óta eltelt időszak (év)	Kumulatív inkrementális diszkontált költség (£)	Kumulatív inkrementális diszkontált életévek	Kumulatív inkrementális diszkontált QALY	Inkrementális költség/megnyert életév (£)	Inkrementális költség/megnyert QALY (£)
0	- 4 800	0	0	-	-
1	- 4 426	+ 0,0053	+ 0,011	- 853 026	- 421 070
2	- 4 298	+ 0,0077	+ 0,011	- 560 638	- 385 708
3	- 4 240	+ 0,0013	+ 0,004	- 3 236 989	- 1 041 971
4	- 4 183	- 0,0190	- 0,015	+ 220 467	+ 276 951
5	- 4 115	- 0,0591	- 0,051	+ 69 619	+ 80 841

2.4. táblázat

DES vs. CABG költséghatékonysága két-ér megbetegedésben					
A kezdeti beavatkozás óta eltelt időszak (év)	Kumulatív inkrementális diszkontált költség (£)	Kumulatív inkrementális diszkontált életévek	Kumulatív inkrementális diszkontált QALY	Inkrementális költség/megnyert életév (£)	Inkrementális költség/megnyert QALY (£)
0	- 3 552	0	0	-	-
1	- 3 355	+ 0,0053	+ 0,011	- 633 045	- 299 288
2	- 3 270	+ 0,0077	+ 0,012	- 426 532	- 271 851
3	- 3 220	+ 0,0013	+ 0,005	- 2 458 803	- 644 783
4	- 3 165	- 0,0190	- 0,014	+ 166 843	+ 223 408
5	- 3 098	- 0,0591	- 0,050	+ 52 411	+ 61 999

A fenti táblázatokról leolvasható, hogy 5 év után a nettó költség-megtakarítás a CABG-hez képest £1000 –tal kevesebb a gyógyszeres stentek esetében, mint azt a sima stenteknél tapasztaltuk, mely főleg a DES-BMS árkülönbségének köszönhető. Ugyanakkor, a kevesebb ismételt beavatkozás ellenére is, a hosszú távú QALY veszteség nagyon hasonló (cumulative incremental discounted QALY).

Meg kell jegyezni, hogy minden DES-t tartalmazó összehasonlítás **bizonytalanságot** hordoz magában, mivel nincs elérhető, 12 hónapnál hosszabb megbízható, hatásosságot vizsgáló követéses vizsgálat. Így ellenkező bizonyítékok hiányában, a számítások során feltételezték, hogy DES használat esetén a mortalitás megegyezik a hagyományos stentelésnél (BMS) bekövetkező mortalitással. További bizonytalansági tényező, hogy egy ér megbetegedés esetén az ismételt revaszkularizáció aránya meghatározható: 30%-kal alacsonyabb a BMS-hez képest, két ér megbetegedés esetén azonban ez az arány korlátozottan számszerűsíthető elérhető vizsgálatok hiányában.

A bizonytalansági tényezők hatásának kiküszöbölésére **érzékenységi vizsgálatot** készítettek, melyből megállapítható, hogy a QALY értékére az elkerült revaszkularizáció arányának változása minimális hatást gyakorol.

Azokban az esetekben, amikor orvosi vélemény alapján stentelésre van szükség átlagos kockázatú két ér megbetegedésben kérdéses, hogy a BMS helyettesítése DES kezeléssel költség hatékony alternatíva-e. Az ismételt intervenciók számának csökkenése alacsony hasznossági előnnyel bír (a QALY nyereség meghatározási lehetősége korlátozott hosszú távú, túlélési haszon adatok hiányában), viszont a nettó kezelési költségek bizonyosan jelentősen növekednek:

2.5. táblázat

BMS vs. DES költséghatékonyasága két-ér megbetegedésben					
A kezdeti beavatkozás óta eltelt időszak (év)	Kumulatív inkrementális diszkontált költség (£)	Kumulatív inkrementális diszkontált életévek	Kumulatív inkrementális diszkontált QALY	Inkrementális költség/megnyert életév (£)	Inkrementális költség/megnyert QALY (£)
0	+ 1 248	0	0	-	-
1	+ 1 071	0	+ 0,0007	-	+ 1 529 445
2	+ 1 028	0	+ 0,0009	-	+ 1 161 430
3	+ 1 019	0	+ 0,0009	-	+ 1 101 030
4	+ 1 017	0	+ 0,0009	-	+ 1 088 891
5	+ 1 017	0	+ 0,0009	-	+ 1 086 356

Ha feltételezzük, hogy két ér megbetegedés esetén is a DES használat 30%-os relatív csökkenést eredményez a revaszkularizációban BMS alkalmazáshoz képest, akkor az ehhez kapcsolódó költségnövekmény £1017 páciensenként. Egy érzékenységi vizsgálatban azt az esetet feltételezték, hogy a DES megszünteti minden ismételt revaszkularizáció szükségességét így a költségnövekmény £1194-nak adódott.

2.6. táblázat

	A csökkent revaszkularizációból eredő becsült költségmegtakarítások		
	Az ismételt revaszkularizáció relatív csökkenése		
	Alapeset (30%)	Egyenlőség (0%)	Inkrementális megtakarítás
Inkrementális költség 5 éves követés során (£)	1 017	1 194	177

2.4.1.2.2. Kezelési alternatívák egy ér megbetegedés esetében

Átlagos kockázatú egy ér megbetegedés esetében **BMS vs DES** összehasonlítást végeztek, mely nem igazolja, hogy a DES a választandó terápia, mivel az ismételt intervenciók számának csökkenése csak nagyon alacsony és kétes hasznossági előnnyel bír, de bizonyosan növeli az NHS számára a nettó kezelési költséget.

Egy ér megbetegedésben feltételezik, hogy minden haszon az ismételt revaszkularizáció elkerüléséből adódik és egy a beavatkozás utáni, behatárolható időre korlátozódik. Az első időszakban magas haszon halmozódik fel, ami a továbbiakban, a hatóanyag felszívódása során lassan csökken, főleg de novo laesio kialakulása után másik érben, szegmensben. Ezt elfogadva a teljes hatás úgy 12 hónap után lesz nyilvánvaló. Ismételten hangsúlyozni kell, hogy hosszú távú követéses eredmények nincsenek a vélemények megalapozásához.

2.7. táblázat

DES vs. BMS költséghatékonyasága egy-ér megbetegedésben					
A kezdeti beavatkozás óta eltelt időszak (év)	Kumulatív inkrementális diszkontált költség (£)	Kumulatív inkrementális diszkontált életévek	Kumulatív inkrementális diszkontált QALY	Inkrementális költség/megnyert életév (£)	Inkrementális költség/megnyert QALY (£)
0	+ 676	0	0	-	-
1	+ 549	0	+ 0,0005	-	+ 1 099 858
2	+ 520	0	+ 0,0006	-	+ 825 512
3	+ 513	0	+ 0,0007	-	+ 780 442
4	+ 512	0	+ 0,0007	-	+ 771 347
5	+ 512	0	+ 0,0007	-	+ 769 434

Az érzékenységi vizsgálatban azt az esetet feltételezték, hogy a DES megszünteti minden ismételt revaszkularizáció szükségességét. Így amennyiben a DES és a BMS közötti árkülönbség £352, a teljes költség 5 év után kiegyenlítődik a két terápiás alternatíva között. Amennyiben a DES többletköltsége £401, akkor elérjük a £30,000 per QALY inkrementális költséghatárt, illetve £434 per stent többletköltségnél ez a határ £50,000 per QALY-nak adódik.

2.4.1.2.3. Magas kockázatú alcsoport

Kevés elégséges hosszú távú adat áll rendelkezésre a kulcs alcsoportok tekintetében (diabteses, illetve speciális laesióval/krónikus teljes elzáródással/hosszú laesióval/alacsony balkamra funkcióval rendelkező betegek), ezért a megállapítások korlátozottan vehetők figyelembe.

A vizsgálatok eredményei azt mutatják több-ér megbetegedés esetében – ahol nincs kontraindikáció, vagy ahol a várható túlélés CABG kezelés után minimum 3 év - , hogy továbbra is a CABG marad az arany standard kezelés. Amennyiben az említett feltételek nem állnak fent, akkor a DES a választandó terápia.

Egy ér megbetegedés esetén, illetve amikor a páciensek alávetettek PTCA kezelésnek, a DES alkalmazása költséghatékony lehet amennyiben a komplikációmentes BMS kezelési esetekhez viszonyított halálozási/újra-beavatkozási kockázati arány 3-4-szeres.

Magas kockázatú (high risk) célcsoportokat, melyet jelenleg a páciensek kb. 25%-ára becsülnek, mindenképpen meg kell határozni, mivel növelik a lehetséges költségmegtakarítást. Az összes beteghez viszonyított restenosis kockázatot kétszeresre becsülik. Amennyiben sikeresen beazonosítják ezeket a kulcs alcsoportokat, akkor az ennek következtében jelentkező megtakarítások- mely a becslések szerint £350 öt év után- csökkentik a teljes nettó költséget az NHS szempontjából.

2.4.1.3. Költségvetési hatás

Szignifikáns nemzetközi változékonyság mutatható ki a PTCA és a CABG klinikai preferenciájában, ami erősen összefügg az adott egészségügyi rendszerből adódó költségvetési kényszerrel. Az Egyesült Királyságban a PTCA beavatkozások száma gyorsan nőtt, de a CABG is mutatott lassú növekedést, így összességében a CABG arány csökkent az utóbbi években. A National Service Framework politikai kötelezettségvállalást tartalmaz a beavatkozások számára vonatkozóan, amely legalább 1500 ilyen jellegű beavatkozást ír elő egy millió főre. Az NSF ajánlása ezen belül 750 PTCA és 750 CABG kezelés. Ez az előírás 2002-ben még messze nem teljesített és csak akkor érhető el, ha forrásokat vonnak el más, költséges terápiáktól.

2.8. táblázat

Az NSF célkitűzés elérésének költsége				
Beavatkozás módja	Beavatkozás száma (2001/2002)	Becsült költségek (£)	A 750/millió fős célkitűzés elérésének költsége (£)	A szükséges költségnövekmény (%)
CABG	23 364	132 500 000	212 700 000	60,5
PCI	29 434	83 000 000	105 800 000	27,4

Az NHS szempontjából a DES használat teljes költségvonzatát alapvetően 3 tényező határozza meg:

1. a DES BMS-hez viszonyított inkrementális költsége

Angliában a CYPHER™ sirolimus-eluting stentet használják, de számos egyéb létezik; nincs egyértelmű ajánlás, hogy melyiket kell használni, további vizsgálatok szükségesek a hosszú távú klinikai- és költséghatékonyságra.

2. a beazonosított célcsoport

A DES költséghatékony lehet a magas kockázatú betegeknél. A Liverpool Cardiothoracic Centre felmérése szerint a páciensek 53%-a egy ér megbetegedésben, 35%-a két ér megbetegedésben, 12%-a három, vagy több ér megbetegedésben szenved. Az első két csoportból (88%) 25-30% tekinthető magas kockázatúnak. További, a költségeket befolyásoló tényező, hogy a BMS-t cserélik DES-re, vagy eleve CABG beavatkozás helyett alkalmazzák azt.

3. a csökkent revaszkularizációból eredő költségmegtakarítás

Az ellátás jelenlegi szintjén BMS-ről DES használatra áttérés- a hasonló terápiás technológia miatt- nem igényel alapvető változtatásokat a szolgáltatási struktúrában, ilyen szempontból nem szükséges pótlólagos tőkebefektetés. Abban az esetben viszont igényel, ha a kezelési számra vonatkozó NSF ajánlást kívánják elérni, illetve CABG terápiáról váltanak DES használatra.

A DES-ek beszerzési költsége magasabb, mint a sima stenteké, azonban az NHS szempontjából a nettó költséget módosítja az elkerült újbóli beavatkozások arányából adódó lehetséges megtakarítás. Ezt az értéket befolyásolja a restenosis utáni revaszkularizáció módja, vagyis, hogy DES használata után visszatérnek-e a CABG terápiára.

2.9. táblázat

A DES használat bevezetésének nettó költségvetési hatása		
DES használat mértéke	Teljes nettó költség a szolgáltatás jelenlegi szintjén (£)	Teljes nettó költség a szolgáltatás jövőbeni szintjén (£)
25%	3 280 000	4 180 000
50%	8 260 000	10 440 000
75%	13 240 000	16 780 000
100%	18 230 000	23 200 000

2.4.1.4. Összefoglalás

A jelentés az alábbi "durva" (broad) megállapításokra jut:

- A CABG hatásosabb, de rövidtávon költségesebb mind a sima, mind a gyógyszerkibocsátó stenthez viszonyítva. Hosszabb távot tekintve azonban a stentelés nettó költségelőnye eltűnik, mivel a CABG kezelés kevesebb ismételt beavatkozást kíván. Így átlagos kockázatú két-ér megbetegedés esetén a CABG marad az arany standard-kezelés. Azokban az esetekben viszont, amikor előre látható, hogy a várható túlélés egy sikeres CABG után kevesebb, mint 4 év, akkor a DES a választandó terápia. Egy-ér megbetegedésben a DES alkalmazása abban az esetben lehet költséghatékony, ha a komplikációmentes BMS kezeléshez viszonyított halálozási/újra-beavatkozási arány 3-4-szeres.
- A DES vs BMS összehasonlításban minimális pótlólagos QALY-emelkedés érhető el a gyógyszerkibocsátó stentek javára (0,0005-0,0007). Összességében azonban használata jóval költségesebb (£700 000 – £1 000 000/QALY), előnyei viszont meglehetősen „bizonytalanok”: a legtöbb study rövidtávon (12 hónap) – a kombinált esemény rátákat, különösen a revaszkularizációt tekintve– a DES-t találta hatásosabbnak, de a mortalitást és a MI-t tekintve azonban nem adódott szignifikáns különbség.

A DES költséghatékonyágát az alábbi módokon lehetne javítani:

- A technológia hatásosságának fokozásával
- A DES és a BMS költsége között adódó különbség csökkentésével
- És leginkább a DES használatának magas kockázatú betegcsoportokra történő korlátozásával, ami növelné az inkrementális költséghatékonyági rátát

Mivel a DES-ekre vonatkozóan teljes és bizonyító erejű klinikai és gazdasági értékelés elvégzése még nem lehetséges, a jövőben folytatni kell a megkezdett vizsgálatokat. Továbbá a tanulmány készítői felhívják a figyelmet arra, hogy a jelentést az elkövetkező 12-18 hónapban felül kell vizsgálni, addigra több study-ból is hosszabb utánkövetési adatok lesznek elérhetőek. Néhány ajánlás a jövőbeni vizsgálatokhoz:

- Gazdasági szempontból előnyösebb lenne a MACE-t nem aggregáltan, kombinált végpontként kezelni.
- A mortalitást érdemes lenne végpontként bevenni a nagyobb vizsgálatokba (ez a gyártók szempontjából – költség- és időigénye miatt – valószínűleg kevésbé lenne

vonzó, illetve mindaddig, míg a kardiológusokat meg tudják győzni termékeik használatáról, nem várható ilyen vizsgálatok indítása).

- A BMS-eken és a DES-eken belül további klinikai vizsgálatok szükségesek, mivel egy-ér megbetegedésben szenvedő betegek revaszkularizáció előtti és utáni életminőségére vonatkozóan rendkívül korlátozottan állnak csak rendelkezésre adatok. Így elkerülhető lesz az, hogy a több-ér megbetegedésben szenvedők hasonló, lényegesen nagyobb számban rendelkezésre álló adatainak figyelembevétele miatt túlbecsüljék az elkerült ismételt beavatkozás előnyét.
- Ki kell vizsgálni annak a lehetőségét, hogy a stentelés növeli-e a rákos megbetegedések incidenciáját.

2.4.1.4.1. Következtetések az NHS számára

A National Service Framework legalább 750 stentelést ajánl 1 millió főre vetítve. Mivel a kardiológiai intervenció területét szolgáltatási deficit jellemzi, így ez az előírás vélhetően nem csökkenti majd a beavatkozások számát.

Az ajánlott szolgáltatási szint betartása esetén, és amennyiben a DES-eket a magas kockázatú csoportoknál alkalmazzák, úgy az 4,2 millió £-os, ha minden betegnél, úgy 23 millió £-os nettó többletkiadást jelent egy évben. Ez a becslés nem veszi figyelembe a stentelés esetleges expanzióját, aminek bekövetkezése valószínűsíthető.

Egy korlátozott költségvetésű szolgáltatási rendszerben (cash limited health service) azonban előfordulhat, hogy a költséges DES-eket a BMS –elés növekvő számával próbálják ellensúlyozni. Ez egy rövidebb utat (short cut) kínál a NSF céljainak elérésére, ami egy-ér megbetegedésben szenvedőknél megfelelő terápia lehet, de két-ér megbetegedésben már nem. Továbbá amíg nem állnak rendelkezésre klinikai bizonyítékok a DES CABG-vel szembeni előnyét (superiority) illetően, a DES-ek széleskörű elterjedését támogató politika aláaknázza az NFS eredeti célkitűzéseit, megrövidítve a kardiológiai fejlesztésekre szánt alapokat, és késleltetve a régóta esedékes szívsebészeti kapacitások kibővítését.

2.4.2. A CCOHTA HTA

Az elemzés célja a **DES BMS**-hez viszonyított költséghatékonyságának megállapítása annak ismeretében, hogy a DES nagyobb mértékben csökkenti a TLR-

t, de ára körülbelül 4x olyan magas. Költségvetési hatás-elemzést is tartalmaz a jelentés, mind tartományi egészségügyi minisztériumi (Ontario), mind "tertiary care" kórházi (Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre) nézőpontból.

Kanadában tartományonként eltérő finanszírozást alkalmaznak a DES tekintetében. A vizsgált Ontarióban 2004-re körülbelül 12 millió \$-t különítettek el (Quebec áll az élen 13 millió \$-ral) magas kockázatú betegek számára (betegek diabéteszsel; hosszú, >18 mm laesióval; kis, <2,5 mm érátmérővel; illetve akiknél a restenosis súlyos, életveszélyes következményekkel járhat). A magas kockázatú csoport megközelítőleg a PTCA-n áteső betegek 40%-át jelentette. A DES finanszírozás pedig a PCI beavatkozások 20%-ra volt elég.

2.4.2.1. Gazdasági elemzés

A vizsgált időhorizont 1 évet ölel fel, rövid (30 napos) és középtávú (1 éves) klinikai adatokra támaszkodik, melyeket Babapulle (2004) meta-analíziséből nyer. Hosszú távú túlélési adatok és egyéb kimenetekre vonatkozó adatok nem voltak elérhetők. Összesen 5090 beteg felelt meg a beválasztási kritériumnak. Az elsődleges vizsgált végpont az elkerült TLR volt. Az alcsoport-elemzéstől adatok hiányában eltekintettek. A kétféle DES között head-to-head klinikai, így gazdasági összehasonlító elemzés sem készült. A komparátor BMS különféle változatai szerepeltek továbbá az egyes vizsgálatokban, ami tovább nehezítette az összehasonlíthatóságot. A modellezést döntési fa segítségével végezték el.

A kórház szempontjából végzett kalkulációk az alábbi költségadatokkal készültek:

- a stent beszerzési ára
- a gyógyszerek beszerzési ára
- a kórházi ellátás költségei (ami magában foglalja az esetleges ismételt revaszkularizáció költségeit is)
- rehabilitációs költségek.

A tartományi nézőpontból készült számítások a fentiekén túl magukban foglalják az orvosok bérköltségeit, valamint a laboratóriumi és egyéb diagnosztikus tesztek költségeit. A DES és a BMS eljárások költségei csak a beszerzési árban különböztek (DES: 2400\$; BMS: 608\$). A költséginformációk azonban nem tekinthetők transzparensnek, személyes közlésen alapultak, ugyanis a gyártók és a

kórházak nem tették elérhetővé a tanulmány szerzői számára az egyeztetett ('discounted') árakat. Ez nagyfokú bizonytalanságot vitt a közgazdasági elemzésbe. Mindkét esetben az átlagosan beültetett stentek száma 1,5 db volt. A klinikai vizsgálatokból származó kimenetek közvetlenül nem extrapolálhatóak a valós, „real-world” gyakorlatba. Ráadásul a költségek kórházzal kórházra és tartományról tartományra változnak.

2.4.2.2. Eredmények:

(Sirolimus pooled: RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS; Paclitaxel pooled: TAXUS I, II, IV)

Kórházi és tartományi nézőpontból a várható átlagos TLR ráták megegyeznek, ezek a következők:

2.10. táblázat

Komparátor	SIRIUS (sirolimus) (%)	TAXUS IV (paclitaxel polymer) (%)	Sirolimus Pooled - összevont eredmények (%)	Paclitaxel (polymer) Pooled - összevont eredmények (%)
DES	4,1	3	3,5	3,3
BMS	16,6	11,3	18,5	12,2
Különbség (DES-BMS)	-12,5	-8,3	-15	-8,9

Kórházi nézőpontból az egy beteg esetén várható átlagos költségek (\$)

2.11. táblázat

Komparátor	SIRIUS (sirolimus) (\$)	TAXUS IV (paclitaxel polymer) (\$)	Sirolimus Pooled - összevont eredmények (\$)	Paclitaxel (polymer) Pooled - összevont eredmények (\$)
DES	4 430	4 350	4 384	4 374
BMS	2 355	1 939	2 505	2 009
Különbség (DES-BMS)	2 075	2 411	1 879	2 365

Tartományi nézőpontból az egy beteg esetén várható átlagos költségek (\$)

2.12. táblázat

Komparátor	SIRIUS (sirolimus) (\$)	TAXUS IV (paclitaxel polymer) (\$)	Sirolimus Pooled - összevont eredmények (\$)	Paclitaxel (polymer) Pooled - összevont eredmények (\$)
DES	4 797	4 702	4 742	4 730
BMS	2 898	2 404	3 072	2 487
Különbség (DES-BMS)	1 899	2 298	1 670	2 243

Kórházi nézőpontból az inkrementális elemzés eredményei (ICER)

2.13. táblázat

Komparátorok	Inkrementális költséghatákonysági ráta (\$/elkerült TLR)
SIRIUS (sirolimus) vs. BMS	16 600
TAXUS IV (paclitaxel polymer) vs. BMS	29 048
Sirolimus Pooled vs. BMS	12 527
Paclitaxel (polymer) Pooled vs. BMS	26 562

Tartományi nézőpontból az inkrementális elemzés eredményei (ICER)

2.14. táblázat

Komparátorok	Inkrementális költséghatákonysági ráta (\$/elkerült TLR)
SIRIUS (sirolimus) vs. BMS	15 192
TAXUS IV (paclitaxel polymer) vs. BMS	27 687
Sirolimus Pooled vs. BMS	11 133
Paclitaxel (polymer) Pooled vs. BMS	25 202

Továbbá szimulációs gyakorlattal kiszámították, hogy sirolimus esetében 750\$-nyi árkülönbségre lenne szükség a DES és a BMS tekintetében ahhoz, hogy az ICER 5000\$ legyen elkerült TLR-enként. A paclitaxel esetében ez 445\$ lenne. Az elkerült TLR inkrementális költségére a tanulmányban nem jelölnek meg határértéket.

Az **érzékenységi vizsgálat** során (egyutas érzékenységi vizsgálat – one way sensitivity analysis) az alábbi határértékeket állapították meg a DES számára (az aktuális ár \$2400) melyek esetén a DES és a BMS várható költségei azonosak lennének:

2.15. táblázat

Vizsgálat	A DES árának felső határa, mely esetén azonos költségekhez jutunk a DES és a BMS csoportban	
	Kórházi nézőpontból (\$)	Az Egészségügyi Minisztérium nézőpontjából (\$)
SIRIUS	1 180	1 283
TAXUS IV	981	1 048
Sirolimus Pooled - összevont	1 295	1 418
Paclitaxel Pooled - összevont	1 009	1 081

Valószínűségi érzékenységi vizsgálat (probabilistic sensitivity analysis – Monte Carlo szimuláció) az alábbi eredményekre jutottak:

2.16. táblázat

	BMS	DES	Különbség (DES-BMS)
Költségek (\$)	2 544 (1 473; 4 281)	4 392 (2 975; 10 287)	1 848 (510; 5 278)
A TLR valószínűsége (%)	14,2% (12,8%; 15,6%)	4,8% (4,0%; 5,6%)	-9,4% (-11%; -7,8%)
Egy elkerült TLR költsége – ICER (\$)			19 640 (5 177; 57 420)

Zárójelben a 95%-os konfidencia intervallum mellett végzett számítások határértékei vannak feltüntetve, melyek csupán a TLR valószínűségi ráták esetén tekinthetők robusztusnak, a többi esetben nagyfokú bizonytalanságot tükröznek.

2.4.2.3. Költségvetési hatás

Kórházi nézőpontból - melynek során a vizsgált SWSCHSC kórház 2003-as adataiból indultak ki - az összes elvégzett stentelés 2 582 volt, az elemzés során a

BMS/DES arányokat pedig változtatták. Ha feltételezzük, hogy a betegek 40%-a a magas kockázatú csoportba tartozik, amelyben ajánlott a DES használata, úgy ez éves szinten 3,4 millió \$ költséget jelentene.

2.17. táblázat

A BMS eljárások aránya (%)	A BMS eljárások költségei (\$608 egységáron) (\$)	A DES eljárások aránya (%)	A DES eljárások költségei (\$2400 egységáron) (\$)	Az adott kórház összevont (BMS+DES) költségei (\$)
100	1 569 856	0	0	1 569 856
90	1 412 870	10	619 680	2 032 550
80	1 255 885	20	1 239 360	2 495 245
70	1 098 899	30	1 859 040	2 957 939
60	941 914	40	2 478 720	3 420 634
50	784 928	50	3 098 400	3 883 328
40	627 942	60	3 718 080	4 346 022
30	470 957	70	4 337 760	4 808 717
20	313 971	80	4 957 440	5 271 411
10	156 986	90	5 577 120	5 734 106
0	0	100	6 196 800	6 196 800

Tartományi nézőpontból Ontario-ban, amennyiben az esetek 40%-ban DES-t ültetnének be, a költség 19,6 millió \$-ra lenne tehető, ami 14,6 millió \$-nyi többletköltséget jelentene a BMS-ekhez képest (4,96 millió \$).

Kanadára vetítve 50,7 millió \$-t jelentene a magas kockázatú betegek (a betegpopuláció 40%-a) DES-ben részesítése, ami 37,9 millióval több, mint a BMS esetén (12,8 millió \$). Az egész betegpopuláció DES –re történő átállításával 94,7 millió \$-ral kellene többet költeni, vagyis 126,8 millió \$ lenne a kiadás.

2.4.2.4. Következtetések

A DES várhatóan csökkenti a revaszkularizációs beavatkozások számát, és növeli mind a kórházi, mind a tartományi egészségügyi kiadásokat. A tanulmány a DES inkrementális költséghatékonyságát 10-30 000 \$ -ra becsüli elkerült TLR-enként. Az elemzés CABG vs. DES összehasonlítást nem végzett. Kevesebb restenosis-szal összefüggő diagnosztikus tesztre lenne szükség DES használat mellett, ami szintén megtakarításokat okozhat.

Hosszú távú mortalitási és morbiditási adatok nem álltak rendelkezésre a DES tekintetében, így az elsődleges végpont a TLR ráta volt. Az 1 életévnyereség

költségei tehát nem voltak kalkulálhatók, így a költséghatékonyságot az elkerült TLR-re vonatkozó ICER-rel mérték. Azonban az erre vonatkozó elfogadható (vagyis költséghatékony) költségsávról nincs konszenzus. Egyes rendelkezésre álló tanulmányok 10-15 000 \$-ban állapították meg azt, ám ez kanadai kontextusban nem értelmezhető, ráadásul BMS-adatokon alapszik (Költség/QALY és költség/életévnyereség nem kalkulálhatóak).

A tanulmány becslései értelmében a sirolimus DES esetén az ICER/elkerült TVR 11 133 és 15 192 \$ között alakul (elkerült TVR és TLR hasonló költségekkel bír), ami feltételezhetően beleesik abba a sávba, amit egy amerikai kutatásban a költséghatékony kardiovaszkuláris eljárások számára megállapítottak. A paclitaxel DES költséghatékonysági rátái kedvezőtlenebbek. A BMS és DES tekintetében elmondható, hogy noha a DES csökkenti a szükséges TLR-t, magas beszerzési ára miatt inkrementális költséghatékonysági mutatói még így is magasak. Széleskörű elterjedése így elsősorban annak függvénye, csökken-e az árkülönbség, vagy szélesedik az ismételt revaszkularizációs ráták közötti különbség a DES és a BMS között. A tanulmány formális költség-haszon (cost-benefit) elemzést nem végzett.

Mivel a költségadatokat vitték a legtöbb bizonytalanságot a tanulmányba, a jövőben szükséges pontosabb adatgyűjtést végezni, amit egy nemzeti kardiovaszkuláris adatbázis segítségével lehetne megoldani (national cardiovascular database).

2.4.3. AZ AETMIS HTA jelentés

A jelentés a québeci Egészségügyi és Szociális Szolgáltatások Minisztériuma szempontjából készült. Az összes elérhető randomizált klinikai vizsgálat (mely akár sirolimus, akár paclitaxel eluting stentet hasonlít össze BMS-sel) hatásossági adatainak szisztematikus áttekintése után összességében az alábbi megállapításra jutnak a tanulmány készítői: Nincs szignifikáns különbség mortalitásban és miocardiális infarktuszban. Ugyankor a DES előnye az ismételt revaszkularizációs beavatkozás és az angina arányának csökkentésében mutatkozik meg, illetve rövidtávon hatást gyakorol a QALY-ra.

2.4.3.1. A gazdasági elemzés kiindulópontjai

A gazdasági modellben az alábbi paramétereket vizsgálták:

2.18. táblázat

A gazdasági modell input paramétereinek értéke és az érzékenységi vizsgálatban szereplő határértékek			
PARAMÉTER	ÉRTÉK	HATÁRÉRTÉK	FORRÁS
Angioplastikák éves száma Québecben	14 000	14 000-15 000	RAMQ Med-Écho
Angioplastika átlagos költsége (stent nélkül)	\$4 507	\$4 000-\$5 000	RAMQ MUHC-TAU report
Az első beavatkozást követő ismételt revaszkularizáció aránya BMS esetén	12,80%	9,7-20%	RAMQ Med-Écho 1995-2000
Az első beavatkozás követő ismételt revaszkularizáció kockázatcsökkenése DES esetén	0,74	0,48-0,89	11 randomizált klinikai vizsgálat meta- analízise
DES/BMS restenosis ráta PCI # 2 és PCI # 3 után	0,5	0,2-0,8	Szakértői vélemény
DES beültetett magas kockázatú beteg relatív restenosis kockázata	2,67	1-6	Elméleti modell
A második beavatkozást követő ismételt revaszkularizációs ráta BMS esetén	13,90%	12-16%	RAMQ Med-Écho 1995-2000
A harmadik beavatkozást követő ismételt revaszkularizációs ráta BMS esetén	15%	10-20%	RAMQ Med-Écho 1995-2000
Páciensek PCI vs. CABG aránya az első PCI után a második PCI után a harmadik PCI után	83% 74% 69%	78-88% 69-79% 64-74%	RAMQ Med-Écho 1995-2000
Az összes beavatkozásra eső átlagos stent szám	1,7	1,2-2,2	RQCT
Sima stent költsége	\$700	\$600-\$800	MUHC-RVH
Gyógyszer-kibocsátó stent költsége	\$2 600	\$2 000-\$2 800	MUHC-RVH
CABG beavatkozás költsége	\$15 025	\$9 825-\$17 025	RAMQ MUHC-RVH

A tanulmányban az elsődleges végpont az ismételt beavatkozások elkerülése, illetve száma-, amely rövidtávú visszaesést okoz az életminőségben (disutility)- és kevésbé koncentrálnak a halálra és a tartós cselekvésképtelenségre (DES vs. BMS,

vagy PCI vs. CABG). A gazdasági elemzésekben a haszon standard mérőszáma a QALY, ami lehetővé teszi a különböző terápiák összehasonlítását. A számszerűsíthető gazdasági adatok így a DES használatának inkrementális költsége és az elkerült revaszkularizációs beavatkozás költsége, továbbá egy becsült költség/QALY érték is meghatározható.

Mivel kevés hosszú távú adat áll rendelkezésre, a gazdasági modellben egy 6-12 hónapig terjedő időszakot vettek figyelembe, így diszkontálásra nem volt szükség. A 6 hónapon belüli restenosis aránya 9,7%-nak, a 9 hónapon belülié 12,8%-nak adódott. A szükséges újbóli intervenciók 82%-a PCI, 18%-a CABG volt.

A jelentés készítői hangsúlyozzák továbbá, hogy a potenciális haszon maximalizálásának érdekében azonosítani kell egy magas kockázatú célcsoportot, mely lehet: diabéteszes, illetve speciális laesióval/krónikus teljes elzáródással/hosszú laesióval/alacsony balkamra funkcióval rendelkező beteg.

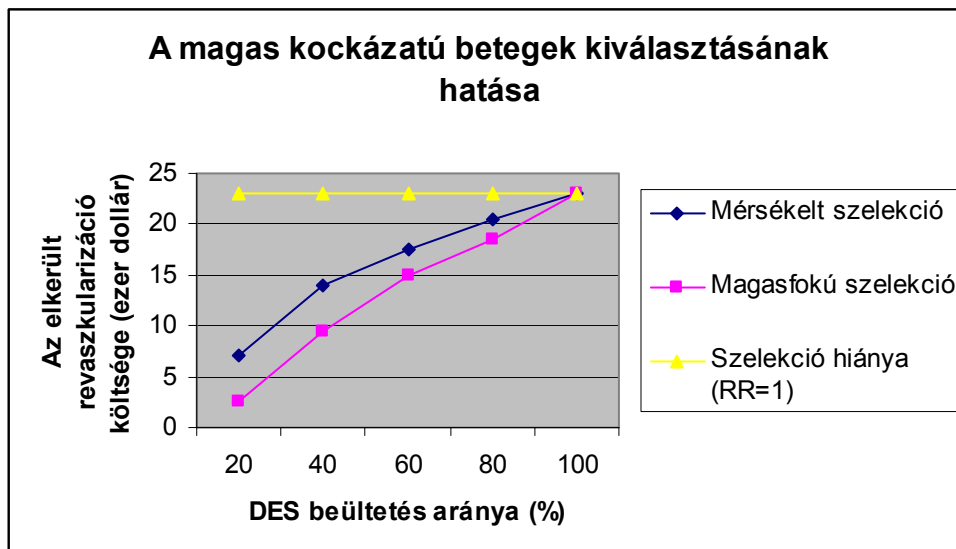
2.4.3.2. Költségvetési hatás

Amennyiben egy gyógyszerkibocsátó stent árát \$2600-nak veszik, illetve 14000 elvégzett angioplasztika esetén 1,7 az egy beavatkozásra eső stent száma, a 9 hónapon belüli restenosis ráta pedig 12,8%, akkor a DES teljes bevezetésének költségvetési hatása \$44,9 millió. Ugyanakkor számításba kell venni egy \$9,7 milliós megtakarítást köszönhetően az 1,527-tel kevesebb ismételt revaszkularizációnak, melyből 18% CABG-nek, 82% pedig PCI-nek vehető. Így a nettó inkrementális költség \$35,2 milliónak adódott. Összességében átlagosan egy elkerült beavatkozás költsége \$23000.

Amennyiben a DES-ek ára nem változik, az egyetlen mód, hogy csökkenjen az elkerült újbóli beavatkozás költsége az az, hogy meghatároznak egy magas kockázatú célcsoportot. A tanulmány készítői ennek a csoportnak az arányát a teljes betegpopuláció 20%-ára becsülik. 20%-os DES beültetés mellett, magas kockázatú betegek csoportjában a nettó inkrementális költség \$4,7 millió, szemben a random módon kiválasztott betegek esetében, ahol ez \$7 millió. Amennyiben a későbbiekben a klinikusok képesek még nagyobb pontossággal meghatározni a magas kockázatú betegek körét, akkor (20%-os DES beültetési arány mellett) az elkerült ismételt revaszkularizációs beavatkozás költsége a jelenleg becsült \$7200 helyett akár

\$2600-ra is csökkenhet. A költség/QALY érték \$96523 –nak adódott magas kockázatú betegek esetén.

2.1. ábra



A tanulmányban megjegyzik, hogy a magas kockázatú betegek kiválasztásából adódó inkrementális nyereség egyre csökken, ahogy növeljük a DES beültetések számát és növekszik az egy elkerült revaszkularizációra eső költség. A DES fedezeti költsége-, vagyis ahol az elkerült beavatkozásokból eredő haszon fedezi a DES használat költségét- különböző beültetési arányoknál a következő:

2.19. táblázat

A DES beültetés fedezeti költsége (\$) (restenosis ráta: 12,8%)			Relatív kockázati arány (RR)
DES használat mértéke	Magas kockázatú csoport kiválasztása nélkül (RR=1)	Magas kockázatú csoport kiválasztása esetén	
20%	1 161	1 663	2,67
60%	1 161	1 266	1,7
100%	1 161		1

Például 20%-os DES beültetés mellett, magas kockázatú betegeknél a fedezeti pont költsége-, amelynél a megtakarítások fedezik a beszerzés költségét- \$1,663, amennyiben a DES beültetésen átesettek csoportjának relatív kockázati aránya RR=2,67. Ez utóbbi szám jelzi, hogy milyen arányban áll a magas kockázatú

beteges körében bekövetkezett revaszkularizáció a betegpopuláció többi tagjánál szükséges ismételt intervenció számával.

Kettő érzékenységi vizsgálat készült, melyek az inkrementális költségekre és az elkerült revaszkularizáció költségére gyakorolt hatást vizsgálják, számos paraméter figyelembevételével. Megállapítható, hogy a vizsgált költségekre 5 tényező gyakorolja a legnagyobb hatást: a képesség, hogy kiválasszuk a magas kockázatú betegeket DES használatra, a DES költsége, BMS költsége, egy beavatkozásra eső stentek száma, illetve a revaszkularizációs ráta BMS, illetve DES beültetés esetén. A többi vizsgált paraméter közül egy sem gyakorolt 1%-nál nagyobb hatást az eredményre.

A tanulmányban nem számoltak azzal a tényezővel, hogy a magas költségű DES-ek bevezetése forrást von el az egészségügyi rendszer egyéb részeitől. Továbbá nincs egy a társadalom által elfogadott, meghatározott értékhatár az ismételt revaszkularizáció elkerülésének költségére vonatkozóan. Mindenképpen figyelembe kell venni a páciensek azon csoportját, akiknél a DES beültetés biztosan számottevő életminőség javulással jár. A technológiának elérhetőnek kell lennie minden PCI kezelést nyújtó centrumban és azonos kiválasztási kritériumokat kell alkalmazni, hogy biztosítani lehessen az egyenlő hozzáférést.

2.4.4. A MSAC HTA jelentés

A jelentés a gyógyszer-kibocsátó stentek biztonságosságát, hatásosságát és költséghatékonyágát vizsgálja, de novo egy-ér megbetegedésben szenvedő betegek esetében. Különböző hatóanyag-tartalmú stentek közötti összehasonlítást nem végez.

A biztonságossági és hatásossági eredmények 7 jó minőségű, randomizált kontrollált kísérlet (Level 1 evidence) szisztematikus áttekintéséből származnak, rövid összefoglalásuk a következő: A pooled elemzésben nem adódott statisztikailag szignifikáns különbség a mortalitási, AMI, és CABG ráták tekintetében, a gyógyszer-kibocsátó és a bare metal stentek között, melyek egyformán biztonságosnak bizonyultak. Azonban a 12 hónapos MACE-ráták esetében a gyógyszer-kibocsátó stentek szignifikáns csökkenést mutattak. A paclitaxel kibocsátó stent pooled elemzésénél a 12 hónapos MACE ráta 48%-kal volt relatíve alacsonyabb (n=1593; RR: 0,52; 95% CI:0,41-0,67; p<0,00001). A sirolimus kibocsátó stent esetén pedig 67%-kal (n=1296; RR: 0,33; 95%; CI:0,25-0,45; p<0,0001) a bare metal stentekhez

viszonyítva. A TLR ráták ugyanezek esetében: 71%-os, illetve 80%-os relatív csökkenést mutattak. Mindez elsősorban a kevesebb revaszkularizációs beavatkozásnak, és a kevesebb angiográphiás restenosisnak volt köszönhető.

A vizsgálatok nem szolgálták statisztikailag szignifikáns bizonyítékkal az alcsoport-analízishez. Mindössze a nagyobb RCT-ekből elkülönített „altanulmányok”-ból származnak eredmények a magasabb kockázatú csoportok tekintetében (diabetes, >18 mm laesió, <2,5 mm ér-átmérő). Ezek azonban alacsony betegszámúak és nem bizonyító erejűek, gyakran kompromisszumos randomizálási módszerekkel.

A jelentés megállapításaival kapcsolatban az alábbiakra hívja fel a figyelmet:

- A vizsgálati protokollokban leggyakrabban angiográphiás restenosis szerepel, ami eltérő lehet a valós helyzettől (betegek tünetei)
- Továbbá a MACE mint kombinált végpont definíciója olykor eltér vizsgálatonként, ami megnehezíti az összehasonlíthatóságot.
- Az utánkövetési periódusok korlátozottak voltak a vizsgálatok esetében (angiográphiás: 6-9 hónap; klinikai: 9-12 hónap). Szakértői vélemények szerint a kritikus időintervallum valószínűleg 1 évre tehető, de annak megállapítására, hogy a restenosis megelőzve, nem csupán késleltetve lett, hosszabb utánkövetési időszakok vizsgálata szükséges.

A gazdasági elemzés csupán a klinikai vizsgálatok időhorizontjára szorítkozik, így rövidtávú kimenet- és költségadatokra. Megállapítja, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek költséghatékonyak, amennyiben a \$3 700-\$6 200 közötti költségsáv elfogadhatónak tekinthető elkerült TLR-enként. Egy ausztrál klinikai gyakorlatra építő érzékenységi vizsgálat azonban magasabbra teszi ennek költségét.

Regiszter hiányában nem állnak rendelkezésre információk a DES-ek biztosított státusz és betegtulajdonságok szerinti megoszlásáról, csupán szóbeli közlések alapján tehető megállapítások, amik régióként és kórháztípusonként is nagy változatosságot mutatnak. A magán-egészségbiztosítók a DES összes költségét állják, ami a katéterezési eljárások 90%-a körül alakul esetükben (közösségi esetben 30-40% körül).

2.4.4.1. Gazdasági elemzés

Inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER):

A gazdasági modellezés során klinikai vizsgálatok meta-analíziséből nyerték az adatokat. A költségek egyrészt magával a beavatkozással összefüggő tényezőkből (személyenként 1,5 stent beültetéssel számoltak), másrészt a klinikai utánkövetés költségelemeiből tevődtek össze. A személyzet, a kiegészítő gyógyszeres terápia (6 hónapig clopidrogel napi 75 mg-os dózisban), és az egyszer használatos eszközök (pl. kontrasztanyag) költségeitől eltekintettek, mert nem mutattak szignifikáns különbséget a DES és a BMS esetekben. Az eredmények az alábbiak:

2.20. táblázat

Költségek	Cypher			TAXUS		
	CYPHER csoport	BMS csoport	Különbség	TAXUS csoport	BMS csoport	Különbség
Teljes költség 12 hónapra (\$)	10 959	10 339	620	10 887	10 255	632
TLR						
TLR ráta 12 hónapra	26/653	132/643	16,5%	34/798	116/795	10,3%
ICER: Elkerült TLR költsége 12 hónapra (\$)	3 746			6 117		
MACE						
MACE ráta 12 hónapra	51/653	151/643	15,7%	84/798	160/795	9,6%
ICER: Elkerült MACE költsége 12 hónapra (\$)	3 955			6 583		

Elkerült TLR-enként tehát az ICER \$3700 és \$6200 között alakul, elkerült MACE-nként pedig \$4000 és \$6500 között. A megállapításokból nem tanácsos 12 hónapnál hosszabb időszakra következtetéseket levonni.

A modellezés során érzékenységi vizsgálatot készítettek a lehetséges ausztrál klinikai gyakorlatot jobban közelítő paraméterek felhasználásával. Az elkerült TLR költsége igen érzékenyen reagált a személyenként felhasznált DES (1 vs 2) mennyiségére, illetve a TLR rátára. Ez utóbbi 50, illetve 75%-os változtatásának hatására a TLR költsége \$4000-\$6000-ról \$15 000-\$25 000-re emelkedett.

2.4.5. HTA-k összefoglalása

A vizsgált négy HTA minőségileg értékelt randomizált kontrollált vizsgálatok klinikai hatásossági eredményeire támaszkodik, költség- és költséghatékonysági elemzés mellett költségvetési hatás-elemzést is tartalmaz. Megállapításaik konkrét relevanciával nem bírnak a hazai gyakorlat szempontjából, de értékes információkkal szolgálhatnak a különböző finanszírozói megközelítésről.

Koronária megbetegedés esetén a PTCA különböző eljárásainak összehasonlításánál az egy-ér megbetegedést érdemes alapesetnek tekinteni. CABG vs stentelés tekintetében két-ér megbetegedésben szenvedők adatainak összevetése lehet a leginformatívabb (ahol az egyik eljárás helyettesíthető a másikkal). A krónikus betegségek kezelésének értékelése hosszú távú kimenetekre (mortalitás, túlélés) kell, hogy fókuszáljon, a jól definiálható esemény/beavatkozás utáni „hátralévő” élettartam figyelembevételével. Azonban jelenleg korlátozottan állnak rendelkezésre hosszú távú morbiditási és mortalitási adatok a DES tekintetében, így sok esetben az elsődleges végpont az elkerült TLR ráta volt.

A gazdasági modellezés során a költségek figyelembevétele a megfelelő adatok elérhetőségének függvénye, mely helyzetet tovább nehezíti a gyorsan változó klinikai gyakorlat és technológia.

A jelentések nem mindegyike vizsgált CABG vs stent és DES vs BMS összehasonlítást is. Összességében a következő megállapítások lefedik a tanulmányok közös megállapításai mellett az „egyedi” következtetéseket is:

- CABG vs stent

A CABG hatásosabb, de rövidtávon költségesebb mind a sima, mind a gyógyszer-kibocsátó stenthez viszonyítva. Hosszabb távot tekintve azonban a stentelés nettó költségelőnye eltűnik, mivel a CABG kezelés kevesebb ismételt beavatkozást kíván. Így átlagos kockázatú két-ér megbetegedés esetén a CABG marad az arany standard-kezelés. Azokban az esetekben viszont, amikor előre látható, hogy a várható túlélés egy sikeres CABG után kevesebb, mint 4 év, akkor a DES a választandó terápia. Egy-ér megbetegedésben a DES alkalmazása abban az esetben lehet költséghatékony, ha a komplikációmentes BMS kezeléshez viszonyított halálozási/újra-beavatkozási arány 3-4-szeres.

- BMS vs DES

A DES vs BMS összehasonlításban minimális pótlólagos QALY-emelkedés érhető el rövidtávon a gyógyszerkibocsátó stentek javára. Összességében azonban használata jóval költségesebb, ami részben annak köszönhető, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek ára körülbelül négyszerese a sima stentének (egy BMS kb \$600 és egy DES kb \$2 400, mely állítás a gyakorlatilag egész Nyugat-Európára és az Egyesült Államokra is igaz). Előnyei viszont meglehetősen „bizonytalanok”, mivel a legtöbb study rövidtávon (12 hónap) – a kombinált esemény rátákat, különösen a revaszkularizációt tekintve– a DES-t találta hatásosabbnak, de a mortalitást és a MI-t tekintve nem adódott szignifikáns különbség. Érzékenységi vizsgálatokból megállapítható, hogy a QALY értékére az elkerült revaszkularizáció arányának változása minimális hatást gyakorol.

A következő összefoglaló táblázat a négy vizsgált HTA legfontosabb, költségekre vonatkozó megállapításait tartalmazza. Az áttekinthetőség érdekében ezek az adatok a jelen tanulmányból kiragadott, tájékoztató jellegű átlagértékek (nem mutatják külön az egy-, illetve két ér megbetegedésben szenvedőkre vonatkozó adatokat stb.), ezért némileg torzítanak, így messzemenő következtetések levonására nem alkalmasak.

2.21 táblázat

HTA	BMS vs DES		DES bevezetésének költségvetési hatása	
	költség/QALY	költség/elkerült TLR	magas kockázatú alcsoportban	teljes betegpopulációra
NICE	292 600 000 Ft a teljes betegpopulációra vonatkoztatva, 49 400 000 Ft a magas kockázatú alcsoportban	na	1 512 000 000 Ft	7 600 000 000 Ft
CCOHTA	na	5 945 000 Ft 2 255 000 Ft	10 455 000 000 Ft	26 035 000 000 Ft
AETMIS	20 500 000 Ft a magas kockázatú alcsoportban	4 715 000 Ft 1 476 000 Ft	1 025 000 000 Ft	7 175 000 000 Ft
MSAC	na	4 100 000 Ft 1 025 000 Ft	na	na

A DES költséghatékonyágát az alábbi módokon lehetne javítani:

- A technológia hatásosságának fokozásával

- A DES és a BMS költsége között adódó különbség csökkentésével
- És leginkább a DES használatának magas kockázatú betegcsoportokra történő korlátozásával, ami növelné az inkrementális költséghatékonysági rátát

Mivel a DES-ekre vonatkozóan teljes és bizonyító erejű klinikai és gazdasági értékelés elvégzése még nem lehetséges, a jövőben folytatni kell a megkezdett vizsgálatokat. Továbbá a tanulmány készítői felhívják a figyelmet arra, hogy a jelentést az elkövetkező 12-18 hónapban felül kell vizsgálni, addigra több study-ból is hosszabb utánkövetési adatok lesznek elérhetőek. Néhány ajánlás a jövőbeni vizsgálatokhoz:

- Gazdasági szempontból előnyösebb lenne a MACE-t nem aggregáltan, kombinált végpontként kezelni.
- A mortalitást érdemes lenne végpontként bevenni a nagyobb vizsgálatokba (ez a gyártók szempontjából – költség- és időigénye miatt – valószínűleg kevésbé lenne vonzó, illetve mindaddig, míg a kardiológusokat meg tudják győzni termékeik használatáról, nem várható ilyen vizsgálatok indítása).
- A BMS-eken és a DES-eken belül további klinikai vizsgálatok szükségesek, mivel egy-ér megbetegedésben szenvedő betegek revaszkularizáció előtti és utáni életminőségére vonatkozóan rendkívül korlátozottan állnak csak rendelkezésre adatok. Így elkerülhető lesz az, hogy a több-ér megbetegedésben szenvedők hasonló, lényegesen nagyobb számban rendelkezésre álló adatainak figyelembevétele miatt túlbecsüljék az elkerült ismételt beavatkozás előnyét.
- Ki kell vizsgálni annak a lehetőségét, hogy a stentelés növeli-e a rákos megbetegedések incidenciáját.

2.5. Egyéb egészség-gazdaságtani források megállapításai

Ebben a részben a HTA-kon kívüli egyéb gazdasági elemzések megállapításait ismertetjük, melyek szintén elsősorban randomizált kontrollált vizsgálatok klinikai hatásossági adatait használják fel költséghatékonysági becsléseikhez. A tanulmányokról összességében elmondható, hogy mivel nem konkrét egészségpolitikai döntések szakmai megalapozásául szolgálnak, költségvetési kihatással nem kalkulálnak, és bátrabban használnak olyan – a korábbiakban már ismertetett – módszertanilag bizonytalanabb mutatókat, mint az inkrementális költséghatékonyság/QALY, vagy fizetési hajlandóság (WTP).

2.5.1. A betegek fizetési hajlandóságának (WTP) becslése

Mint azt korábban már említettük, a betegek fizetési hajlandóságának (willingness to pay - WTP) vizsgálata olyan alternatív lehetőséget kínál az egészségi kimenetek értékelésére, amely a QALY-val és az elkerült TLR-re vonatkozó ICER-rel ellentétben egy adott egészség-nyereség *alternatív* költségét kívánja meghatározni, kikerülve így a már említett módszertani hiányosságokat. Különösen alkalmas olyan viszonylag rövidtávú egészségi állapotok értékelésére, melyek nincsenek közvetlen kihatással a várható élettartamra. Noha orvosi beavatkozások/fennálló állapotok széles körére kiterjedően készültek WTP vizsgálatok (így pl. az angina pectoris-t érintve is), a PCI nem tartozik e területek közé. Greenberg és társainak tanulmánya (**Greenberg et al. 2004.**) 2 RCT (BOAT és ASCENT, összesen 2410 beteg, 60±11 év átlagéletkor, 73% férfi) betegpopulációjának segítségével vizsgálja a PCI-n átesett páciensek fizetési hajlandóságát. Zárt végű kérdőívvel dolgozik, ami a betegeknél egy előre meghatározott ár elfogadására, vagy elutasítására (take it or leave it) kérdez rá, miközben a restenosis-kockázat csökkenésének mértékét (10, 20 v. 30%) és a fizetendő összeg nagyságát (\$500, \$1000 v. \$1500) randomszerűen változtatja. Az öt lehetséges válasz közül (határozottan igen, valószínűleg igen, nem tudom, valószínűleg nem, határozottan nem), csak a határozottan igenlőt fogadja el pozitív válasznak. A medián WTP-t parametrikus és nem parametrikus módszerekkel is meghatározták.

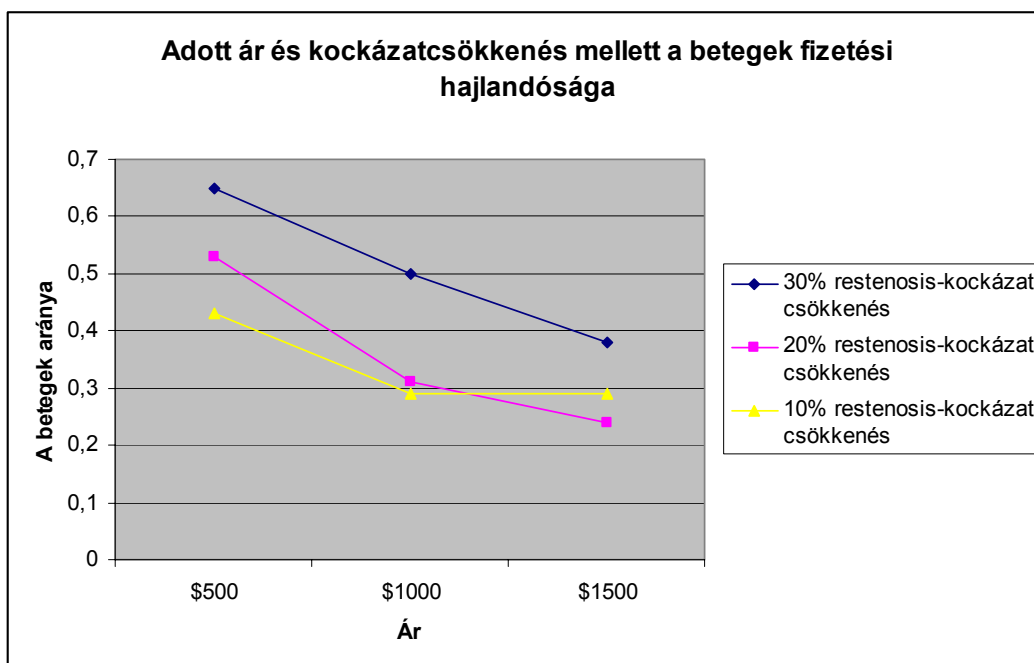
2.22 táblázat

Medián fizetési hajlandóság (WTP) (\$)
--

	Parametrikus módszerrel	Nem parametrikus módszerrel
10% restenosis-kockázat csökkenés	273	403
20% restenosis-kockázat csökkenés	366	500
30% restenosis-kockázat csökkenés	1162	1350

A többváltozós regresszió-elemzés eredményei az alábbiak:

2.2 ábra



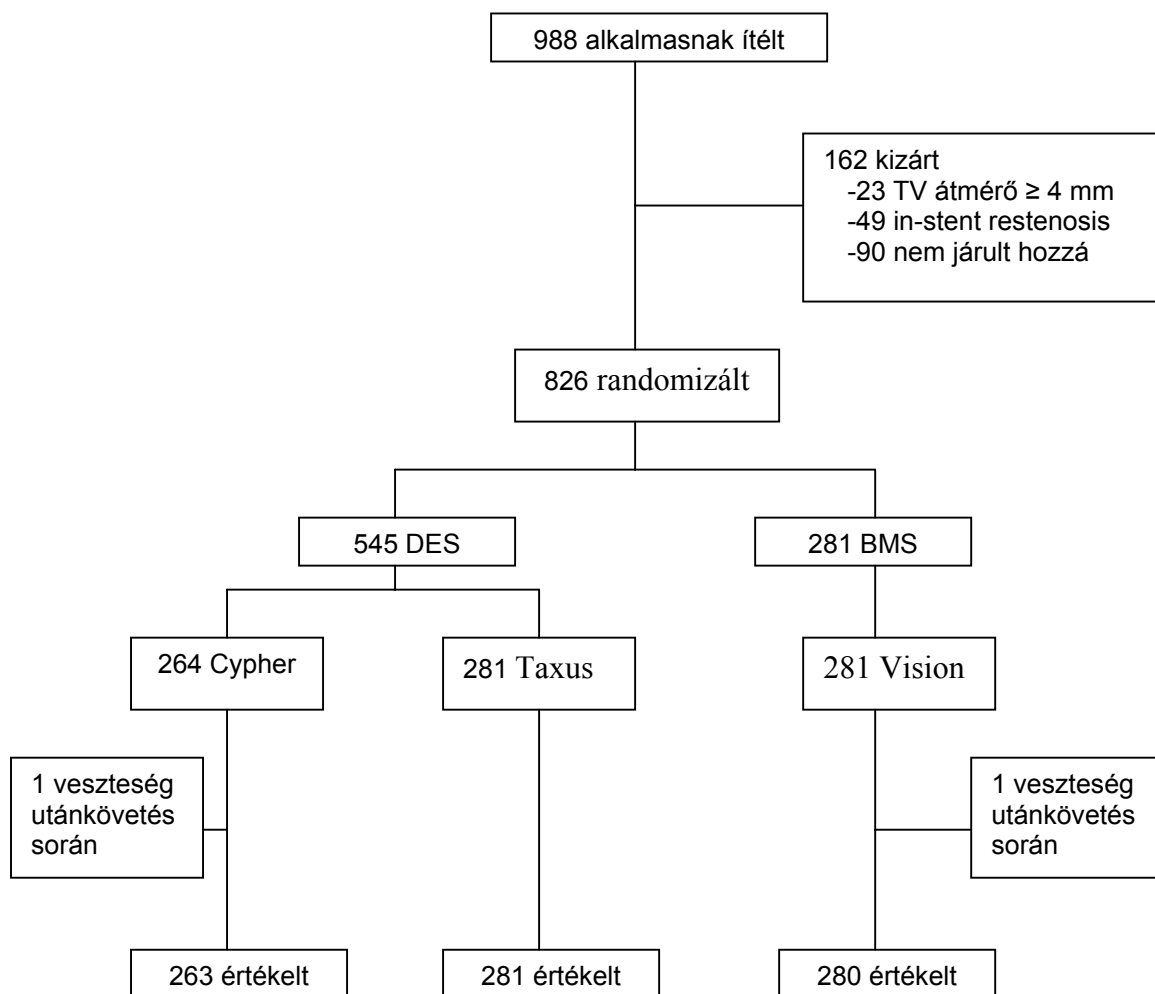
Összességében elmondható tehát, hogy a WTP hajlandóság nőtt magasabb átlagos jövedelem esetén, és csökkent magasabb fizetendő árnál, ami megerősíti a módszer belső validitását. Az értékelést azonban számos korlátozó tényező befolyásolja (pl: ex post megközelítés, aktuális és nem potenciális, továbbá válogatott betegpopuláció, zárt végű referendum, stb), amelyek tekintetében az optimálisan választandó alternatívát illetően egyelőre nincs konszenzus a szakmában. Nagy előnye azonban, hogy felhívja a figyelmet arra, hogy a PCI-n áteső betegek számára a revaszkularizáció elkerülése pénzben kifejezhető hasznossággal bír, mely nagyságrendileg összevethető a BMS-DES árkülönbségével.

2.5.2. A DES költséghatékonyágát fenntartásokkal kezelő tanulmányok

2.5.2.1. A BASKET költséghatékonyági vizsgálat – real world setting

Készült egy a **valós klinikai gyakorlatot tükröző** (real world setting) prospektív, randomizált kontrollált költséghatékonysági elemzés (**Kaiser et al. 2005.**), melyet részletesen bemutatunk az alábbiakban. A tanulmány a kétféle DES-t egymással, és külön-külön a harmadik generációs cobalt-chromium BMS-sel is összehasonlítja (n=826; szegmens=1281). A vizsgálat a Baseli Egyetemi Kórházban készült a 2003 és 2004 májusa közötti időszakban, nem válogatott betegpopuláción.

2.3. ábra: A vizsgálat beteg-profilja



Az elsődleges végpont a 6 hónap utáni (nem angiográphiás utánkövetés) költséghatékonyság volt, ahol a hatékonyság alatt a kombinált MACE ráta (kardiális halál, myocardialis infarctus, TVR) csökkenése értendő. Az utánkövetést 18 hónapnál megismétlik, az adatok feldolgozása folyamatban van. A betegcsoportok között nem volt szignifikáns eltérés.

A beavatkozások és az utánkövetés során a költségeket a felhasznált stentek mennyiségéből, az eljárás egyéb költségtényezőiből (kivéve gyógyszeres kezelés) és

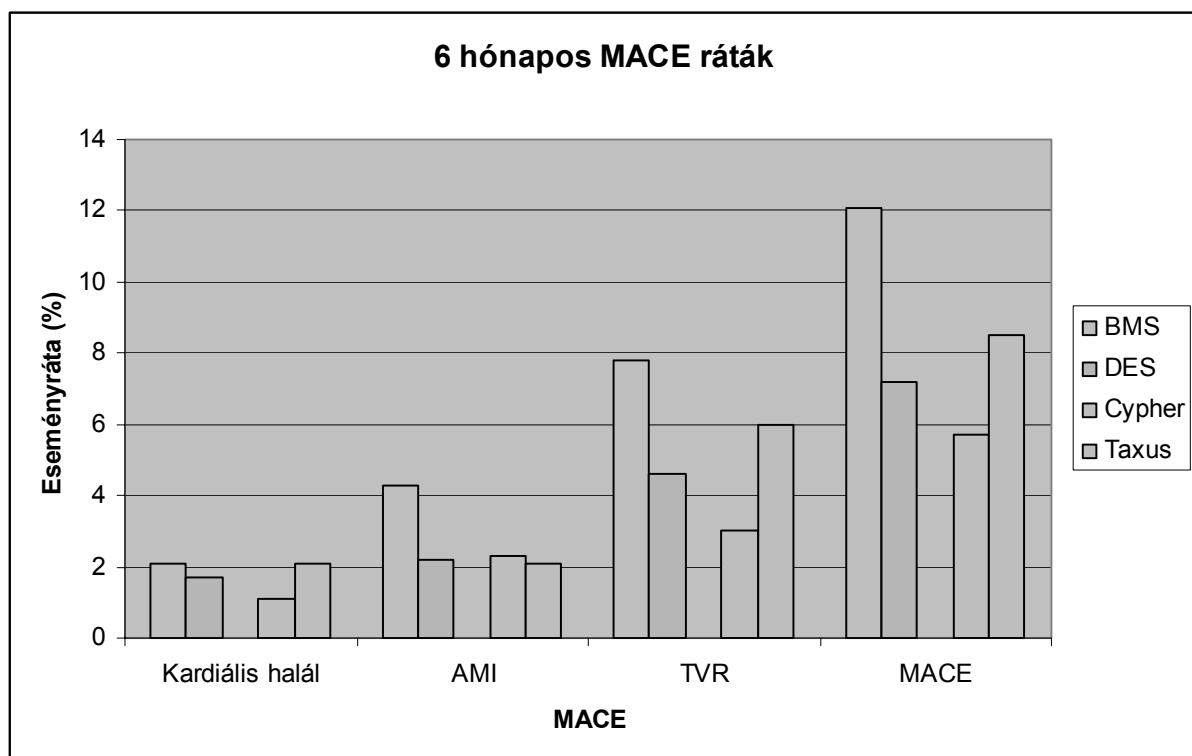
a kórházban eltöltött napok számából (TARMED adatok) kalkulálták. A stentek svájci listaárát euróra konvertálták, a diszkontálástól a rövid időtáv miatt eltekintettek. Az elemzés során azonban figyelembe kell venni, hogy a klinikai gyakorlatot tükröző környezetben is módszertani nehézségekbe ütközik az összes költség-releváns faktor számbavétele (így jelen tanulmányban többek között eltekintettek az alacsonyabb CABG rátákból eredő megtakarításoktól).

2.23. táblázat

	Kórházi ápolás napdíja	Intenzív kórházi ápolás napdíja	Angio-gráfia	PCI	CABG	Cypher	Taxus	Vision	Pixel
Költségek (€)	420	1935	1810	3095	7095	2380 (2003. novemberéig)	1935	1260	1130
						2145 (2003. novemberétől)			

A QALY értékeléséhez 515 beteg (62%) által kitöltött EQ5D kérdőíveket, és vizuális analóg skálákat használtak. A DES-ek között alacsony hatásossági és költségbeli különbségeket feltételezve csupán másodlagos alcsoport-analízist végeztek.

2.4. ábra



A 6 hónapos összesített költségek a DES csoportban átlagosan €905-val magasabbnak adódtak a BMS-hez viszonyítva, és a Cypher kar költségei némileg meghaladták a Taxusét.

2.24. táblázat

6 hónapos MACE költségek (€)	BMS (n=281)	összes DES (n=545)	Cypher (n=264)	Taxus (n=281)
Módusz (SD)	9639 (9067)	10544 (6849)	10875 (6264)	10233 (7553)
Medián (IQR)	7678 (8174)	9187 (7778)	9810 (7253)	8742 (7855)

A hatásossági és költségadatokat felhasználva az alábbi inkrementális költséghatékonysági adatokhoz jutottak.

2.25. táblázat

		DES vs. BMS	Cypher vs. BMS	Taxus vs. BMS
Inkrementális költséghatékonysági ráta / elkerült MACE betegenként (€)		18 311	19 264	16 694
Inkrementális költséghatékonysági ráta / QALY betegenként (€)	EQ5D index alapján	73 283		
	vizuális analóg skála alapján	54 546		

Ezek alapján az aktuális költségparaméterek mellett a SES és a PES között nem adódott szignifikáns különbség, és a DES terápia összességében nem tekinthető költséghatékonynak a BMS terápiával szemben.

Az alcsoport-analízis során az alábbi magas kockázatot jelentő ismérvek esetén azonban feltételezhető a DES költséghatékonny felhasználása:

- 3-ér megbetegedés;
- 65 évnél magasabb életkor;
- több mint egy kezelt szegmens;
- 20 mm-nél hosszabb, vagy kis átmérőjű stent.

Figyelembe véve, hogy a DES piac két gyártó által uralt, tehát meglehetősen koncentrált, nem valószínű, hogy a közeljövőben csökkenni fog a stentek ára. Amennyibe újabb gyógyszer-kibocsátó stentet állítanak elő, a verseny hatására a költséghatékonyság javulhat, illetve a páciensek és orvosok várakozásai növekednek a DES használatával szemben.

A tanulmány erőssége abban áll, hogy olyan – kifejezetten költséghatékonysági elemzés céljából készült – valós klinikai gyakorlatot tükröző prospektív, nem válogatott betegpopulációjú RCT vizsgálat, melyhez hasonló korábban nem született. Megállapításai megerősítik, és fontos információkkal egészítik ki a korábbi, szintén valós klinikai gyakorlatot szimuláló, azonban válogatott betegpopulációjú regiszter-alapú tanulmányok eredményeit.

2.5.2.2. Egyéb tanulmányok

Egyes tanulmányok annak ellenére, hogy nem a valós klinikai gyakorlatot szimulálják, és nagyobb bizonytalanságot magukban hordozó inkrementális költséghatékonysági mutatókkal operálnak, az előző cikkhez hasonlóan korlátozottan értékelik a DES költséghatékonyságát.

Az amerikai egészségügyi rendszerben (Medicare) Greenberg és társai **(Greenberg et al. 2004.)** kidolgoztak egy döntés-elemzési modellt, melynek alapfeltevései röviden a következők: a TVR DES esetén 80%-kal alacsonyabb a BMS-hez (14%) képest, DES: \$2000 inkrementális költség, beavatkozásonként átlagosan 1,3 stent, egy-ér beavatkozások. Az eredmények alapján a DES költség-megtakarítást csupán a PCI populáció csekély hányadában okozhatna, de gazdaságilag vonzó lehetne a diabéteszes betegek, és a nem diabéteszes alacsony ér-átmérőjű vagy hosszú laesiójú betegek számára. Az aktuális amerikai populációban azonban valószínűtlen lenne a nettó költség-megtakarítás, sőt jelentős évi többletkiáramlásra lehetne számítani, ha a PCI 80%-ában DES-t használnának. A DES és a CABG helyettesíthetőségét azonban érdemesnek tartja további vizsgálódásra, előzetes becslések szerint ugyanis a CABG-k 20-30%-ának DES-re irányításával elegendő megtakarítás keletkezhetne a PCI populációbeli DES-beavatkozások hosszú távú költségeinek kompenzálására. Összeségében

elmondható tehát, hogy a kérdésre: „Költséghatékony-e a DES?” nem adható egyértelmű válasz. Függetlenül a célpopulációtól, a specifikus komparátor terápiáktól (BMS, CABG vagy gyógyszeres kezelés), és az elemzés perspektívájától is.

A tanulmány a költséghatékonyssággal kapcsolatban: megemlíti a RAVEL (holland; 12 hónapos utánkövetési periódus során betegenként 166 euróval kerül többre a DES mint a BMS) és a SIRIUS (USA, eredményeit lásd előző cikkben, illetve \$309-ral magasabb DES költség betegenként 12 hónap alatt) sirolimus DES vs BMS RCT-k gazdasági elemzéseit. Ugyanakkor kihangsúlyozza, hogy ezek a klinikai vizsgálat-alapú gazdasági tanulmányok nem szükségszerűen extrapolálhatók a valós klinikai gyakorlatra (pl a betegek nagyfokú szelektivitása, a beavatkozást végző kórházak fokozott befogadóképessége miatt, stb).

Bagust és társai hasonló megfontolásokra jutnak egy 12 hónapot felölelő brit költséghatékonyssági tanulmány alapján (**Bagust et al. 2006**). A DES beültetés haszna a BMS-szel szemben a feltételezések szerint az angina és a szükséges revaszkularizációk számának csökkentésére szorítkozik, hosszú távú követés hiányában. A vizsgálatban 2884- akár sima, akár sirolimus, vagy paclitaxel hatóanyag-tartalmú stent beültetésen átesett páciens adatait vették figyelembe (Cardiothoracic Centre, Liverpool), akik közül 933 fő sürgősségi (non-elective) beavatkozásban részesült.

Az eredmények azt mutatják, hogy a nem sürgősségi beavatkozásban részesülő (elective) betegek esetében a vizsgált 19 klinikai változó közül 4 bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek a beavatkozás utáni ismételt revaszkularizáció kialakulásában. Az inkrementális költséghatékonyssági ráta a páciensek e csoportjában jelentősen meghaladja az Egyesült Királyságban elfogadott határértéket. Sürgősségi beavatkozásban részesülő betegek körében pedig mindössze 2 változó bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek a beavatkozás utáni ismételt revaszkularizáció kialakulásában. Abban az esetben, ha az alcsoporthoz (non-elective) egy páciensre mindkét változó érvényes, a DES vonzó alternatíva lehet.

Az Egyesült Királyságban a DES többletköltsége a BMS-hez képest £500. Sirolimus hatóanyag-tartalmú stentek esetében, 50%-ot meghaladó DES felhasználás esetén a költséghatékonysság eléréséhez a BMS/DES költségkülönbséget £221-ra kell mérsékelni, „költségsemlegesség” eléréséhez, pedig

£146-ra. Ha a DES felhasználás meghaladja a 90%-ot, akkor az említett értékek £112 és £80. Összességében gazdasági szempontból jelenleg a páciensek 4%-ánál tűnik indokoltnak a BMS kezelés helyettesítése DES-sel.

Egy kórház pénzügyi mutatóinak vizsgálata újabb támpontul szolgálhat annak eldöntésére, hogy mennyire indokolt a jelenleg fennálló körülmények (stentek árszínvonala, támogatási rendszer stb) között a DES-ek széleskörű bevezetése a kórházi gyakorlatba. Az Egyesült Királyságnál maradván fontos megemlíteni Kong és társainak tanulmányát (**Kong et al. 2004.**), mely a DES alkalmazásához kapcsolódó klinikai és gazdasági konzekvenciákat modellezi, 5 éves perióduson. Arra a kérdésre keresték a választ, hogy milyen támogatási szabályozás ellensúlyozná a stentelés technológia költségeit egy adott kórház gazdasági/pénzügyi mutatóinak esetében.

Egy számítógépes modell segítségével koronária megbetegedésben szenvedő betegek több, mint 3000 fős csoportjának kezelését szimulálták, négy alternatíva- gyógyszeres terápia, ballonos angioplasztia, stentelés és bypass-figyelembevételével. Két változatot készítettek: az elsőben stentelést csak BMS segítségével végeztek (baseline model), a másodikban már DES-t is használtak. A tünetek enyhülésének, vagy erősödésének függvényében az első kezelést követő évben újabb terápiára lehetett szükség. Ezt a szimulációt 1000-szer megismételték annak érdekében, hogy modellezni tudják a DES-ek bevezetésének teljes hatását az adott kórházban. Az egy páciensre eső revaszkularizációs, illetve egyéb klinikai adatokat elsősorban a Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD) adatbázisból nyerték, továbbá támaszkodtak a RAVEL és a SIRIUS tanulmányokra is.

A DES technológia bevezetése az eredmények alapján 60,4%-kal csökkentené az ismételt revaszkularizációk számát 5 év után, mindez azonban összességében a változó költségek 5,5%-os növekedését is jelentené, mivel azok az átlagos \$32,8 millióról \$34,6 millióra növekednének. A szimulációban szereplő kórház \$8,1 millió veszteséget termelne a korábbi \$2,01 millió nyereség helyett. Az érzékenységi vizsgálat kimutatta, hogy a kórház bevételeire a legnagyobb hatást a bypass beavatkozásról DES terápiára áttérés gyakorolta, ezt a BMS DES-sel való helyettesítése követte.

A becslések szerint egy páciens esetében minimálisan \$4400 költségtámogatásra lenne szükség a kórház pénzügyi mutatóinak változatlansága

érdekében, abban az esetben, ha a CABG terápia „átvett” betegek aránya nem haladja meg a 15%-ot. Abban az esetben, ha ez az arány eléri a 33%-ot, akkor a költségtámogatás összege több mint \$5700.

Tanulmányunkban többször utaltunk rá, hogy számos klinikai vizsgálatban meghatározott DES hatásossági adatok bizonyos szempontból eltorzíthatják a valóságot. Az e vizsgálatok alapján készült költséghatékonysági tanulmányok nem nyújtanak a kórházak számára kellőképpen megalapozott, valós információt annak eldöntésére, hogy milyen mértékben indokolt a DES beültetések utóbbi időben egyre növekvő száma.

A klinikai vizsgálatok lényegében egyetértenek abban, hogy DES nagymértékben csökkenti a restenozist, de nincs jelentős hatása a mortalitásra és az MI arányára. Ward és munkatársainak tanulmánya (**Ward et al. 2005.**) azonban arra hívja fel a figyelmet, hogy a BMS-kezelés TLR rátái következetesen magasabbak e tanulmányokban, mint a FDA adatbázisában (forgalombahozatalkor nyilvántartásba vett adatok). A megnövekedett TLR ráták elsődleges oka a klinikai utánkövetést megelőző angiográfiás utánkövetés, hiszen a BMS-ek TLR rátái az adatbázisokban közel azonosak voltak az angiográfiát megelőzően.

2.26. táblázat

Vizsgálat	TLR az angiográfiát megelőzően (%)	TLR az angiográfiát követően (%)
RAVEL	6	23
SIRIUS	7	17
E-SIRIUS	11	21
TAXUS II	5	15
TAXUS IV	na	11
VENUS nyilvántartás	4,9	nincs angiográfia
VICTORY nyilvántartás	7	nincs angiográfia

A tanulmány célja, meghatározni a valóságot tükröző TLR rátát, valamint azt, hogy milyen DES árszínvonal mellett lesz a kezelés költségsemleges. A vizsgálatba 490 főt vontak be, és 12 hónapos telefonos utánkövetést alkalmaztak. A költséghatékonysági elemzéshez DRG adatok alapján meghatározott értékeket

alkalmaztak: egy ismételt PCI beavatkozás költségét \$A 5343-ra, egy CABG költségét \$A 21105-ra becsülték. A DES terápiaiban részesülő páciensek TLR rátáját 0%-nak vették, melynek elsődleges oka az, hogy a vizsgált adatbázisban a 2002 után DES kapott páciensek egyike sem szenvedett el restenosiszt az első elemzések megkezdéséig. A magas kockázatú betegcsoportot diabetes, saphena véna, kis ér-átmérő ($\leq 2,5$ mm), hosszú laesio (≥ 25 mm), ostiumban (szájadék) lévő laesio, és in-stent restenotikus laesio alapján különítik el.

A DES bevezetése előtt két évvel készült vizsgálat során 490 páciensen, 510 PCI beavatkozást hajtottak végre, 686 stent felhasználásával. Összeségében restenosis hatására 12 CABG és 17 újbóli PCI kezelésre volt szükség. Feltételezve, hogy a DES a klinikai restenosiszt teljesen kiküszöböli, és az összes magas kockázatú beteg DES kezelésben részesül, akkor 8 CABG és 13 PCI elkerülhető lett volna.

A DES költségsemlegesnek minősülő árát úgy határozták meg, hogy azon BMS-elés költségét, amelynek hatására a bekövetkező negatív esemény elkerülhető lett volna gyógyszer-kibocsátó stenttel, elosztották az ezen események elkerüléséhez szükséges DES-ek számával. Ez a teljes vizsgált betegpopulációra nézve $\$A\ 344\ 091/686 = \$A\ 502$, magas kockázat esetén $\$A\ 238\ 299/349 = \$A\ 683$, illetve nem magas kockázatú pácienseknél $\$A\ 105\ 792/337 = \$A\ 314$. Összeségében jelentős DES árcsökkentést kell végrehajtani, mivel a tanulmány készítésekor a gyógyszer-kibocsátó stent beszerzése \$A 1700 költségnövekményt jelent a BMS-hez képest.

2.5.3. A DES költséghatékonyságát pozitívan értékelő tanulmányok

Ahogy azt már korábban említettük, számos gazdasági elemzés a költséghatékonysági mutatók tekintetében viszonylag kedvező eredményekre jut a gyógyszer-kibocsátó stentekkel kapcsolatban.

Ide sorolható a sirolimus-kibocsátó stentet a csupasz fém stenttel összehasonlító SIRIUS vizsgálatra épülő gazdasági modell (Cohen, USA), melyet Weintraub és társai (**Weintraub et al. 2004.**) kommentálnak.

A gazdasági elemzés röviden a következőket állapítja meg: a vizsgálatban az 1058 1 évig utánkövetett beteg esetén 75%-os restenosis ráta csökkenés volt

tapasztalható (36,3-ról 8,9%-ra), és 53%-os ismételt revaszkularizációs ráta csökkenés (28,4%-ról 13,3%-ra). Halál és MI tekintetében nem adódott szignifikáns különbség. A DES ára \$2900 a BMS-é \$900 volt. Egy évnél a költségek a következőképpen alakultak: DES: \$16 813; BMS: \$16 504. ICER az elkerült ismételt revaszkularizáció tekintetében \$1650, a becslések 98%-ával \$10 000 alatt. ICER a nyert QALY tekintetében \$27 540, a becslések 63%-ával \$50 000 alatt. Egyes további feltételek teljesülése során (pl. hosszabb DES-ek rendelkezésre állása) akár még költség-megtakarítás (\$44) is realizálható lenne.

Az eredmények az alábbi megjegyzések alapján azonban fenntartással kezelendők:

- A DES hatásosságát kizárólag az elkerült rekurráló anginára, és az elkerült pótlólagos revaszkularizációs beavatkozásokra alapozták. Nyilvánvaló, hogy az angina okozó restenosis csökkenti az életminőséget, jóllehet többnyire csupán rövid időre. A gazdasági elemzés készítői szerint a társadalom fizetési hajlandósága (willingness to pay) \$10 000 elkerült ismételt revaszkularizációként, így a \$ 1650 indokoltnak tűnik. Ezek azonban hüvelykujj-szabályok, melyek a közpolitikát alakító informálására elégségesek lehetnek, de magára a politika befolyásolására aligha.
- A nyert QALY költségeinek kiszámítása megalapozottabb módszertani alapokon nyugszik, és standardizáltsága révén jobban segítheti a döntést. Hátránya, hogy az \$50 000 benchmark inkább a közpolitikai akaratot, mint tudományosan indokolt határt jelöl. Továbbá jelen esetben, mivel nem nyerhető életév a DES-sel (mivel a halálozási rátákban és a MI-ban nem mutat különbséget), a QALY kizárólag a hasznossággal súlyozott életminőség-javulásból vezethető le. Mivel a SIRIUS vizsgálatban nem mérték hasznosságot, a súlyokat a Stent-PAMI (Stent Primary Angioplasty for Myocardial Infarction) vizsgálatból kölcsönözték, mely az EQ-5D kérdőívvel dolgozott. Ez a módszer torzítja az eredményeket, ráadásul a vizsgált populáció eltér a SIRIUS-étól (AMI-n átesetteket vizsgál). Mindezek fokozzák a bizonytalanságot.
- Az elemzése társadalmi nézőpontból készült, ami nem mutatja az egyéb érintettek (stakeholderek) szempontjából jelentkező gazdasági hatásokat. A kórházakat ugyanis gazdaságilag hátrányosan érintheti a DES elterjedése (a DRG-rendszer nem fedezné a beszerzési költségeket; továbbá csökkenne az ismételt revaszkularizációs beavatkozások incidenciája, ami betegvesztést okozna;

illetve előfordulhatna, hogy olyan betegek is DES-ben részesülnének, akik egyébként gyógyszeres kezelés alá esnének. Emellett a gyártók váratlan nyereséghez jutnának (windfall profit).

- A gyógyszer-kibocsátó stentekben rejlő költség-megtakarítási potenciál abban az esetben lenne kiaknázható, amennyiben a DES-technológia tovább fejlődne, vagy kompetítorok lépnének be a piacra, lejjebb szorítva az árakat.
- Emellett mivel a DES nem gyógyítja meg a szívkoszorú-ér betegséget, és nem előzi meg az atherosclerosist, az utánkövetés során a kockázati tényezők csökkentésére a jövőben ugyanolyan figyelmet kell fordítani, mint a méltányos hozzáférésre, vagy a regiszterekben való szerepeltetésre.

Hasonlóan pozitív eredményekre jut az a tanulmány (**van Hout et al 2005.**), amelyik a RAVEL vizsgálat betegpopulációjából kiindulva, a sirolimus-kibocsátó stentek költsége és hatásossága közötti kapcsolatot értékeli. A DES ára €2000, a BMS-é €672. Annak érdekében, hogy a RAVEL rutin angiográphiás utánkövetéséből (5-7 hónap) fakadó esetleges torzításokat enyhítse a gazdasági értékelés során, az angiográphiás utánkövetéstől eltekintő BENESTENT II vizsgálat eredményeit is figyelembe vette. A költséghatékonysági elemzéshez – mely az inkrementális költséghatékonysági arányt a 12 hónap alatt elkerült kombinált végpontra (MACE) vonatkoztatja – így két lehetséges forgatókönyv készült. Az első, rutin angiográphiás utánkövetéses esetben a közvetlen orvosi költségek tekintetében egy évre €54-val adódott többnek a DES kar költsége, míg egy elkerült MACE inkrementális költséghatékonysági rátája €234 volt. (a 95%-os konfidencia intervallum felső határa azonban €5679). A másik, korrigált esetben ugyanezek az adatok: €166 és €1495. Az eredmények vélhetőleg beleesnek a társadalom szempontjából elfogadhatónak tekinthető sávba.

A tanulmány megállapításai ugyanakkor ebben az esetben is fenntartásokkal kezelendők. Egyrészt a vizsgálat betegpopuláció mindössze 238 fő, a végpont egy hat hónapos MACE ráta, melynek módszertani hiányosságairól már szót ejtettünk, és az érzékenységi vizsgálat során az eredmények nem bizonyultak kellőképpen robosztusnak.

Az érzékenységi vizsgálatok a következő tanulmánnyal kapcsolatban is az első látásra biztató eredmények bizonytalanságára hívják fel a figyelmet. Lord és

társai (**Lord et al. 2005.**) 4 sirolimus eluting stent (n=1748) és 3 paclitaxel eluting stent (1642) randomizált, kontrollált vizsgálata (de novo egy ér-megbetegedésben szenvedőkre vonatkozóan) alapján a meta-analízist készítették, melyben az ausztrál DES-terápia költséghatékonyságát elemezték. Az alábbi eredményekre jutottak:

2.27. táblázat

Inkrementális költséghatékonysági ráták (költség/elkerült TLR és költség/QALY)						
Paraméterek (12 hónap)	SES vs. BMS			PES vs. BMS		
	SES	BMS	Különbség	PES	BMS	Különbség
Teljes költség (A\$)	10 959	10 339	620	10 887	10 255	632
TLR ráta	26/653	132/643	16,50%	34/798	116/795	10,30%
Költség/elkerült TLR (A\$)	3 746/elkerült TLR			6 117/elkerült TLR		
Becsült QALY	0,847	0,834	0,013	0,847	0,838	0,008
Költség/QALY (A\$)	46 829/QALY			76 467/QALY		

Egyutas érzékenységi vizsgálat során az eredmények rendkívül érzékenyek mutatkoztak, a költséghatékonysági mutatók felső határa elkerült TLR esetén pótlólagosan akár \$ 25 150, egy nyert QALY esetén pedig \$314 385 is lehet.

Hasonlóan Kanadában, ahol évente 35 000 PCI beavatkozást végeznek, 4 klinikai vizsgálat alapján a sirolimus-kibocsátó stent ICER-je Can\$58 721/QALY, amely azonban akár \$100 000 fölé is emelkedhet (**Brophy 2005.**)

Kanadánál maradvá említést kell tenni Shrive és társainak elemzéséről (**Shrive et al. 2005.**), melyben a konvencionális (BMS) és a sirolimus hatóanyag-tartalmú stent (SES) kezeléseket hasonlították össze PCI-re szoruló betegek körében. A szerzők alcsoport-elemzést végeztek kor és diabetes mellitus státusz alapján. A hatásossági adatok randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS) meta-analíziséből származnak. A kezdeti PCI stenteléses beavatkozás utáni klinikai kimenetek bekövetkezésének valószínűségét és a kapcsolódó költségeket Markov modell segítségével határozták meg. A HRQOL (health-related quality of life) értékeket 1954 db EuroQol és EQ-5D kérdőívek alapján számították.

A SES ára (Can\$2900) több mint négyszerese a BMS árának (Can\$500). A teljes vizsgált betegpopulációra nézve a költség/QALY érték a már említettekkel egybehangzóan Can\$58 721-nek adódott. Diabetese, illetve 75 év feletti alcsoportképzése esetén ez az érték \$44 135-re és \$40 129-re mérséklődött.

2.28. táblázat

Páciensek csoportja	Inkrementális költség (Can\$)	Inkrementális hasznosság (QALY)	Can\$/QALY
Teljes	2 500	0,05	58 721
Kor:			
< 65	2 600	0,04	72 464
65-75	2 400	0,05	47 441
> 75	2 600	0,07	40 129
Diabetes státusz:			
Nincs	2 500	0,04	63 383
Diabeteses	2 400	0,06	44 135

Magas kockázatú beteg esetén tehát némileg mérséklődik az inkrementális költséghatékonysági mutatók nagysága, ám a bizonytalansággal ezekben az esetekben is számolni kell. Ezen felül a klinikai vizsgálatok módszertani hiányosságaiból (pl. rövid időhorizont, oculostenotic reflex, stb) fakadóan, illetve a költséghatékonysági mutatók tulajdonságai miatt is tovább nő az interpretáció esetlegessége. Ideális esetben ugyanis a finanszírozási döntéseknek a kompetitor terápiaik közvetlen összehasonlításán kellene alapulniuk. Azonban az elkerült TLR-re és a nyert QALY-ra vonatkozó inkrementális költséghatékonysági mutatók más összehasonlító kardiológiai beavatkozások esetében nem állnak rendelkezésre, és esetükben nem is létezik egy expliciten meghatározott köszöbérték/sáv.

Olaszországban is vizsgálták a gyógyszer-kibocsátó stentek költséghatékonyságát (**Valgimigli et al. 2005.**). A szerzők egy kombinált döntés-elemző modellt készítettek, mely segítségével finanszírozói nézőpontból elemezték a sirolimus-eluting stent lehetséges költséghatékonyságát a CABG terápiával szemben, több-ér megbetegedésben szenvedő betegeknél. A modell Emilia Romagna régió valós adataira, és randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeire egyaránt támaszkodott (vegyes modell).

Arra keresték a választ, hogy hogyan lehetne a DES használatának inkrementális költségét ellensúlyozni kiterjedt költségvetési korlátok között. A DES ára Európában mindenhol 3-5-szöröse a BMS árának, annak ellenére is, hogy a piacrakerülés óta többször csökkentették. Olaszországban a DES beszerzési költsége 1600-1800€.

A vizsgált olasz tartomány adatbázisában 2003-ban 6957 PCI stenteléses beavatkozásra volt szükség, melyből 21,8% több-ér megbetegedés kezelésére

szolgált. A számítások során feltételezték, hogy az összes stent sirolimus hatóanyag-tartalmú volt, egy SES ára €1800, 80%-os a költségvetési támogatás, a PCI és CABG beavatkozás támogatásának alapja a DRG kód szerint meghatározott összeg, mely €6715 és €17783, továbbá a páciensenként felhasznált SES száma 2,7 a kezdeti beavatkozásnál (index procedure), és 1,2 az újbóli beavatkozás során. Feltételezve, hogy a több-ér megbetegedésben szenvedő betegek SES-kezelésben részesülnek CABG helyett, €10 633 220 megtakarítás realizálható egy év alatt. Ha ehhez hozzáadjuk az eredendően CABG-re kerülő páciensek beavatkozásainak további 12%-át (átcsoportosítás), úgy €12 774 063-ra nő az összeg. Ezzel szemben áll €12 322 238 inkrementális költségnövekmény a BMS SES-sel történő helyettesítésének következményeként, a nettó hatás tehát €451 824 megtakarítás, ami ráadásul nem veszi figyelembe az ismételt szükséges revaszkularizációs beavatkozásokat.

Az elemzés módszertanilag azonban nem tekinthető megalapozottnak, a számítások gondolatmenete nem tisztázott, és az adatforrások kombinálása miatt ennél a modellnél az előző tanulmányoknál említett fenntartások hatványozottan jelentkeznek.

2.5.4. A tanulmányok alapján levonható konklúzió

A tanulmányban szereplő cikkek egyik része a DES költséghatékonyságát fenntartásokkal kezelő elemzés, melyek konklúziója lényegében az, hogy a gyógyszer-kibocsátó stent alapú terápia összességében nem tekinthető költséghatékonynak a BMS kezeléssel szemben. Ebbe a csoportba tartozik a valós klinikai gyakorlatot tükröző (real world setting) prospektív, nem válogatott betegpopulációjú, randomizált kontrollált BASKET vizsgálat (Kaiser et al. 2005.) is, amely a fenti megállapítás megerősítése mellett meghatároz több magas-kockázatú alcsoportot, és kizárólag ezekben feltételezi a DES költséghatékonyságát. További vizsgálatok is arra a megállapításra jutnak, hogy a gazdasági szempontból jelenleg az összes páciens közül igen alacsony százalékban tűnik indokoltnak a BMS kezelés helyettesítése DES-sel. Bagust és társai szerint ez az arány 4%. Greenberg és társainak tanulmánya pedig kimondja, hogy a gyógyszer-kibocsátó stentek bevezetése több tíz millió dolláros költségvetési többletkiáramlást okozna jelen körülmények között.

Az elemzés perspektívájától is függ, hogy mennyire tekinthető költséghatékonyak a DES terápia. Egy angliai kórház pénzügyi mutatóinak vizsgálata során Kong és társai arra a megállapításra jutottak, hogy a gyógyszeres stentek teljes körű bevezetése (jelen árszínvonal és költségvetési támogatás mellett) egy nyereségesen működő intézményt gazdaságilag nehéz, veszteséges helyzetbe juttathat.

A fizetési hajlandóság vizsgálatának tükrében (Greenberg et al. 2004.) kijelenthető továbbá, hogy a PCI-n áteső betegek számára a revaszkularizáció elkerülése bizonyosan bír pénzben kifejezhető hasznossággal, mely nagyságrendileg összevethető a BMS-DES árkülönbségével, különösen magasabb átlagos jövedelem esetén.

Összességében a DES költséghatékonyágát fenntartásokkal kezelő csoportba tartozó cikkek kimondják, hogy jelentős árcsökkenést kell végrehajtani a gyógyszeres stentek esetében (Ward et al. 2005.). Figyelembe véve, hogy a piac jelenleg két gyártó által uralt, nem valószínű a közeljövőben az árcsökkenés. Amennyiben ez mégis bekövetkezne, illetve újabb stentek versenyt növelő hatására a költséghatékonyág javulhat.

A tanulmányban szerepel néhány, a DES költséghatékonyágát pozitívan értékelő elemzés is. Ide sorolható a SIRIUS vizsgálatra épülő gazdasági modell, melyet Weintraub és munkatársai kommentálnak, továbbá van Hout, Lord, Brophy, Shrive, illetve Valgimigli és munkatársainak publikációi is. A tanulmányokban nagyfokú a bizonytalanság, ezért fenntartásokkal kezelendők. Ezek a hiányosságok lényegében módszertani hibák, melyek a teljesség igénye nélkül a következők: alacsony betegszám, hibásan megválasztott végpont (pl 6 hónapos MACE ráta), az elemzés nézőpontja nem terjed ki minden szereplőre, QALY meghatározása, az érzékenységi vizsgálat hiánya, illetve nagyfokú bizonytalanságot magában hordozó eredménye. Összességében tehát arra a kérdésre, hogy „Költséghatékony-e a DES?” nem adható egyértelmű válasz, mivel az függ a célpopulációtól, a specifikus komparátor terápiáktól (BMS, CABG vagy gyógyszeres kezelés), és az elemzés perspektívájától. További hosszú távú vizsgálatok szükségesek a klinikai és költséghatékonyág megállapításához.

3. Összegzés

A gyógyszerkibocsátó stentek csökkentik a target laesio revaszkularizáció arányát, anélkül, hogy fokoznák a stent thrombosis kockázatát. A kockázatcsökkenés egyes nagyobb kockázatú laesiók/betegek esetében is fennáll. A biztonságosság megítéléséhez hosszabb utánkövetés szükséges.

A sirolimus- és paclitaxel kibocsátó stentek összehasonlító vizsgálatai ellentmondásos eredményeket mutattak.

A gyógyszerkibocsátó stentek költséghatékonysága több tényezőtől (célpopuláció, a specifikus komparátor terápiák, elemzés perspektívája) függ.

További hosszú távú vizsgálatok szükségesek a klinikai és költséghatékonyság megállapításához.

4. Irodalomjegyzék

1. Grüntzig A et al. Nonproliferative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-68
2. Parisi A et al. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. VA ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-16
3. Invasive compared with non-invasive treatment of instable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715
4. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-1628
5. Suwaidi A et al. Coronary artery stents. *JAMA* 2000;284:1828-1836
6. Serruys PW et al. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-495
7. Silber S et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-847
8. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary interventions. ACC-www.acc.org
9. Kardiológiai Szakmai Kollégium. Perkután coronariaintervenciók. 2005
10. Suwaidi A et al. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;147:815-822
11. Weintraub WS et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993;87:831-840
12. van Belle E et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;103:1218-1224
13. Fischman DL et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501
14. Serruys PW et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT Study Group *N Engl J Med* 1994;331:489-495
15. Weintraub SB et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989
16. Moses JW et al. Sirolimus-eluting stent versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323
17. Simonton CA et al. Drug-eluting stents for emerging treatment strategies in complex lesions. *Rev Cardiovasc Interv* 2003;60:452-457

18. Moliterno DJ Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355-360
19. Schomig A. Bimodal distribution of angiographic measures of restenosis six months after coronary stent placement. *Circulation* 1997;96:3880-3887
20. Hirshfeld JW et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:647-656
21. Elezi S et al. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement *Circulation* 1998;98:1875-1880
22. Foley DP et al. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation* 1994;90:1239-1251
23. Kereiakes D et al. Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (the MULTI-LINK stent trials) *Am J Cardiol* 2000;86:336-341
24. Topol EJ et al. Multicenter study of percutaneous transluminal coronary angioplasty for right coronary artery ostial stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1214-1218
25. Berger PB et al. Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1-7
26. Platko WP et al. Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein graft stenosis: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1645-1650
27. Savage MP et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators *N Engl J Med* 1997;337:740-747
28. Bennett MR In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89:218-224
29. Karthikeyan G, Mbhargava B Prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:500-509
30. Salam AM et al. Drug-eluting coronary stents. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:8-119
31. Sousa JE et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:381-383
32. Ong AT. Thirty day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-953
33. Virmani R et al. Histopathologic alterations after endovascular radiation and antiproliferative stents: similarities and differences. *Herz* 2002;27:1-6
34. Babinska A et al. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3153-3159
35. Cutlip DE et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-1971
36. Oxford JI et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1567-1572

37. Sousa JE et al. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: part I. *Circulation* 2003;107:2274-2279
38. Dobesh PP et al. Drug-eluting stents: a mechanical and pharmacologic approach to coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2004;24:1554-1577
39. Curfman GD Sirolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2002;346:1770-1771
40. Ginnakakou P et al. Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene* 2001;20:3816-3813
41. Silber S. Cypher versus Taxus: are there differences? *J Intervent Cardiol* 2005;18:441-446
42. Silber score. www.tctmd.com.
43. Morice MC et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization, *New England Journal of Medicine*, 2002; 346: 1773-1780
44. Regar E, Serruys PW et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting Bx Velocity balloon-expandable stent (RAVEL), *Circulation*, 2002; 106: 1949-1956.
45. Serruys PW et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial, *Circulation*, 2002; 106: 798-803.
46. Moses JW et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-1323
47. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis, *Circulation*, 2004; 109(5): 634-640
48. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy, *Circulation*, 2004;109(19): 2273-2278
49. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenosis, Results from the sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions (SIRIUS) trial, *Circulation*, 2004; 110: 508-514.
50. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110-1115
51. Schofer J, Schluster, Gershlick A, Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS), *The Lancet*, 2003; 362: 1093-1099.
52. Sabate M et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175-2183
53. TCT 2005 -- PRISON II: A Prospective Randomized Trial of Sirolimus-Eluting and Bare Metal Stents in Patients with Chronic Total Occlusions

54. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, et al. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:449–55
55. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT), *Circulation*. 2003 Feb 4;107(4):517-20.
56. Mintz GS, Tinana A, Hong MK, et al. Impact of preinterventional arterial remodeling on neointimal hyperplasia after implantation of (non-polymer-encapsulated) paclitaxel-coated stents: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT), *Circulation*, 2003; 108(11): 1295-1298.
57. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial, *Circulation*, 2004; 109(16): 1948-1954.
58. Gershlick AH, De Scheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of Restenosis With a Paclitaxel-Eluting, Polymer-Free Coronary Stent: The European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) Trial, *Circulation*, 2004; 109(4): 487-493.
59. Bullesfeld L, Gerckens U, Muller R, et al. Long-term evaluation of paclitaxel-coated stents for treatment of native coronary lesions. First results of both the clinical and angiographic 18 month follow-up of TAXUS I. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2003 Oct;92:10:825-832.
60. Grube E et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions, *Circulation*, 2003; 107(1): 38-42.
61. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, RAndomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions, *Circulation*, 2003; 108: 788-794.
62. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. Chronic arterial responses to polymer-controlled paclitaxel-eluting stents, Comparison with bare metal stents by serial intravascular ultrasound analyses: data from the randomized TAXUS-II trial, *Circulation*, 2004; 109: 196-200.
63. Grube E, Serruys PW, Safety and performance of a paclitaxel-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: preliminary result of the TAXUS III Trial, *Journal of the American College of Cardiology*, 2002; 39(Absrtact suppl 1): 58A
64. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Taxus III Trial: in-stent restenosis treated with stent based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation, *Circulation*, 2003; 107: 559-564.
65. Stone GW et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004, 350 221/231
66. Moses JW et al. Outcomes with the paclitaxel-eluting stents in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1165.1171
67. Dangas G et al. Outcomes of paclitaxel-eluting stent implantation in patients with stenosis of left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 :186-1192
68. Ellis GS et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation. Analysis from the TAXUS/IV TRIAL *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1193-2000

69. Wong SC et al. Influence of stent length to lesion length ratio on angiographic and clinical outcomes after implantation of bare metal and drug-eluting stents ,TAXUS IV study. *Am J Cardiol* 2005; 95 :1043-1048
70. Hermiller JB et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus. The Taxus IV trial. *J AM Coll Cardiol* 2005; 45 :1172-1179
71. Teirstein PS et al. Impact of platelet glycoprotein lib/IIIa inhibition on the paclitaxel-eluting stent in patients with stable or unstable angina pectoris or provokable myocardial ischaemia A TAXUS IV substudy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 500-505
72. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. 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*. 2005;294(10):1215-1223
73. Grube E Taxus VI. A randomized trial of moderate rate release polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS-stent for the treatment of longer lesions. 9 months clinical research. EuroPCR 2004 Paris
74. Stone GW et al. Paclitaxel/eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare/metal stents. *JAMA* 2006, 295:1253-1263
75. Fajadet J. ENDEAVOR II. A randomized trial to evaluate the safety and efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 eluting driver coronary stent in de novo native coronary artery laesion. Clinical trial update.ESC 2005, Stockholm
76. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. May 11 2004;109(18):2168-2171.
77. Grube E. Late-breaking clinical trials: FUTURE I and II. PCR 2003
78. SPIRIT FIRST: Everolimus Eluting Durable Polymer on the ML Vision Platform-P CR 2004
79. TCT 2005 -- JUPITER-II. Double Blind Randomized Comparison of Janus Tacrolimus Eluting Stent with the Tecnic Carbostent
80. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*. Sep 10 2005;366(9489):921-929.
81. Pfisterer ME. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. ACC 2006
82. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. 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*. Jan 12 2005;293(2):165-171.
83. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. Aug 18 2005;353(7):663-670.
84. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006;27:260-266.
85. TCT 2005 -- ISAR-TEST: Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis: Test Equivalence Between 2 Drug-Eluting Stents
86. Sirolimus- vs Paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions. The REALITY Trial: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895_904

87. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. Aug 18 2005;353(7):653-662.
88. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*. Jan 18 2005;45(2):308-311.
89. TCT 2005 -- ENDEAVOR III: A Randomized Trial to Confirm the Safety and Efficacy of the Medtronic Zotarolimus Eluting Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions
90. Ong AT et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-953
91. Ong AT et al. The unrestricted use of paclitaxel versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in a n unselected population: one-year results of the T-SEARCH registry. *Am J Coll Cardiol* 2005;45:1135-1141
92. Ong AT et al. Comparison of short (one month) and long (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J CARDiol* 2005;96:358-362
93. Babapulle MN et al. A hierachical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-591
94. Katritsis DG et al. Meta-analysis comparing drug eluting stents with bare metal stents *Am J Cardiol* 2005;95:640-643
95. Bavry AA et al. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for PCI? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:941-946
96. Moreno R et al. Drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll CARDiol* 2005;45:954-959-97
95. Biondi-Zoccai GGL et al. Adjusted indirect comparison of intracoronary drug- eluting stents: evidence from a metaanalysis of randomized bare-metal-stent- controlled trials. *Internatl J Cardiol* 2005;100:119-123
98. Indolfi C et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary Interventions. (A meta-analysis) *Am J Cardiol*. 2005;95:1146-1152
99. Lord SJ et al. A systematic review and economic analysis of drug eluting coronary stent available in Australia. *Med J Aust* 2005;183:464-71
100. Mauri L et al. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005;111:3435-42
101. Kastrati A et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patient with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;294(7):819-25
102. Windeckler S. Jüni P. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stent randomised trials and meta analyses: Case chosed? *ACC 2006*
103. Moliterno DJ Healing Achilles-Sirolimus versus paclitaxel *N Engl J Med* 353:724-727
104. Sigwart U. Drug-eluting stents are safe and effective. Right or wrong? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1361-1362

Tarricone R, Marchetti Met al. What reimbursement for coronary revascularization with drug-eluting stents? *Eur J Health Econ* 2004;5(4):309-16.

Weintraub WS, et al. Economics of Sirolimus-Eluting Stents: Drug-Eluting Stents Have Really Arrived. *Circulation* 2004;110:472-474.

Greenberg D, Bakhai A, et al. Can We Afford to Eliminate Restenosis? Can We Afford Not To? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(4):513-8.

Greenberg D, Bakhai A, et al. Willingness to pay for avoiding coronary restenosis and repeat revascularization: results from a contingent valuation study. *Health Policy* 2004;70:207-216.

Shrive FM, Braden J, et al. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents. *CMAJ* 2005;172(3):345-51.

Kong DF, Eisenstein EL, et al. Economic impact of drug-eluting stents on hospital systems: A disease-state model. *Am Heart J* 2004;147(3):449-56.

Sangiorgi G, Rodamni P, et al. Drug-releasing stent: From the result of the clinical studies to the models of economic-health impact in the Italian reality. *Italian Heart Journal Supplement* 2005;6(3):145-156.

Valgimigli M, Percoco G, et al. New and old strategies to afford the liberal use of drug-eluting stents in real-life scenarios. *Eu Heart J Suppl* 2005;7(K):31-35

Hermiller JB. Drug-Eluting Stents in the Management of Coronary Artery Disease: Implications for Payors and Hospitals. *Disease Management & Health Outcomes* 2005;13(1):1-7.

Bagust A, Grayson AD, et al. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006;92:68-74.

van Hout BA, Serruys PW, et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart* 2005;91:507-512.

Ward MR. Cost-Benefit of Drug Eluting Stents – Time for a Reality Check. *Heart Lung and Circulation* 2005;14:74-77.

Lord SJ, Howard K et al. A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia. *MJA* 2005;183: 464-471

Bosch JL, Beinfeld MT, et al. A cost-effectiveness analysis of a hypothetical catheter-based strategy for the detection and treatment of vulnerable coronary plaques with drug-eluting stents. *J Interven Cardiol* 2005;18:339-349.

Shrive FM, Ghali WA, et al. Moving beyond the cost per quality-adjusted life year: modelling the budgetary impact and clinical outcomes associated with the use of sirolimus-eluting stents. *Can J Cardiol.* 2005 Jul;21(9):783-7.

Kong DF, Eisenstein EL. Decision models for assessing the cost effectiveness of drug-eluting stents. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(6):965-74.

Kaiser C, Brunner-La Rocca, HP, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-929.

Chew DPB. Cost-effectiveness of drug-eluting stents: if only all things were equal. *MJA* 2005;182:376-377. (Editorials)

Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, et al. Direct and indirect comparison meta-analysis demonstrates the superiority of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents across 5854 patients. *Int J Cardiol* 2005; Letters to the Editor 2 pages

Hill RA, Bagust A, Bakhai A, et al. Ischaemic heart disease - coronary artery stents (No. 71). Coronary artery stents: rapid systematic review & economic evaluation. The National Institute for Clinical Excellence (**NICE**) NHS R&D HTA Programme Completed: Oct 2003. Reviewed: Nov 2004.

Mittman N, Brown A, et al. Economic Evaluation of Drug Eluting Stents Technology Report Issue 53. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (**CCOHTA**) Feb 2005.

Brophy J, Erickson J. An Economic Analysis of Drug Eluting Coronary Stents: A Québec Perspective. Agence D'Évaluation Des Technologies Et Des Modes D'Intervention En Santé (**AETMIS**) Sep 2004.