



---

**Egészség-gazdaságtani és  
Technológiaelemzési  
Munkacsoport**

**Közszolgálati Tanszék**

**1093 Budapest, Fővám tér 8.**

Tel: +36-1-482-5147

Fax: +36-1-482-5033

hecon.uni-corvinus.hu



## **A coronaria stentek, különös tekintettel a Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System szerepe a koszorúér megbetegedés terápiájában**

**a szakirodalom szisztematikus áttekintése és egészségügyi technológiaelemzési jelentés**

Budapest

2005. június

**Gulácsi László**, egyetemi docens, chair professor

**Májer István**, munkatárs

**Kárpáti Krisztián**, munkatárs

**Zámbó Patricia**, egyetemi hallgató

**A coronaria stentek, különös tekintettel a Paclitaxel-  
Eluting Coronary Stent System szerepe a koszorúér  
megbetegedés terápiájában;  
a szakirodalom szisztematikus áttekintése és  
egészségügyi technológiaelemzési jelentés**

**Budapesti Corvinus Egyetem  
Közszolgálati Tanszék  
Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport  
HunHTA-EGTM**

**2005. június**

Felkért szakértők:

Dr. Fontos Géza, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Dr. Horváth Iván, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati  
Klinika, Pécs

Dr. Ungi Imre, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai  
Központ, Hemodinamikai Laboratórium

**Gulácsi László** (egyetemi docens, chair professzor), **Májjer István** (munkatárs), **Kárpáti  
Krisztián** (munkatárs), **Zámbó Patricia** (egyetemi hallgató)

Közszolgálati Tanszék, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport

A tanulmány a Boston Scientific Hungary Ltd. felkérésére készült

## Absztrakt

### Vezetői összefoglaló

Jelentős előrelépések történtek a koszorúérszűkület perkután intervenciós kezelésében (PCI) vagyis a tágításban és stentelésben, azonban továbbra is fennáll az újraszűkülés (restenosis) problémája mely rontja a klinikai kimenetet (outcome-ot). A restenosisok miatt végzett ismételt beavatkozások a betegek jelentős életminőség csökkenését okozzák, és nagymértékű többletkiadással járnak.

A DES (drug eluting stents) technológia – a gyógyszerkibocsátó stentek használata - lehetővé teszi, hogy a katéteres keringés-helyreállítás még több beteg számára legyen elérhető jelenlegi kapacitás viszonyok mellett, olyan költség átcsoportosítással melyet jelenleg a restenosisok kezelésére kell költeni. Amennyiben by-pass műtét helyett kerül sor a katéteres koszorúér tágításra és stent beültetésre úgy lehetővé válik, hogy a betegek kisebb megterheléssel, rövidebb kórházi bentfekvéssel, gyorsabban épüljenek fel és végezhesék korábbi tevékenységüket.

A DES alkalmazása – erős tudományos bizonyítékokkal alátámasztva – drámai mértékben csökkenti a restenosis / revaszkularizáció arányát – amely az adott betegcsoporttól (érátmérő és hossz) és alkalmazott vizsgálati módszertől függően akár 70%-90%-os is lehet. (Lemos et al. 2003; Greenberg et al. 2004).

A szakirodalom szerint a haszon több területen jelentkezik:

#### a.) Költség-megtakarítás

- restenosis/revaszkularizáció elkerülése miatti költség-megtakarítás, a DES tömeges bevezetését (a stent beavatkozások 85% történik gyógyszerkibocsátó stentekkel) követő 1 éven belül a revaszkularizáció 60,4%-al csökkent, a „betanulási fázis után” ez az arány elérheti a 90%-ot. (Kong et al. 2004; Greenberg 2004)
- a gyorsabb gyógyulás miatt kevesebb a kieső munkaidő az aktív korú lakosság esetén, és csökken a más személy segítségére való rászorultság.

A DES alkalmazásának legfőbb gátját a stentek magas ára jelenti. Kiderült azonban, hogy a szükséges reintervenciók számának csökkenésével, amely az in-stent restenosis gátlásának következménye, a költségek jelentősen csökkennek és csak kis mértékben haladják meg a nem gyógyszerkibocsátó stentek költségeit. (Piróth, 2004)

A DES terápia alkalmazása csökkenti a koronária restenosiszt és így a revaszkularizációk legnagyobb része elkerülhetővé válik. Ennek megfelelően az egyik leglogikusabb betegség-specifikus költség-hatékonysági mérce a „**költség / elkerült ismételt revaszkularizáció**”. Greenberg és Cohen (2002) szerint a gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazásával 90%-al csökkenthető a klinikai restenosis. Ennek eredményeképpen – különösen a diabetesben szenvedő betegek esetén – a DES terápia eredményeképpen költség-megtakarítás érhető el.

Nemzetközi felmérések szerint a DES terápia igen költség-hatékony, sőt megfelelő elterjedtség mellett nettó megtakarítás érhető el vele. (Tarricone et al. 2004) Weintraub (2004) a DES terápia költség-hatékonyságát két mutatóval is mérte, az egyik a „költség / elkerült ismételt revaszkularizáció” a másik pedig a költség / QALY költség-hasznossági mutató volt. Számításai szerint az „elkerült ismételt revaszkularizáció” növekményi (inkrementális) költség-hatékonysága \$ 1650 volt, illetve az inkrementális költség-hatékonyság a költség / QALY esetén \$ 27540 volt. Mind két költség-hatékonysági arány kedvező, alatta van a szokásosan alkalmazott „finanszírozási küszöbnek”, így ennek alapján a fejlett országokban a költség-hatékonysági arány miatt a „rutin” finanszírozandó technológiák közé tartozik a DES terápia.

#### b) Az életminőség mérésének jelentősége a DES terápia kapcsán

A terápia eredményességének megítélése a beteg által megélt, szubjektív észleléseket is magába foglaló hatások vizsgálatával lehet csak teljes. Ezért a különböző terápiák közötti választásnál a biológiai paraméterek várható változásán kívül a beteg életminőségére gyakorolt hatásokat is figyelembe kell vennünk. (Greenberg, et al. 2004) Az életminőség mérése meghatározó jelentőségű a finanszírozási döntések (költség/QALY) során is (QALY Quality Adjusted Life Years - Életminőséggel korrigált életévnyereség).

## Tartalom

A tanulmányban előforduló legfontosabb rövidítések	8
Rövid összefoglalás	9
Bevezetés	12
1. A szívkoszorúér betegségek epidemiológiája és ellátásuk hazánkban	21
1.1 Koronária megbetegedés / Ischaemiás szívbetegség (I20-I25) jelentősége; rövid összefoglalás	22
1.2. A koronária megbetegedés definíciója és prevalenciája	22
1.3 Prevalencia	22
1.3.1 A koronária megbetegedés morbiditása, mortalitása (prevalenciája) és mortalitása Magyarországon	22
1.3.2 A koronária megbetegedés prevalenciája az alapellátás területén a KSH adatai alapján	24
1.3.3 A koronária megbetegedés prevalenciája a kórházi ellátás területén a Gyógyinfok adatai alapján	25
1.3.4 A koronária betegségek: kórházi esetek száma és költségek; 2000	27
1.3.5 A koronária betegségek (I20-I25): halálozás hazánkban a KSH adatai alapján	28
1.4 A betegek ellátása hazánkban	30
1.5. Finanszírozás	38
2. A hagyományos (nem gyógyszerkibocsátó) és gyógyszerkibocsátó stentek összehasonlítása a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján	39
2.1. Gyógyszer kibocsátó stentek – a rendelkezésre álló HTA jelentések	44
2.1.1. Gyógyszerkibocsátó koronária stentek gazdasági elemzése, AETMIS, Québec, Kanada (2004. szeptember) – (Brophy, Erickson, 2004)	44
2.1.1.1. Főbb összefüggések és a célok	44
2.1.1.2. A gyógyszerkibocsátó stentek hatásossága	45
2.1.1.3. Potenciális hatása az egészségügyi költségvetésre	46
2.1.1.4. A magas kockázatú betegek leválogatása DES-re jelölése	46
2.1.1.5. A DES használatának potenciális rátája	47

2.1.1.6. A DES célzott használatának költségvonzata	47
2.1.1.7. Az elemzés korlátai	48
2.1.1.8. Következtetések (Brophy és Erickson, 2004)	48
2.1.2. Koronária artéria stentek: gyors szisztematikus áttekintés és gazdasági elemzés NICE, York, Egyesült Királyság (2004. szeptember)	
– (Hill, Bagust, Bakhai et al. 2004)	49
2.1.2.1. Célok	49
2.1.2.2. Háttér	49
2.1.2.3. Módszerek	49
2.1.2.4. Beválasztási kritérium	50
2.1.2.5. Tudományos bizonyítékok/evidenciák	50
2.1.2.6. PTCA versus stent	51
2.1.2.7. Stent versus CABG	51
2.1.2.8. Stent versus DES	52
2.1.2.9. Gazdasági elemzés	52
2.1.2.10. Következtetés a NHS számára	53
2.1.3. A gyógyszer kibocsátó stentek gazdasági elemzése, CCOHTA, Ottawa, Kanada (2005. február) – (Mittmann, Brown, 2005)	54
2.1.3.1. Főbb összefüggések leírása	54
2.1.3.2. Célok	54
2.1.3.3. Módszer	54
2.1.3.4. Eredmények	55
2.1.3.5. Következtetések	56
2.1.3.6. Kritikai megjegyzések	59
2.1.4. A gyógyszerkibocsátó stentek és a Glycoprotein IIb/IIIa inhibitorok együttes adása, CCOHTA, Ottawa, Kanada (2005. március) (Brown et al. 2005)	62
2.2. Gyógyszer kibocsátó stentek – a Cochrane Adatbázis	63
2.3. Gyógyszer kibocsátó stentek – a rendelkezésre álló és az elemzésbe bevont RCT vizsgálatok	66
2.4. A bizonyítékok forrásai a DES hatékonyságáról összehasonlítva a hagyományos stentekkel	69
2.4.1. Meta-analízis	69
2.5. Nem randomizált DES vizsgálatok	70

2.6. A DES vizsgálatok minőségének elemzése	70
2.7. Az elérhető adatok minősége a DES vizsgálatoknál	72
2.8. DES: a klinikai vizsgálatok főbb jellemzői	75
2.8.1 Résztevők száma, centrumok és azok elhelyezkedése	83
2.8.2 Stent típus	83
2.8.3 Kiegészítő terápiák	84
2.8.4 DES: elsődleges és másodlagos végpontok	83
2.8.5. Revaszkularizáció	86
2.8.6 Restenosis és angiográfiai kimenetek	89
2.8.7 DES: a vizsgálatokba bevontak	89
2.8.8 Vizsgálati bevonási és kizárási kritériumok	94
2.8.9 DES: data analysis	95
2.8.10 DES: esemény ráta	95
2.8.11 DES: mortalitás	96
2.8.12 DES: AMI	96
2.8.13 DES: bináris restenosis	96
3. Egészség-gazdaságtani: a hagyományos (nem gyógyszerkibocsátó) és gyógyszerkibocsátó stentek összehasonlítása	97
3.1. Bevezetés	97
3.2. Hatásos-e a gyógyszerkibocsátó stent (DES)	98
3.3. Mi a haszon és mekkora a gyógyszer alkalmazásából származó haszon?	99
3.4. Hány beteget érint?	103
3.5. Mekkora a finanszírozó gazdasági elkötelezettsége a bevezetés esetén?	103
3.6. Költség-hatékony-e a DES terápia?	103
4. A DES hatékonyságának és költség-hatékonyságának hazai elemzése	107
5. Összefoglalás	110

## A tanulmányban előforduló legfontosabb rövidítések

<b>BMS:</b>	bare metal stent
<b>CABG:</b>	coronary artery bypass grafting
<b>DES:</b>	drug-eluting stent(s)
<b>DRG:</b>	diagnosis-related group
<b>ISZB ECC</b>	– iszkémiás szívbetegség műtéti megoldása extracorporális keringéssel,
<b>MACCE:</b>	major adverse cardiac-cerebrovascular event
<b>MACE:</b>	major adverse cardiac events
<b>NHS</b>	National Health Service (Egyesült Királyság)
<b>NNT:</b>	number needed to treat
<b>MVD:</b>	multivessel disease
<b>PCI:</b>	percutaneous coronary interventions
<b>POBA:</b>	plain old balloon angioplasty
<b>PTCA:</b>	percutaneous transluminal coronary angioplasty
<b>SES:</b>	sirolimus-eluting stents
<b>TLR:</b>	target lesion revascularization
<b>SVD:</b>	single-vessel disease



## Rövid összefoglalás

### Háttér

Az Egészségügyi Gazdasági és Technológiaelemzési Munkacsoport 2004 novembere és 2005 márciusa között elkészítette a gyógyszer-kibocsátó stentek (DES – Drug-Eluting-Stent) – különös tekintettel a paclitaxel-kibocsátó stent (Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System Taxus) – szakirodalmának szisztematikus áttekintését és a szakmai vezető képviselőivel - Dr. Offner Péter (Országos Kardiológiai Intézet, Budapest), Dr. Horváth Iván (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika, Pécs) és Dr. Ungi Imre (Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Központ, Hemodinamikai Laboratórium) - konzultálva egészségügyi technológiaelemzési jelentést készített.

### A koronária megbetegedés jelentősége és tendenciái

A koronária megbetegedés - koronária szűkület és elzáródás - okozta szívizomsejt-elhalás a leggyakoribb oka az akut miokardiális infarktus kialakulásának. A miokardiális infarktus a halálozás leggyakoribb oka világszerte, azonban az incidencia arányok jelentős variabilitást mutatnak az egyes országok között. A betegek 50%-a a tüneteket követő 1 órán belül meghal. Előfordulása minden életkorban gyakoribb a férfiak esetén, a betegség incidenciája a korrallal nő, illetve szegényebbek esetén gyakoribb, mint a jó anyagi körülmények között élők esetén. A fejlett országokban a miokardiális infarktus okozta halálozás az elmúlt 20 év során fokozatosan csökkenő tendenciát mutat. (Danchin et al. 2004) Ugyanakkor a cardiovascularis mortalitás a világ magasabb jövedelmű részén még mindig az összhálaozás több mint 40%-át teszi ki.

A kérdést világszerte folyamatosan az érdeklődés homlokterében tartó statisztikai adatok Magyarországon különösen riasztóak: egyrészt az évente előforduló halálozások fele cardiovascularis eredetű, másrészt a halálozás drámai növekedése ugyan megállni látszik, de a fejlett országokban már 20 éve érezhető csökkenés még nem kezdődött el. A jelentős népegészségügyi problémával számos hazai szerző is foglalkozik. (Voith et al. 1999; Simon 2000)

Hazánkban ischemiás szívbetegség miatt évente átlagos 31.500 beteg halálozik el, ez a szám 1980 óta kisebb különbségekkel stabil, nem változik. A háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett 19 éves és idősebb férfiak és nők esetén az ischemiás szívbetegség esetén nem történt nagy változás, 1999-ben a betegek száma 640 642 volt (285.835 férfi és 354.807 nő) és 2003-ban a koronária megbetegedés (I20-I25) miatt gondozott betegek száma 696.278 fő volt (306.824 férfi és 389.454 nő volt).

### **A HTA jelentés legfontosabb megállapításai**

Az elmúlt évtizedekben a koronária stentek alkalmazásával igen nagymértékben csökkent az angiográfiás és a klinikai restenosisok száma a konvencionális ballon katéteres eljárásokhoz viszonyítva. Ezért, például az Egyesült Államokban a koronária intervenciók 80%-ában stenteket használnak. Azonban a stentek alkalmazása ellenére a koronáriabetegség percutan beavatkozásai után az esetek 20-30%-ában restenosis következik be, amelynek a klinikai és gazdasági következményei jelentősek. (Greenber és Cohen, 2002)

Ráadásul a koronária stentek használata nem küszöbölte ki teljesen a restenosis bekövetkezését, csupán csökkentette annak gyakoriságát; az 'in-stent restenosis', melynek előfordulása ugyan ritkább így, mint ballondilatáció után, a gyógykezelése továbbra is igen nehéz. Egészen a legutóbbi évekig nem állt rendelkezésre olyan gyógyszeres vagy orvostechikai eszközhöz kötött terápiás stratégia, amely megbízhatóan meggátolja a neointima proliferációt – az 'in-stent restenosis' elsődleges okát.

Jelenleg az 'antiproliferatív gyógyszerkibocsátó stentek' igen jó megoldást kínálnak a restenosis elsődleges prevenciójára. Ezek a magas koncentrációjú, biológiailag aktív hatóanyagok, közvetlenül az érlézió területén hatnak és drámai mértékben csökkentik a neointima proliferációt, ennek következtében pedig a bekövetkező restenosis miatt szükségessé váló ismételt revaszkularizációt.

### **Tudományos bizonyítékok**

Jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá azt, hogy a **gyógyszerkibocsátó stent beültetés igen hatásos terápia**, amely jól azonosítható elsődleges vagy primer végpontban (outcome) – restenosis / revaszkularizáció – képes drámai javulást előidézni. Az eddigi RCT

vizsgálatok (randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok) – ezek közül a 14 'alap' RCT-t vizsgáltuk behatóan - 2005 január végéig több mint hatezer főre terjedtek ki szerte a világon. Babapulle et al. (2004) meta-analízisében 11 RCT vizsgálat – 5103 beteg – vizsgálati alapján is bizonyítja, hogy a gyógyszerkibocsátó stenttel végzett terápia igen hatásos eljárás, amely jelentősen csökkenti a fő nemkívánatos kardiovaszkuláris események számát (amely 7.8% DES esetén) a hagyományos stenthez viszonyítva (amely 16.4%).

A vizsgálatunk tárgyát képező paclitaxel gyógyszerkibocsátó stenttel kapcsolatosan a nemzetközi technológiaelemzési összefoglalókban még nem említett Stone et al. (2004) publikációja a Taxus IV. vizsgálat eredményei például, azt mutatják, hogy a vizsgálat 12 hónapja alatt a cél laesió (TLR) ismételten szükségessé váló revaszkularizációja 73%-al, a cél-érszakasz (TVR) revaszkularizációja 62%-al csökkent. (Stone et al. 2004)

### **Költségek költség-hatékonyság**

A gyógyszerkibocsátó stenteknek az ára azonban 4-szer -5-ször magasabb, mint a más, nem gyógyszerkibocsátó stenteké, ezért a döntéshozók mindenütt a világon összevetik a gyógyszerkibocsátó stentek többlet-költségeit az általuk elérhető többlet-haszonnal.

A DES alkalmazásával jelentős számú nemkívánatos esemény - pl. revaszkularizáció, ismételt infarktus és más események, - kerülhetők el, amelyek eredményeképpen költség-megtakarítás jelentkezik. A konkrét költség és költség-hatékonysági adatok országonként eltérőek. Tarricone et al. (2004) vizsgálata alapján a DES terápia igen költség-hatékony, sőt megfelelő elterjedtség mellett Olaszországban nettó megtakarítás érhető el vele, amely betegenként 768€ és 1757€ közötti összeget jelent egy éves időtartamra vetítve. Mittmann, Brown (2005) elemzése szerint a finanszírozó nézőpontjából az ICER (növekményi költség-hatékonyság) értéke \$12.527 és \$27.687 között van elkerült cél-laesió revaszkularizációként (TLR). Weintraub (2004) szerint a DES terápia költség-hatékonysága igen kedvező, az „elkerült ismételt revaszkularizáció” növekményi (inkrementális) költség-hatékonysága \$1650, illetve az inkrementális költség-hatékonyság a költség / QALY esetén \$27540. Mindkét költség-hatékonysági arány kedvező, alatta van a szokásosan alkalmazott „finanszírozási küszöbnek”, így ennek alapján a felett országokban a költség-hatékonysági arány miatt a „rutin” finanszírozandó technológiák közé tartozik a DES terápia.

## Bevezetés

### A koronária megbetegedés jelentősége

A koronária megbetegedés - koronária szűkület és elzáródás - okozta szívizomsejt-elhalás a leggyakoribb oka az akut miokardiális infarktus kialakulásának. A miokardiális infarktus a halálozás leggyakoribb oka világszerte, azonban az incidencia arányok jelentős variabilitást mutatnak az egyes országok között. A betegek 15-70 %-a a tüneteket követő 1 órán belül meghal.<sup>1</sup> Előfordulása minden életkorban gyakoribb a férfiak esetén, a betegség incidenciája a kórral nő, illetve szegényebbek esetén gyakoribb, mint a jó anyagi körülmények között élők esetén. A fejlett országokban a miokardiális infarktus okozta halálozás az elmúlt 20 év során fokozatosan csökkenő tendenciát mutat. (Danchin et al. 2004) Ugyanakkor a cardiovascularis mortalitás a világ magasabb jövedelmű részén még mindig az összhálaózás több mint 40%-át teszi ki. A morbiditással kapcsolatos főbb epidemiológia adatok (hypertónia, diabétesz, infarktus, szélütés) nem csökkentek konzisztens és folyamatos módon sem Európában, sem pedig az Egyesült Államokban. Ennek egyik oka a népesség elöregedése, a másik pedig a fokozott cardiovascularis rizikó populáció szintű újratemelődése, ami egyenlő a hatékony prevenció hiányával.

A halálozás csökkenése ennek ellenére azért figyelhető meg, mert az akut kórképek kórházi ellátásának eredményessége jelentősen javult, természetesen folyamatos pluszköltségek árán.

A kérdést világszerte folyamatosan az érdeklődés homlokterében tartó statisztikai adatok Magyarországon különösen riasztóak: egyrészt az évente előforduló halálesetek fele cardiovascularis eredetű, másrészt a halálozás drámai növekedése ugyan megállni látszik, de a fejlett országokban már 20 éve érezhető csökkenés még nem kezdődött el.

## Koronária stentek

Annak ellenére, hogy jelentős előrelépések történtek a koszorúérszűkület perkután intervenciós kezelésében (PCI) vagyis tágításban és stentelésben (1. és második kép)- melyek számos betegnek (lásd 11. és 12. táblázat) jelentettek sokkal kisebb megterhelést koszorúér szűkületük ellátásában a CABG-műtéthez viszonyítva - továbbra is fennáll az újraszűkülés (restenosis) problémája mely rontja a klinikai kimenetet (outcome-ot). A restenosisok miatt végzett ismételt beavatkozások a betegek jelentős életminőség csökkenését okozzák, és nagymértékű többletkiadással járnak.

### 1. kép

#### TAXUS™ Express<sup>2</sup>™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent

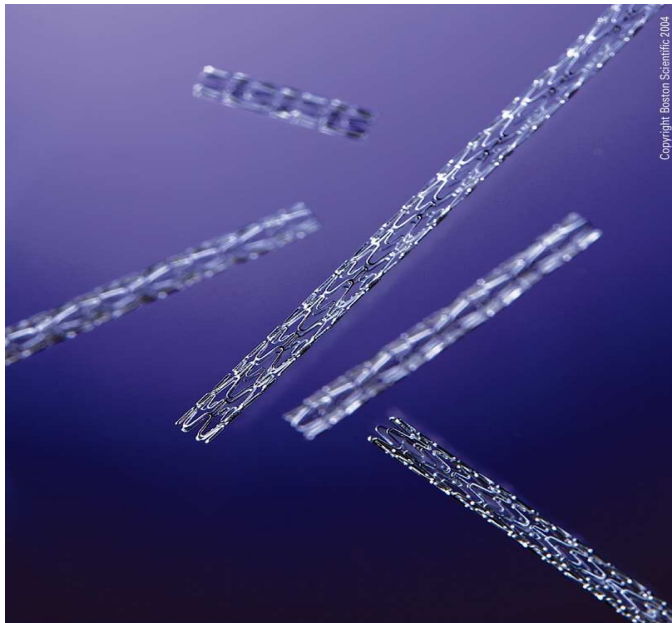


Ha kevesebb beteg kerül vissza ismételt katéteres keringés helyreállításra a felszabaduló kapacitás lehetővé teszi több beteg perkután koronária intervencióval (PCI) történő kezelését. Emellett további kiadás-csökkentésre és költség átcsoportosításra adna lehetőséget az is, ha a PCI-t választanák a mellkasmegnyitással járó szívműtét - a koszorúér by-pass - helyett mely sokkal megterhelőbb a beteg számára, hosszabb ideig tartó kórházi bentfekvést és munkaképesség kiesést, életminőség csökkenést, a finanszírozó számára pedig magasabb költségeket jelent figyelembe véve a beavatkozásért fizetett HBCS díjat, a rehabilitáció és gyógyszerköltségeket és a táppénzt.

A DES technológia (2. kép) lehetővé teszi, hogy a katéteres keringés-helyreállítás még több beteg számára legyen elérhető jelenlegi kapacitás viszonyok mellett, olyan költség átcsoportosítással melyet jelenleg a restenosisok kezelésére kell költeni. Amennyiben by-pass műtét helyett kerül sor a katéteres koszorúér tágításra és stent beültetésre úgy lehetővé válik, hogy a betegek kisebb megterheléssel, rövidebb kórházi bentfekvéssel, gyorsabban épüljenek fel és végezhesék korábbi tevékenységüket.

## 2. kép

### TAXUS™ Express<sup>2</sup>™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent



TAXUS™ Express<sup>2</sup>™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent

A gyógyszerkibocsátó stent felületére speciális polymer segítségével felvitt gyógyszer alacsony adagban, helyileg, ellenőrzötten fejt ki hatását. A gyógyszer gátolja az újraszükülést előidéző, az érfal felépítésben részt vevő símaizom sejtek túlburjánzását. A símaizomsejtek a stent jelenléte miatt kialakuló helyi gyulladós folyamat következtében kezdenek túlburjánzani az erre hajlamos páciensek koszorúereiben és ezáltal az esetek 15-25%-ában okoznak újabb elzáródást. A 35-40 napig ható gyógyszer helyileg fejt ki a hatását így a systemás (általános) hatás elhanyagolható, mellékhatások nincsenek (Az újraelzáródás esetek pontos számának a nyilvántartása sok esetben nehézségekbe ütközik, mivel a beteg a beavatozás után gyakran más orvost keres fel.

Az elmúlt évtizedekben a koronária stentek alkalmazásával igen nagymértékben csökkent az angiográfiás és a klinikai restenosisok száma a konvencionális ballon katéteres eljárásokhoz viszonyítva. Ezért, például az Egyesült Államokban a koronária beavatkozások 80%-ának során stenteket használnak. Azonban a koronária megbetegedések percutan beavatkozásai (stentek) után az esetek 20-30%-ában restenosis következik be, amelynek a klinikai és gazdasági következményei jelentősek. (Greenber és Cohen, 2002)

Ráadásul a koronária stentek használata is jelentős mellékhatásokkal terhelt, ilyen az 'in-stent restenosis', amely bekövetkezése gyakori, és amelynek a gyógykezelése igen nehéz.

Egészen a legutóbbi évekig nem állt rendelkezésre olyan gyógyszeres vagy orvostechikai eszközhöz kötött terápiás stratégia, amely megbízhatóan meggátolja a neointima proliferációt – az 'in-stent restenosis' elsődleges okát.

Jelenleg az 'antiproliferatív gyógyszerkibocsátó stentek' igen jó megoldást kínálnak a restenózis elsődleges prevenciójára. Ezek a magas koncentrációjú, biológiailag aktív hatóanyagok, közvetlenül az érlézió területén hatnak és drámai mértékben csökkentik a neointima proliferációt, ennek következtében pedig a bekövetkező restenosis miatt szükségessé váló revaszkularizációt.

A restenosisok elkerülését vagy csak későbbre tolódását további hosszútávú klinikai vizsgálatok eredményei alapján látja tisztázhatónak, humán és állat kísérletek adatai alapján, Bhatia (2004), míg 12 hónapon belül egyértelmű ezen események előfordulásának csökkenése. Egyes állatkísérletes modellekből hasonló 2-3 éves humán eredmények várhatók<sup>2</sup>.

A revaszkularizációs eljárások közül a CABG és a stentelés alkalmazhatóságát vizsgálta de Feyter (2002) stabil és instabil anginás betegek körében. 775 stabil és 450 instabil anginás beteg adatai alapján nincs különbség az anginák típusa alapján a várható MACCE-ben 1 éven belül, valamint egyező a szükséges revaszkularizáció aránya az angina két csoportjában CABG és stent esetén is<sup>3</sup>.

Az off-pump bypass műtét és a hagyományos stentek eredményességét és költség-hatékonyágát elemezte Eefting (2003) 280 beteg bevonásával, randomizált kontrollált vizsgálatban, ahol stroke, MI, revaszkularizáció, angina, kórházi tartózkodás és életminőség végpontokat figyeltek. Az 1 éves eredmények a stentek előtérbe kerülését eredményezték, amelyek a hasonló kardiális kimenetelnek, az életminőséggel korrigált életév-nyereségnek (QALY nyereség) és az alacsonyabb összköltségnek volt köszönhető<sup>4</sup>.

A koronária stentek alkalmazásakor előforduló nem kívánatos események (MACE, MACCE) előfordulása is hangsúlyos kutatási terület, hiszen ezek jelentkezése további, igen költséges terheket ró betegre, finanszírozóra, közösségre egyaránt. Legrand (2004) 3 éves eredményei, 1205 betegen nem mutattak különbséget a CABG és a hagyományos stent csoport tagjainak stroke és miokardiális infarktus elkerülési gyakoriságában, valamint a stent költség-hatékonyági rátája is megerősíti a PCI szerepének fontosságát a koronária revaszkularizációban<sup>5</sup>.

A paclitaxel és sirolimus kibocsátó stentek klinikai eredményeit és költség vonzataikat vizsgálta Lemos (2003), elsősorban, az elérhető randomizált vizsgálatok alapján, rövid áttekintésében megállapítja, hogy igen kedvező a költség-hatékonyági profiljuk, ami a DES-ek jelentős ismételt revaszkularizációt csökkentő tulajdonságának, valamint a kedvező MACE-nek eredménye. A beavatkozás napi gyakorlatban való elterjedésének gátjaként a növekményi költségek finanszírozásának, támogatásának korlátozottságában látja a szerző<sup>6</sup>.

## **Tudományos bizonyítékok**

Vizsgálataink, más HTA jelentésekkel teljes egyezésben – azt mutatják, hogy **a gyógyszerkibocsátó stent beültetés igen hatásos terápia**, amely jól azonosítható elsődleges vagy primer végpontban (outcome) – restenosis / revaszkularizáció – képes drámai javulást előidézni. A Taxus IV. vizsgálat eredményei például azt mutatják, hogy a vizsgálat 12 hónapja alatt a cél laesió (TLR) revaszkularizáció 73%-al, a cél-ér (TVR) revaszkularizáció 62%-al csökkent. (Stone et al. 2004)

Az eddigi RCT vizsgálatok – ezek közül a 14 'alap' RCT-t vizsgáltuk behatóan, 2005 január végéig Babapulle (2004) meta-analízise szerint 5103. főre terjedtek ki szerte a világon.



## Költségek

Ezeknek a gyógyszerkibocsátó stenteknek az ára azonban 4-szer -5-ször magasabb, mint a más, nem gyógyszerkibocsátó stenteké, ezért a döntéshozók mindenütt a világon - technologiaelemzés által szolgáltatott eredmények alapján – összevetik a gyógyszerkibocsátó stentek többlet-költségeit az általuk elérhető többlet-haszonnal.

## DES célpopuláció

A DES terápiával elérhető eredmények és a költségek is függenek az egyes beteg-alcsoportok rizikó profiljától, legnagyobb mértékben a károsodott lézió hosszától, az ér átmérőjétől és attól, hogy a beteg diabetes megbetegedésben szenved-e vagy sem.

A DES célcsoportok arányát a koronária megbetegedésben szenvedők 20-40%-ára teszik a fejlett országokban.

Hazánkban az elmúlt években a stentek és a DES-ek használata emelkedő tendenciát mutat, a DES aránya azonban a hagyományos stentekhez viszonyítva alacsony. (1. táblázat)

### 1. táblázat

#### Stent – DES esetszámok Magyarországon 2002-2004

Évszám	Stent (esetszám)	DES (esetszám)	DES/Stent
2002	6.068	64	1,05%
2003	9.606	313	3,25%
2004	14.231	779	5,47%

Forrás: <http://www.kardio.hu/tudomany70.html> (2005.02.25)

A szakmai vélemények szerint hazánkban évente 15-20 ezer db. stent, melyből legalább egyharmadnyi gyógyszerkibocsátó alkalmazása indokolt (szóbeli közlés: dr. Horváth Iván, Magyar Kardiológusok Társasága, Intervenciós Kardiológia Munkacsoport elnöke, 2004)

### **Költség-hatékonyság**

A DES alkalmazása – erős tudományos bizonyítékokkal alátámasztva – drámai mértékben csökkenti a restenosis / revaszkularizáció arányát – amely az adott betegcsoporttól (érátmérő és hossz) és alkalmazott vizsgálati módszertől függően akár 70%-90%-os is lehet. (Lemos et al. 2003; Greenberg et al. 2004).

A szakirodalom szerint a haszon több területen jelentkezik:

#### a.) Költség-megtakarítás

- restenosis/revaszkularizáció elkerülése miatti költség-megtakarítás (direkt egészségügyi költség), amelynek főbb lépését mutatja az 4. ábra. Kong et al. (2004) Arról számolt be, hogy a DES tömeges bevezetését (a stent beavatkozások 85% történik gyógyszerkibocsátó stentekkel) követő 1 éven belül a revaszkularizáció 60,4%-al csökkent. Greenberg (2004) modellje szerint, a „betanulási fázis után” ez az arány el fogja érni a 90%-ot.

- a gyorsabb gyógyulás miatt kevesebb a kieső munkaidő az aktív korú lakosság esetén (indirekt költség – productivity loss) illetve csökken a más személy segítségére való rászorulás (informal care cost és time cost).

A DES alkalmazásának legfőbb gátját a stentek magas ára jelenti. Kiderült azonban, hogy a szükséges reintervenciók számának csökkenésével, amely az in-stent restenosis gátlásának következménye, a költségek jelentősen csökkennek és csak kis mértékben – egy hollandiai vizsgálat szerint 54€ -val – haladják meg a nem gyógyszerkibocsátó stentek költségeit. (Piróth, 2004)

b) Az életminőség mérésének jelentősége a DES terápia kapcsán

A terápia eredményességének megítélése a beteg által megélt, szubjektív észleléseket is magába foglaló hatások vizsgálatával lehet csak teljes. Ezért a különböző terápiák közötti választásnál a biológiai paraméterek várható változásán kívül a beteg életminőségére gyakorolt hatásokat is figyelembe kell vennünk. (Greenberg, et al. 2004) Az életminőség mérése meghatározó jelentőségű a finanszírozási döntések (költség/QALY) során is (QALY Quality Adjusted Life Years - Életminőséggel korrigált életévnyereség).

Az eddig elmondottak szerint a DES terápia alkalmazása csökkenti a koronária restenosiszt és így a revaszkularizációk legnagyobb része elkerülhetővé válik. Ennek megfelelően az egyik leglogikusabb betegség-specifikus költség-hatékonysági mérce a „**költség / elkerült ismételt revaszkularizáció**”. Greenberg és Cohen (2002) szerint a gyógyszerkibocsátó stentek alkalmazásával 90%-al csökkenthető a klinikai restenosis. Ennek eredményeképpen – különösen a diabetesben szenvedő betegek esetén – a DES terápia eredményeképpen költség-megtakarítás érhető el.

Tarricone et al. (2004) vizsgálata alapján a DES terápia igen költség-hatékony, sőt megfelelő elterjedtség mellett Olaszországban nettó megtakarítás érhető el vele (hagyományos stentekkel összehasonlítva, amelyek ára kb. 1/5-e a gyógyszerkibocsátó stenteknek), amely megtakarítás DES esetén – attól függően hogy a beteg diabetesben nem szenved illetve van ilyen betegsége 768€ és 1757€ között van.

Mittmann, Brown (2005) elemzése szerint Ontarióban (Kanada) a finanszírozó nézőpontjából az ICER (növekményi költség-hatékonyság) a paclitaxel stent esetén \$25.202-tól \$27.687-ig terjed elkerült TLR-enként. Sirolimus stent esetén pedig, a kórházi szemszögből az ICER \$12.527-től \$16.600-ig terjed elkerült TLR-enként. (Az adatok óvatosan kezelendők, mivel a 2 fajta DES-t közvetlenül nem hasonlították össze és a komparátor hagyományos stentek különböztek a paclitaxel és a sirolimus esetén.)

A tartományi egészségügyi minisztérium perspektívájából mindez \$11.133 és \$15.192 közt volt.

Weintraub (2004) a DES terápia költség-hatékonyságát két mutatóval is mérte, az egyik a „költség / elkerült ismételt revaszkularizáció” a másik pedig a költség / QALY költség-hasznossági mutató volt. Számításai szerint az „elkerült ismételt revaszkularizáció” növekményi (inkrementális) költség-hatékonysága \$1650 volt, illetve az inkrementális költség-hatékonyság a költség / QALY esetén \$27.540 volt. Mind két költség-hatékonysági arány kedvező, alatta van a szokásosan alkalmazott „finanszírozási küszöbnek”, így ennek alapján a fejlett országokban a költség-hatékonysági arány miatt a „rutin” finanszírozandó technológiák közé tartozik a DES terápia.

# 1. A szívkoszorúér betegségek epidemiológiája és ellátásuk hazánkban

## A fejezetben használt rövidítések

### Intézmények

SOTE	– Semmelweis Orvostudományi Egyetem (jelenlegi neve: Semmelweis Egyetem)
SE	– Semmelweis Egyetem (korábban: Semmelweis Orvostudományi Egyetem)
DEOEC	– Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum (korábban: Debreceni Orvostudományi Egyetem)
POTE	- Pécsi Orvostudományi Egyetem
SZAOTE	– Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem (korábban: Szegedi Orvostudományi Egyetem)
SZOTE	- Szegedi Orvostudományi Egyetem
OGYK	- Országos Gyógyintézeti Központ
BIK	– Budai Irgalmas Kórház
GOKI	- Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet,
ZALA	- Zala Megyei Kórház

## **1.1 Koronária megbetegedés / Ischaemiás szívbetegség (I20-I25) jelentősége; rövid összefoglalás**

A Framingham Heart Study adatai alapján a koronária megbetegedés egész életre vonatkozó bekövetkezési rizikója a 40 éves férfiak esetén 48,6%-nak adódott (95% CI 45,8-51,3%), a nők esetén ez az érték 31,7% volt (31,2-38,7%) Lloyd-Jones, Larson, Beiser és mtsai. (1999) 70 éves korban a további élettartamra eső rizikó férfiak esetén 34,9% (31,2-38,7) míg a nők esetén 24,2% (21,4-27,0) értéknek adódott. Ez azt jelenti, hogy 40 éves kora után minden második férfi és minden harmadik nő esetén alakul ki koronária megbetegedés. Az „élettartam rizikó” a népegészségügy egyik nagyon jól használható mutatója, például ez a szám az emlőrák esetén 12,6% (egy a nyolchoz az esély). A Framingham Study eredményi korlátozottan általánosíthatóak.

## **1.2 A koronária megbetegedés definíciója és prevalenciája**

**Definíció** Ischaemiás szívbetegség BNO I20-I25: BNO I20 Angina pectoris; BNO I21 Heveny szívizomelhalás; BNO I22 Ismétlődő szívizomelhalás, BNO I23 Heveny szívizomelhalást követő bizonyos egyidejű szövődmények; BNO I24 Egyéb heveny ischaemiás szívbetegségek; BNO I25 Idült ischaemiás szívbetegség

## **1.3 Prevalencia**

A koronária megbetegedés minden országban fontos népegészségügyi probléma, az alábbiakban célszerű röviden áttekinteni a megbetegedés hazai prevalenciáját.

### **1.3.1 A koronária megbetegedés morbiditása és mortalitása Magyarországon**

Hazánkban a szívkoszorúér-betegségek (I20-I25, X. nemzetközi haláloki névjegyzék alapján) előfordulása évtizedek óta folyamatosan emelkedik, melyek már a vezető halálökként számon tartott szív-érrendszeri betegségeken belül is egyre nagyobb részt jelentenek. A 100 ezer

lakosra jutó halálozás férfiak körében 2003-ban meghaladta a 309-et. 2002-ben a 19 éven felüliek között a betegség 302,5 ezer férfit és 387 ezer nőt érintett, akik közül az aktív kereső korba (25-64 év) mintegy 280 ezren tartoztak. A betegek ellátásába az ellátási szintek mindegyike bekapcsolódik, a járóbeteg ambulanciáktól kezdve az aktív-, krónikus kórházi ápolás, rehabilitáció és természetesen a sürgősségi ellátás is. (2. táblázat)

## 2. táblázat

### Halálozás halálokok szerint; a X. Nemzetközi haláloki rövidített névjegyzék alapján, 1948-2003

Haláloki csoport	1948	1960	1970	1980	1990	1999	2003
Ischemiás szívbetegség	1.208	6.919	23.534	28.191	31.442	31.489	31.477

*Forrás: KSH Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, Budapest, 1999 és 2004.*

### 1.3.2 A koronária megbetegedés prevalenciája az alapellátás területén a KSH adatai alapján

A háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett 19 éves és idősebb férfiak és nők koronária megbetegedésének a viszonyait a 3. számú táblázat tünteti fel.

## 3. táblázat

### Háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett 19 éves és idősebb férfiak és nők betegségei, 1999 és 2003; koronária megbetegedés (I20-I25)

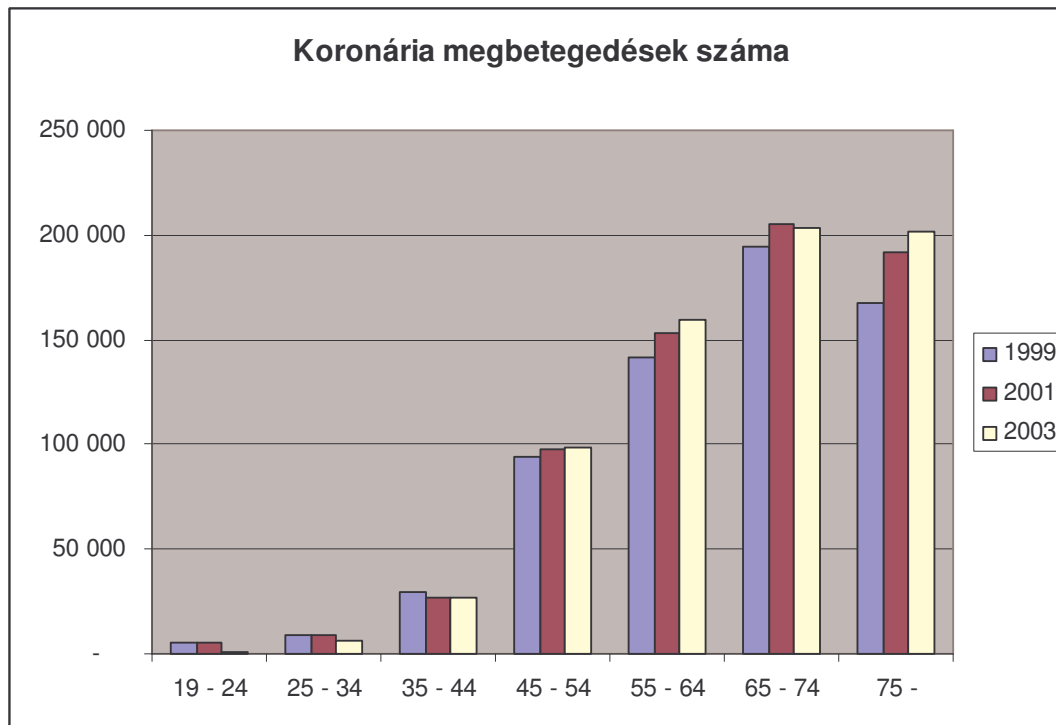
	1999			2001			2003		
	Férfiak	Nők	Összesen	Férfiak	Nők	Összesen	Férfiak	Nők	Összesen
19 - 24	413	4.859	5.272	402	4.688	5.090	354	765	1.119
25 - 34	2.601	6.480	9.081	2.517	6.733	9.250	2.321	3.610	5.931
35 - 44	14.660	14.629	29.289	13.297	13.859	27.156	12.215	14.629	26.844
45 - 54	46.773	47.465	94.238	48.572	49.507	98.079	48.009	50.311	98.320
55 - 64	67.686	73.488	141.174	73.577	79.430	153.007	76.216	83.190	159.406
65 - 74	86.934	107.095	194.029	90.737	114.525	205.262	90.495	112.813	203.308
75 -	66.768	100.791	167.559	73.397	118.305	191.702	77.214	124.136	201.350
$\Sigma$	285.835	354.807	640.642	302.499	387.047	689.546	306.824	389.454	696.278

*Forrás: KSH, Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, Budapest 2004.*



## 1. ábra

Háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett 19 éves és idősebb férfiak és nők betegségei, 1999 és 2003; koronária megbetegedés (I20-I25)



Forrás: KSH, Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, Budapest 2004

### 1.3.3 A koronária megbetegedés prevalenciája a kórházi ellátás területén a Gyógyinfok adatai alapján

A „koronária megbetegedés (I20-I25)” diagnózissal (összes beteg, akiknél a keresett BNO ápolási fődiagnózisként, szövődményként vagy kísérőbetegségként akárhol előfordult) kórházban ápolott betegek száma 1999-ben 258.357 (kórházi halálozás: 29.676) fő, míg 2000-ben 262.516 (kórházi halálozás 30.381) fő volt (a 3. számú táblázatban csak a 2000 év adatai kerültek feltüntetésre). A vizsgált 24 hónap alatt 448.996 (kórházi halálozás 62.033) beteg került felvételre (különböző személy, nem pedig kórházi eset) akiknél a koronária megbetegedés (I20-I25) ápolási fődiagnózisként, szövődményként vagy kísérőbetegségként előfordult.

Ha feltételezzük azt, hogy 24 hónap alatt a „koronária megbetegedés (BNO I20-I25)” szenvedők legalább egyszer (bármilyen ok miatt) kórházi felvételre kerülnek, akkor a „koronária megbetegedés (BNO I20-I25)” szenvedők száma hazánkban 448.996 főre tehető, akik közül két évente 62.033 haláloznak el a kórházi kezelés során.

A 4. számú táblázat második sorában felül a kórházi morbiditás, alatta a kórházi mortalitás került feltüntetésre.

#### 4. táblázat

##### Kórházi morbiditás, koronária megbetegedés (I20-I25); 2000

Betegek és esetek	19-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-x	Összes
Összesen betegek száma (&) (#)	136	985	7.655	32.060	47.038	84.409	90.136	262.516
Kórházi morbiditás	40	29	192	1.003	3.073	8.690	17.383	30.381
Összesen esetek száma (@) (##)	95	691	4.768	16.913	20.106	20.106	21.300	91.870

Forrás: Gyógyinfok

(&) azon betegek száma, akik kórházba kerültek és a koronária megbetegedés (I20-I25) akár ápolási fődiagnózisként, akár kísérőbetegségként akár szövődményként meg volt említve (betegek száma, nem pedig esetek száma).

(@) azon esetek száma, ahol az ápolási fődiagnózisban szerepelt a koronária megbetegedés (I20-I25).

(#) Az 1-18 évesek közül koronária megbetegedés (I20-I25) fődiagnózis miatt 67 beteg került kórházi gyógykezelésre, közülük 5 beteg halt meg a kórházi bentfekvés során.

(##) Az 1-18 évesek közül koronária megbetegedés (I20-I25) fődiagnózis miatt 30 esetben került sor kórházi gyógykezelésre.

### 1.3.4 A koronária betegségek: kórházi esetek száma és költségek; 2000

A 5. számú táblázat azokat a kórházi eseteket mutatja, amikor a beteg felvételére a „koronária megbetegedés (BNO I20-I25)” miatt került sor. Ebben az esetben a kórházi esetek szerepelnek, azaz egy beteg többször is felvételre kerülhetett 1999-2000-ben BNO I20-I25 fődiagnózissal. Ebben az esetben az volt a cél, hogy megtudjuk, hogy az OEP egy átlagos BNO I20-I25 fődiagnózis miatti kórházi kezelésért mennyit számol el a kórházak felé.

Ez az összeg 138.951Ft, az hogy az OEP által kifizetett összegnek mi a viszonya a tényleges költséghez ismeretlen.

#### 5. táblázat

**Azon kórházi esetek száma, ahol a BNO (I20-I25) kód fődiagnózisként szerepelt, 2000-es és 2005-ös Ft/súlyszám alapján**

	Esetek száma	Aktív kórházi napok száma	Súlyszám	Súlyszám és Ft. / fődiagnózis eset	Aktív kórházi napok száma / fődiagnózis eset
2000	91.878	854.273	157.611,64	1,71544 138.951 Ft	9,29
2005 (becsült adatok)	91.878	854.273	157.611,64	1,71544 226.438 Ft	9,29

*Forrás: Gyógyinfok.*

### 1.3.5 A koronária betegségek (I20-I25): halálozás hazánkban a KSH adatai alapján

A koronária megbetegedések következtében bekövetkezett halálozás nem és korszertinti megoszlása az 6. számú táblázaton, míg a diagnózisok szerinti megoszlása a 6. számú táblázaton került feltüntetésre.

#### 6. táblázat

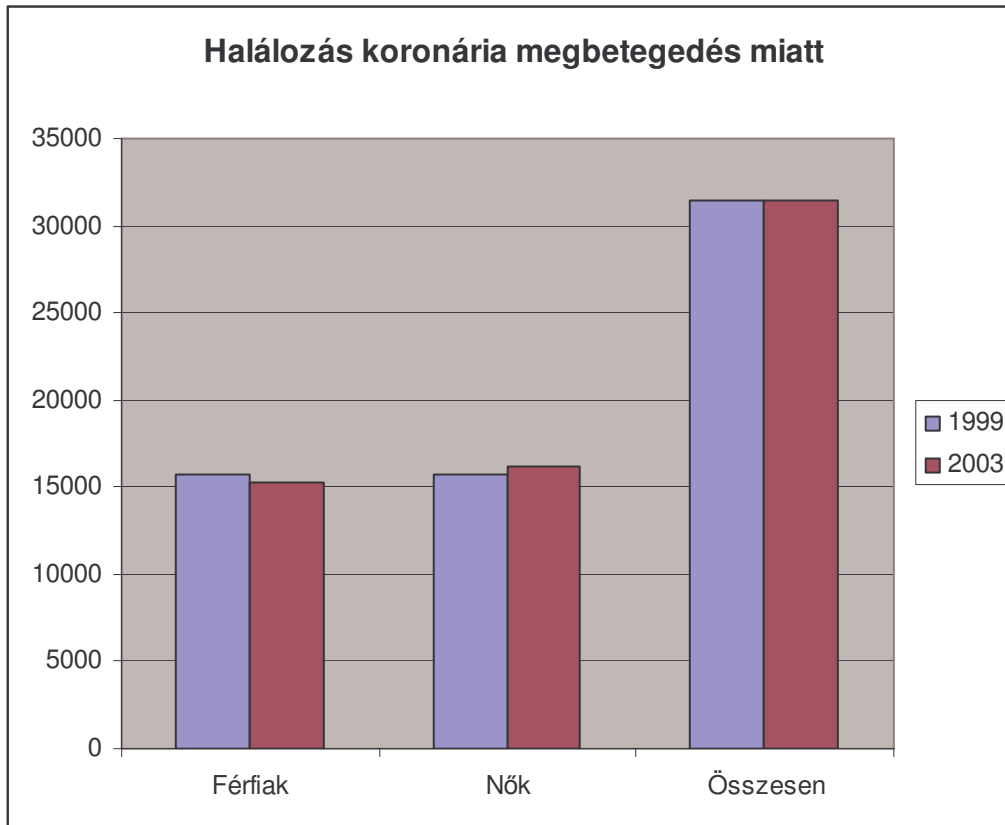
**Halálozás koronária megbetegedés (I20-I25) következtében, 1999 és 2003; összes népesség**

	<b>Férfiak</b>	<b>Nők</b>	<b>Összesen</b>	<b>Férfiak</b>	<b>Nők</b>	<b>Összesen</b>
<b>I20-I25</b>	<b>1999</b>			<b>2003</b>		
- 35	70	14	84	40	12	52
35 - 44	537	156	693	329	82	411
45 - 54	1.607	404	2011	1.391	384	1.775
55 - 64	2.680	1.044	3724	2.469	931	3.400
65 - 74	4.590	3.447	8.053	4.108	2.887	6.995
75 - 84	6.276	10.664	16.940	6.891	11.923	18.814
<b>Összes</b>	15.760	15.729	31.489	15.228	16.219	31.447

*Forrás: KSH, Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, Budapest, 2004*

## 2. ábra

Halálozás koronária megbetegedés (I20-I25) következtében, 1999 és 2003; összes népesség



Forrás: KSH, Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, Budapest, 2004

Ebből heveny szívizom elhalás – férfiak: 19; 198; 743; 1.260; 1.700; 1.867, összesen: 5.787

Nők: 7; 43; 205; 462; 1.141; 2.515, összesen: 4.373.

Forrás: A meghalt férfiak és nők halálokok és korcsoportok szerint, a X. Nemzetközi Halálóki Közbiülső Névjegyzék alapján, Demográfiai Évkönyv, Központi Statisztikai Hivatal, Budapest 2000 és 2004

## 1.4 A betegek ellátása hazánkban

A felnőtt ischemiás szívbetegek invazív ellátása Magyarországon jelenleg 10 centrumban (2001-ben 7) történik: az egyetemi centrumok (SOTE, DEOEC, POTE, SZ(A)OTE) mellett Balatonfüreden, Zalaegerszegen és Miskolcon illetve Budapesten 4 helyen (Bajcsy-Zsilinszky Kórház, BIK, GOKI, OGYK).

## 7. táblázat

**Szívkatéteres vizsgálatok és koszorúér-intervenciók száma hazánkban típusonként, 1999-2003**

Év	Szívkatéteres vizsgálatok típusa		
	Koronarográfia	PCI – betegszám	Stent- betegszám
1999	9.423	1.929	1.079
2000	16.677	2.538	1.996
2001	20.371	5.289	4.342
2002	23.890	7.239	6.068
2003	29.927	10.591	9.606

*Forrás: KSH, Egészségügyi Statisztikai Évkönyv 2004.*

2003-ban a szívsebészeti centrumok 7.268 műtétet hajtottak végre, a figyelembe vett műtétípusok: billentyű, congenitális vitiumok, CABG (ISZB motorral, motor nélkül, billentyű ISZB-vel) és egyéb, melyből 2.156 volt ISZB motorral, 1.753 motor nélkül, 670 billentyű ISZB-vel diagnózisú.

## 8. táblázat

### Szívsebészet adatai 2003

	<b>ISZB ECC-vel</b>	<b>Bill+ ISZB</b>	<b>Motor nélküli coronária</b>	<b>CABG*</b>	<b>Congenitalis vitiumok</b>	<b>Billentyű</b>	<b>Egyéb</b>	<b>Összes</b>
2001	2.915	613	995	4523	806	1.246	182	6.757
2002	2.552	686	1.520	4758	702	1.288	185	6.933
2003	2.156	670	1.753	4579	729	1.288	672	7.268

\*: „Iszb ECC-vel”, „Bill.+ISZB” és „Motor nélküli coronária” együtt.

Forrás: <http://www.kardio.hu/tudomany70.html> (2005.02.25)

Százalékosan kifejezve a magyar ellátás fejlődését a benyomás lehet impozáns, de ez még csak a kiindulási, kezdeti alacsony esetszámnak az eredménye. 2002 legnagyobb előrelépésének az invazív kardiológia és a perkután katéter terápiai eljárások nagyütemű emelkedését tartják egyes források (GOKI 2003), amihez hozzájárult a BIK centrum beindulása és a többi centrum kapacitásának magasabb kihasználása valamint az akut ST-elevációval járó miokardiális infarktus primer angioplasztikájának előtérbe kerülése, újabb őrzött coronária ágyak beállítása.

## 9. táblázat

### Szívkatéteres beavatkozások alakulása

	1999	2000	2001	2002	2003	2004 <sup>1</sup>
<b>Koronarográfia</b>	9.423	16.677	20.371	23.890	29.927	32.010
<b>PCI beteg szám</b>	1.969	3.036	5.289	7.239	10.591	12. 448
<b>STENT beteg szám</b>	1.134	2.135	4.342	6.068	9.606	14.231 <sup>2</sup>
<b>CABG beteg szám</b>	3.450	4.806	5.518	6.278	6.332	Nincs adat
<b>ISZB ECC-vel</b>	Nincs adat	Nincs adat	2.915	2.552	2.156	Nincs adat
<b>Bill+ ISZB</b>	Nincs adat	Nincs adat	613	686	670	Nincs adat
<b>Motor nélküli coronária</b>	Nincs adat	Nincs adat	995	1.520	1.753	Nincs adat

<sup>1</sup> Szóbeli közlés alapján becsült érték

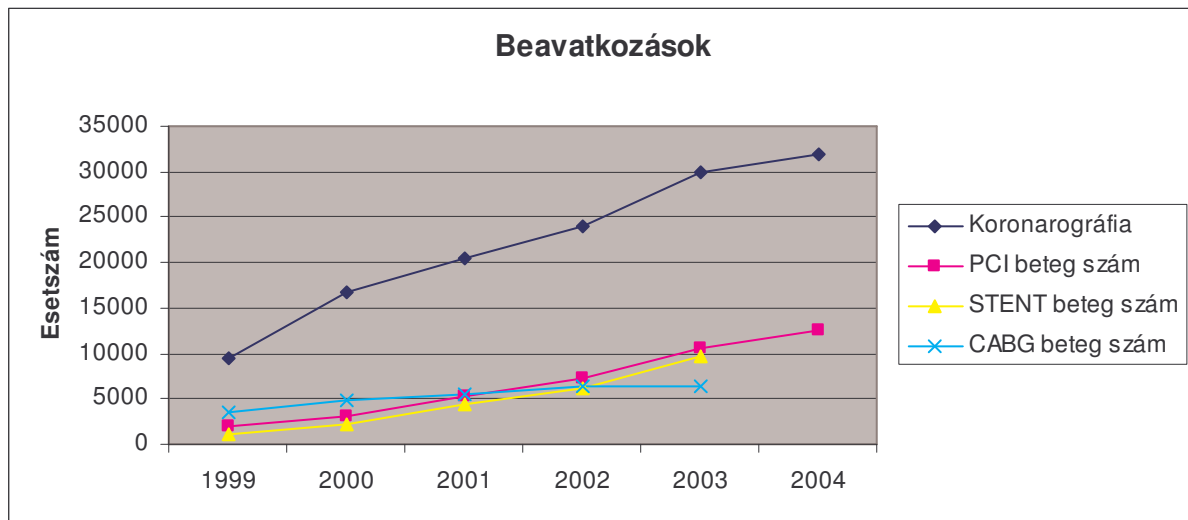
<sup>2</sup>: stent darabszám, nem betegszám

Forrás: <http://www.kardio.hu/tudomany70.html> (2005.02.25)



### 3. ábra

#### Szívkatéteres beavatkozások alakulása



A 2004-es adat szóbeli közlés alapján becsült érték

Forrás: <http://www.kardio.hu/tudomany70.html> (2005.02.25)

Ugyanakkor napjainkban már nem elégséges ezen adatok összesített megfigyelése, hiszen már teljesen más eredményességet mutatnak fel a stentek továbbfejlesztett formáival, melyek akár gyógyszerbevonattal rendelkeznek, de a több éren, több stent egyszeri beültetése is rutin feladatnak számít. Magyarországon még igen ritka a gyógyszer-kibocsátó stentek (DES – drug-eluting stent) alkalmazása, akár a hagyományos stentekhez képest is, bár ennek használatát csak a beültetett eszköz elérhetősége korlátozza, hiszen egyébként a hagyományossal megegyező beavatkozást igényel. Az adatbázisok 2002 óta közlik a DES-ek számát, arányát, míg korábban csak a stent kategória szerepelt összefoglalóan. A stent esetszámokat a 10. táblázat mutatja.

## 10. táblázat

### Stent – DES esetszámok Magyarországon 2002-2004

Év	Stent (esetszám)	DES (esetszám)	DES/Stent
2002	6.068	64	1,05%
2003	9.606	313	3,25%
2004	14.231	779	5,47%

Forrás: <http://www.kardio.hu/tudomany70.html> (2005.02.25)

Az iszkémiás szívbetegség kezelésének egyes technológiái, melyek közül az elsőt 1958-ban már alkalmazták, jelentős eltéréseket mutatnak egymáshoz képest is a beavatkozást illetően, kivétel a hagyományos stent és DES beültetés, melyek csak a beültetett eszközben különböznek. Azonban ennél sokkal lényegesebbek az eltérések a beavatkozások kimenetelét, a mellékhatások előfordulásának tekintetében, melyek jelentősen módosíthatják a választott eljárás eredményességét, hiszen esetlegesen egy újabb, akár jóval költségesebb beavatkozást indikálhatnak.

## 11. táblázat

### Az egyes szívkatéterezési centrumok gyógyszer-kibocsátó stent felhasználása 2002-2004

Év	B. füred	Bajcsy	BIK	DEOEC	GOKI	OGYK	POTE	SOTE	SZOTE	ZALA	Összes
2002	0	2	0	5	0	4	27	2	5	19	64
2003	5	7	26	9	3	6	86	62	37	72	313
2004	15	28	18	61	79	52	114	216	94	102	779

Forrás: <http://www.kardio.hu/tudomany70.html> (2005.02.25)

Kardiális események, amelyek koronária kezelés következményeként alakultak ki kerültek feltüntetésre a 12. táblázatban.

## 12. táblázat

### Szívkatéteres diagnosztika és terápia 2003. évi adatai

Beavatkozás	B. füred	Bajcsy	BIK	DEOEC	GOKI	OGYK	POTE	SOTE	SZOTE	ZALA	Összes (db)
MACE-s beavatkozás	0%	8%	6%	20%	7%	8%	24%	4%	17%	6%	229
összes MACE	0%	13%	5%	4%	9%	11%	26%	7%	19%	6%	273
akut re-PCI	0%	12%	0%	0%	16%	16%	8%	11%	32%	5%	75
akut CABG	0%	15%	0%	59%	7%	0%	0%	0%	11%	7%	27
akut MI	0%	11%	3%	20%	5%	4%	37%	7%	12%	2%	153
fatális kimenettel	0%	11%	2%	30%	4%	26%	17%	4%	4%	2%	47
nagy vérzés	0%	2%	15%	21%	11%	4%	19%	4%	13%	11%	47

Forrás: *Card. Hung.* 2003; 33: 93.

### **13. táblázat**

#### **Szívkatéteres beavatkozások és katéter terápia eljárások 2004-ben**

<b>Szívkatéteres beavatkozások és katéter terápiás eljárások 2004-ben extrapolálva</b>											
<b>Szívkatéterezési centrum: 2004</b>	<b>B. füred</b>	<b>Bajcsy</b>	<b>DEOEC</b>	<b>GOKI</b>	<b>OGYK</b>	<b>POTE</b>	<b>SOTE</b>	<b>SZOTE</b>	<b>BIK</b>	<b>ZALA</b>	<b>Összes</b>
<b>az ellátott populáció nagysága (ezer)</b>	400	600	2297	2200	2000	1500	1100	1400	60	1000	10187
diagnosztikus centrum 1=igen 2=nem	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
intervenciós centrum 1=igen 2=nem	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
katéteres műtők száma	1	1	2	2	1	2	2	1(+1) *	1	1	14
katéterező orvosok száma	4	5	10	18	5	5	7	11	4	5	74
<b>KORONÁRIA interveniáló orvosok:</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>41</b>
<b>Koronarográfiák száma (esetszám):</b>	1553	2288	5019	3014	3323	3876	4372	4517	1770	2278	32010
<b>PCI (esetszám)</b>	403	926	1796	1239	1393	1526	1963	1557	670	975	12448
<b>PCI akut infarctusban</b>	108	279	296	260	415	463	639	617	230	237	3544
<b>stent (db)</b>	498	1060	1938	1486	1709	1979	2185	1691	778	907	14231
- stent gyógyszerbevonattal	15	28	61	79	52	114	216	94	18	102	779

\*: 2004. július 1-től 2 műtő.

Forrás: adatgyűjtés az egyes centrumoktól telefonon, nem publikált, tájékoztató jellegű adatok

## 1.5. Finanszírozás

A Gyógyító- Megelőző Ellátási kassa a szívkatéterezési ellátások során a 14. táblázatban látható diagnosztikai, stentes, stent nélküli beavatkozásokat finanszírozza az egyes súlyszámok alapján.

### 14. táblázat

#### Keringési betegségek finanszírozása

** Főcsoport: 05	Keringésrendszeri betegségek		Alsó határ nap	Felső Határ- nap	Nor- matív nap	Súly- szám
05P 1800	Diagnosztikus katéterezés		1	3	2	0,98422
05P 183C	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezeléssel (egy vagy több stenttel)		4	30	9	5,88644
05P 183D	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezeléssel, stent nélkül		4	30	9	3,58661
05P 183E	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)		1	3	2	5,22437
05P 183F	Percutan cardiovascularis műtétek továbbkezelés nélkül, stent nélkül		1	3	2	2,94422
05P 186C	Diagnosztikus katéterezés percutan cardiovascularis műtétekkel, továbbkezeléssel (egy vagy több stenttel)		4	30	9	7,12199
05P 186D	Diagnosztikus katéterezés percutan cardiovascularis műtétekkel, továbbkezeléssel, stent nélkül		4	30	9	4,85516
05P 186E	Diagnosztikus katéterezés percutan cardiovascularis műtétekkel, továbbkezelés nélkül (egy vagy több stenttel)		1	3	2	5,93228
05P 186F	Diagnosztikus katéterezés percutan cardiovascularis műtétekkel, továbbkezelés nélkül, stent nélkül		1	3	2	3,65226
05P 2081	AMI PTCA-val (egy vagy több stenttel)		4	40	13	7,14697
05P 2082	AMI PTCA-val, stent nélkül		4	40	14	4,84391

Forrás: [http://www.gyogyinfok.hu/hbcs50/jellemzok/HBCS50\\_MUTETSULY.xls](http://www.gyogyinfok.hu/hbcs50/jellemzok/HBCS50_MUTETSULY.xls)

Pirossal a gyakrabban használt kódok

## **2. A hagyományos (nem gyógyszerkibocsátó) és gyógyszerkibocsátó stentek összehasonlítása a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján**

### **Az eredmények rövid összefoglalása – szakirodalom 2005. április 30.-ig**

Simonton et al. (2005)<sup>7</sup> gyógyszerkibocsátó stentek (DES) alkalmazását és eredményeit áttekintő összefoglalójában megállapítja, hogy a DES szemben a hagyományos (BMS) stentek alkalmazásával drámai mértékű resztenózis csökkenés érhető el mind a kis, mind a nagy kardiovaszkuláris rizikójú populáció esetén. Emellett a legújabb kutatások a DES esetén a halálozási rizikó csökkenésének lehetőségét is felvetik. A DES terápia, a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokkal alátámasztott hatásossága és a napi rutin körülmények között mutatott eredményessége és költség-hatékonysága miatt napjainkra standard terápiává vált szerte a világon. Habár több gyártó is a piacon van DES készítményeivel – és az új DES termékek, és gyártók száma egyre bővül – közvetlen, direkt – 'face to face' klinikai vizsgálat publikálására a jelen tanulmány írásáig (2005. április 30.) nem került sor.<sup>89</sup> Emerson et al. (2005)<sup>10</sup> legújabban publikált tanulmánya is, amely a Sirolimus és a Taxus DES stenteket hasonlítja össze, DES (Sirolimus és Taxus) valamint a hagyományos stentek (BMS) összehasonlító vizsgálatait (randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok és regiszterek) alapján készít. Mivel az összehasonlításra használt BMS típusa valamint a vizsgálati terv (study design) a Sirolimus és Taxus vizsgálatok esetén különböző volt, az összehasonlítás jelentős módszertani nehézségekbe ütközik. A jelenleg (2005. április 30.) hozzáférhető, publikált tanulmányok alapján a különböző DES termékek hatásossága és költség-hatékonysága között megalapozottan különbséget tenni nem lehet. Ebben a helyzetben a döntéshozó – ezt mutatja a nemzetközi gyakorlat – a termék ára alapján hozza meg döntését.

### **- Célkitűzés**

Ebben a fejezetben összefoglaljuk a hagyományos (nem gyógyszerkibocsátó – BMS – bare metal stents) és a gyógyszerkibocsátó stentek (DES – drug eluting stents) összehasonlításával kapcsolatos tudományos bizonyítékokat a nemzetközi szakirodalom alapján.

Szisztematikus irodalmi áttekintésünk előtt hazánkban nem állt rendelkezésre megfelelő összefoglalás a gyógyszerkibocsátó stentek hatásosságáról, eredményességéről illetve a

terápiás beavatkozás költség-hatékonyságáról. A finanszírozó döntéseihez nem állak rendelkezésre a megfelelő egészségügyi technológiaelemzési adatok.

Az elvégzett kutatással a megfelelő szakmai és a finanszírozási döntések előkészítéséhez kívánunk hozzájárulni.

### **- A fejezet struktúrája**

A fejezet három egymással összefüggő, de jól elhatárolható részből áll:

- HTA jelentések<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19</sup>

Elsőként, a közvetlenül a (terápiás, egészségpolitikai és finanszírozási) döntések előkészítésének a céljából készített technológiaelemzési eredményeket (HTA jelentések) foglaljuk össze röviden

- Cochrane adatbázis<sup>20,21,22,23</sup>

Ezt követően a Cochrane adatbázisban rendelkezésre álló szisztematikus összefoglalásokat, technológiaelemzési és finanszírozási döntéseket elősegítő tanulmányokat tekintjük át.

- Releváns Randomizált Kontrollált Klinikai vizsgálatok (RCT)

A fejezet harmadik részében a releváns randomizált kontrollált vizsgálatok legfontosabb eredményeit ismertetjük.

### **- Módszer**

A fejezet megírásakor támaszkodtunk a 2005 január végéig nemzetközileg publikált HTA jelentésekre, amelyeket kiegészítettünk azokkal a szakirodalmakkal, amelyek a nemzetközileg HTA riportok írásakor még nem álltak rendelkezésre. (15. táblázat) Az általunk végzett kiegészítéseket egyértelműen, satírozással jelöltük.



## 15. táblázat

### Az egyes elektronikus adatbázisoknál használt kulcsszavak

Adatbázis	Keresési stratégia
Cochrane Clinical Trial Register, 2004 Issue 3.	1) drug-eluting stent 2) drug-eluting stents 3) drug-eluting stents AND cost 4) drug-eluting stents AND costs 5) drug-eluting stents AND cost-effectiveness 6) paclitaxel AND drug-eluting stents 7) paclitaxel AND drug-eluting stents AND costs paclitaxel AND drug-eluting stents AND cost-effectiveness
Clinical Evidence, BMJ Publishing Group 2004 Issue 11.	8) drug-eluting stent 9) drug-eluting stents 10) drug-eluting stents AND cost 11) drug-eluting stents AND costs 12) drug-eluting stents AND cost-effectiveness 13) paclitaxel AND drug-eluting stents 14) paclitaxel AND drug-eluting stents AND costs paclitaxel AND drug-eluting stents AND cost-effectiveness
Embase	15) drug-eluting stent 16) drug-eluting stents 17) drug-eluting stents AND cost 18) drug-eluting stents AND costs 19) drug-eluting stents AND cost-effectiveness 20) paclitaxel AND drug-eluting stents 21) paclitaxel AND drug-eluting stents AND costs 22) paclitaxel AND drug-eluting stents AND cost-effectiveness
Medline	1) drug-eluting stent 2) drug-eluting stent AND cost 3) drug-eluting stent AND cost-effectiveness 4) paclitaxel AND drug-eluting stent 5) paclitaxel AND drug-eluting stent AND cost 6) paclitaxel AND drug-eluting stent AND cost-effectiveness

- A kiválasztás kritériumai

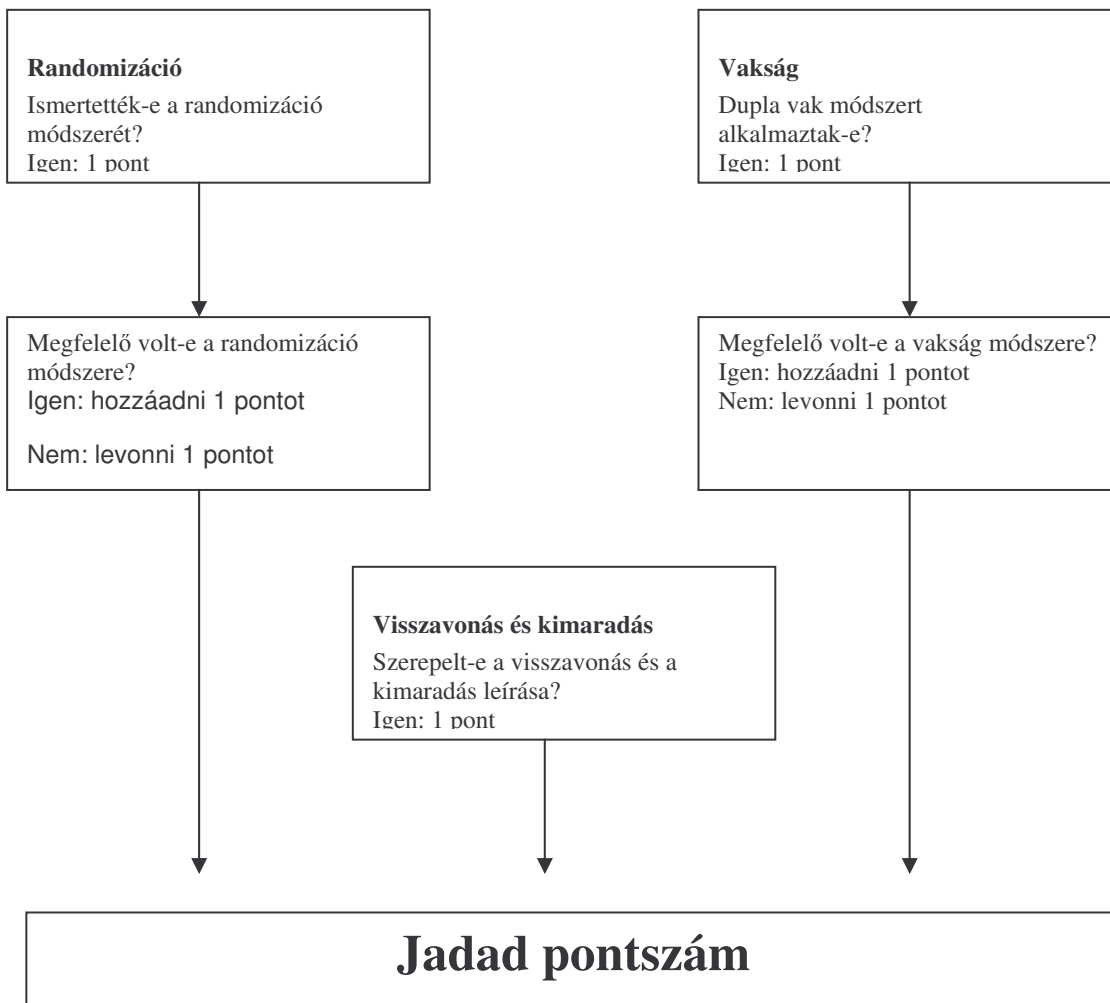
Randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei kerültek figyelembe vételre.

- A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése

A keresés során fellelt tanulmányok metodológiai jellemzőit aszerint értékeltük, hogy a következőkben felsoroltak leírása megtalálható a tanulmányban vagy sem: randomizáció, a randomizáció alkalmassága, vakság, a vakság alkalmassága, visszavonás és kimaradás valamint a betegek titkos besorolásának módja. Ezen pontok mindegyike, vagy önmagában, vagy egy mérceként, egyfajta indikátorként került értékelésre a metodológiai minőség kapcsán. Minden egyes tanulmány esetében megállapítottunk egy általános minőségi értéket, amely a Jadad (1996) által kifejlesztett módszeren alapul. Ez a módszer pontokkal értékeli, melyeket specifikus metodológiai paraméterek leírása alapján ítél meg (4. ábra). A tanulmányok egy-egy pontot kapnak a randomizáció, a vakság, a visszavonás és a kimaradás ismertetéséért. További egy-egy pont jár, ha a tanulmányban ismertetésre kerül a randomizáció és a vakság megfelelő módszerének ismertetése. Az elérhető maximális pontszám 5. A legalább három pontot elérő tanulmányok kiváló minősítést kaptak. (Kahn 1996; Moher 1998)

Az DES- és Taxusra vonatkozó RCT-k mindegyike megfelel az RCT vizsgálatokkal szemben támasztott minőségi követelményeknek – mind a négy tanulmány Jadad pontszám értéke 5.

#### 4. ábra Jadad pontszám kalkulálása



## **2.1. Gyógyszer kibocsátó stentek – a rendelkezésre álló HTA jelentések**

Az egészségügyi technológiaelemzési jelentések célja az egészségpolitikai döntéshozás szakmai előkészítése és a megalapozott finanszírozási döntésekhez való hozzájárulás. Ezért az eredmények ismertetését a HTA jelentések összefoglalásával kezdjük. Összesen négy HTA jelentést azonosítottunk, közülük az egyik jelentés 1996 decemberében jelent meg Kanadában (Savoie, Sheps, 1996)<sup>24</sup>. Mivel ez a vizsgálat közel tíz éves, ezért eredményeit nem vettük figyelembe.

A másik három HTA jelentés azonban 2004/2005-ben került publikálásra, ezek eredményeit az alábbiakban röviden ismertetjük:

### **2.1.1. Gyógyszerkibocsátó koronária stentek gazdasági elemzése, AETMIS, Québec, Kanada (2004. szeptember) – (Brophy, Erickson)<sup>25</sup>**

#### **2.1.1.1. Főbb összefüggések és a célok**

A legtöbb perkután koronária intervenciót (PCI) ma már koronária stentekkel végzik. A koronária artériákba behelyezett stentek belső protézisek (endoprotézis), melyek azzal a törekvéssel kifejlesztett rozsdamentes acélból vagy egyéb fémötvözetből készült finom hengeres hálók, hogy az erek érintett részeit tágan tartsák (baloon angioplasztikával kitégítve)<sup>1</sup>. Ez a technológia javulást hozott a beavatkozás biztonságában és előrelépést jelentett az eredményességben, beleértve, hogy az újabb revaszkularizációt igénylő események száma csökkent. A fejlődés ellenére, a restenosis, mely visszatérő tünetekhez és újbóli kezelésekhez vezet, nyugtalanító probléma maradt.

A technológiai fejlődés eredményeképpen, létrejöttek a farmakológiailag aktív hatóanyaggal bevont stentek, melyek használatával jelentősen csökken a restenosis bekövetkezésének a valószínűsége. A gyógyszerkibocsátó stentekről készült tanulmányok megállapítják, hogy a stentek mérséklék a neointima proliferációját, ezáltal redukálva az angiográfiás restenosis rátáját, ebből következően pedig az újbóli revaszkularizációs eljárásokat is. A technológia

---

<sup>1</sup> Ballonkatéteres tágítás

hatásossága és biztonságossága rövid és középtávon kiváló. Ugyanakkor, ennek az új technológiának a beszerzési költsége számottevő.

**Brophy és Erickson** (2004) megpróbálja mérni a DES technológiával kapcsolatba hozható előnyöket (haszon) és költségeket, hogy jól informált forrásallokációs döntéseket lehessen hozni. Ezen gazdasági elemzést a Québeci Egészségügyi és Szociális Minisztérium<sup>2</sup> felkérésére végezték el a szerzők. A riport, mind randomizált kontrollált vizsgálatok, mind pedig teljes körű québeci orvosi-közigazgatási adatbázis evidenciáit használva szisztematikus megközelítést alkalmazott a helyi jelenlegi orvosi gyakorlat leírására. Az a tény, hogy a realiztikus és transzparens gazdasági modell felépítéséhez objektív adatokat használtak fel és hogy québeci adatbázis alapján adtak becsléseket paraméterekre, a riport nagy erőssége.

#### **2.1.1.2. A gyógyszerkibocsátó stentek hatásossága**

Az összes randomizált kontrollált klinikai vizsgálat szisztematikus irodalmi áttekintése után, mely a két, 2004-ben kereskedelemben kapható gyógyszerkibocsátó stentet hasonlítja össze – legyen az sirolimus vagy paclitaxel, - a hagyományos stenttel, azt mondhatjuk, hogy nem mutatkozott különbség a halandóságra (odds ráta [OR] 1.03, 95% konfidencia intervallum [CI]: 0.56 – 1.92) vagy a miokardiális infarktusra vonatkozóan (OR: 0.93, 95%-os CI: 0.63 – 1.32). A gyógyszerkibocsátó stentek lényeges csökkenést hoztak az újbóli érrevaszkularizáció szükségességében (OR: 0.26, 95% CI: 0.11 – 0.52). Az aktuális québeci hagyományos stenttel végzett beavatkozások utáni ismételt revaszkularizációs rátákat az 1995 – 2000-ig terjedő időszakra orvosi közigazgatási adatbázis alapján határozták meg (Med-Écho és RAMQ). Erre az időszakra nézve, a kezdeti PCI-t 9 hónapon belül követő első újbóli intervenció átlagos rátája 12.8% (95% CI: 10.4 – 16.0). Ezen intervenciók számottevő része PCI volt (82%), a többi, koronária bypass beültetés mellett (CABG) (18%).

---

<sup>2</sup> Québec Ministry of Health and Social Services

### 2.1.1.3. Potenciális hatása az egészségügyi költségvetésre

Annak alapján, hogy egy gyógyszerkibocsátó stent jelenleg (2004) \$2.600-ba kerül, illetve egy alapfeltételezésként 9 hónapnyi időszakra terjedő 12,8%-os TLR restenosis ráta, évente 14.000 elvégzett angioplasztika és átlagosan 1,7 stent / angioplasztika ráta, továbbá a hagyományos stentek 100%-os helyettesítése mellett mindez \$44.9 millió plusz finanszírozást igényel. Ezzel szemben áll az a \$9.7 millió megtakarítás, ami az 1.527-tel kevesebb újbóli revaszkularizációból (ennek 82%-a PCI, 12%-a pedig CABG) fakad, ezáltal \$35.2 millió inkrementális költséget eredményezve. Mivel nem mentünk meg életet és nem kerülünk el infarktust ezzel az eljárással, minden egyes elkerült újbóli revaszkularizáció \$23 067-ba kerülne.

### 2.1.1.4. A magas kockázatú betegek leválogatása DES-re jelölése

**Brophy és Erickson** (2004) jelzi – a legjobb jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján, hogy a DES általános használata szignifikáns egészségügyi többletfinanszírozással járna, még ha a megtakarítások jelentősek lennének is. Ezért, egy másik potenciális scenáriót kell felkínálni az emberek egy szűkebb csoportjának. Ebben a helyzetben az optimális DES-hez hozzájutók rátájának és a leginkább jelölt betegek szelekciós kritériumainak a meghatározása a cél. Ha a DES csak egy limitált számú beteg számára elérhető, akkor a klinikusok természetesen megpróbálják majd kialakítani a legmagasabb kockázatú betegek kategóriáját, hogy maximalizálják a potenciális hasznot. Számos olyan beteg és angiográfiai jellemző van, amely kapcsolatba hozható az újbóli revaszkularizáció magasabb kockázatával, ideértve a cukorbetegséget, a cél-lézió hosszát és az ér átmérőjét. **Brophy és Erickson** (2004) kifejti, hogy jelenleg nem megoldott az a kérdés, hogy hogyan lehet azokat a betegeket azonosítani Québecben, akik hajlamosak az ismételt revaszkularizációra. Azonban, az orvosi-finanszírozási adatbázis azt jelzi, hogy diabétesz a PCI-n átesett betegpopuláció 20%-ánál jelentkezik és náluk a restenosis relatív kockázata (RK) 1.53-szor magasabb, mint a nem diabéteszeseknél. Mivel adottak más potenciális klinikai jellemzők is a magas kockázatú betegek azonosítására, kézenfekvőnek tűnik, hogy tapasztalt klinikusok – klinikai és angiográfiai jelzőszámok kombinációját használva – képesek legyenek azonosítani betegeket, akiknek 2-szeres vagy 3-szoros a relatív kockázatuk.

#### **2.1.1.5. A DES használatának potenciális rátája**

**Brophy és Erickson** (2004) tanulmányának célja meghatározni egy adott plafont, hanem inkább az, hogy átlátható formában ismertesse a hasznokat és költségeket, amik a technológia különböző elterjedtsége mellett keletkeznek. Körülbelül a betegek 20 – 40%-ára becsüli egy québeci kardiológus szakértő bizottság, azon betegek arányát, akik számára a DES használata klinikailag feltétlenül ajánlott. Ha adottnak vesszük, hogy Québecben 9 hónappal a hagyományos stent beültetése után az emberek 12.8%-nál alakul ki restenosis és egy olyan irányelvet alkalmazva, amely a DES esetében 20%-os beültetési rátát engedélyez, akkor biztosítanánk azt, hogy a legmagasabb kockázatú betegek hozzájussanak ehhez a technológiához. Ha a DES ráta csupán 10% lenne, abban az esetben a költségek ugyan alacsonyabbak lennének, de sok klinikailag igazoltan magas kockázatú ember nem kapna DES-t. Ennek megfelelően, 20%-nál magasabb DES ráta mellett, a klinikusok több olyan beteget kezelnének, akiknek alacsonyabb a kockázatuk.

#### **2.1.1.6. A DES célzott használatának költségvonzata**

A 9 hónapra 12,8%-os restenosis rátát és szelektíven csak a magas kockázatú emberekre alkalmazott 20%-os DES rátát (RR: 2,67) használva, a nettó inkrementális költség \$4,7 millió, minekután figyelembe vettük az egyenként \$7.200-ba kerülő 651 elkerült revaszkularizáción nyert megtakarítást is. Az elkerült megismételendő revaszkularizációknak természetesen 82%-a angioplasztika, 18%-a pedig koronária artéria bypass beültetés (CABG) lenne. Ebben a feltételezésben a fedezeti költséget, ahol a lecsökkent számú revaszkularizáción nyert megtakarítás teljesen ellensúlyozza a DES többletköltségét, a DES \$1.663 áron történő beszerzése jelentené. Ennek megfelelően, a fedezeti költség \$1.266 lenne 60%-os DES használat mellett (ekkor a szelekció miatt a RR: 1,7-re csökkenne) és \$1.161 100%-os DES alkalmazás mellett. Ahogy a DES ráta növekszik, az inkrementális megtakarítás – mint az összes kiadás százaléka – csökken és az egy elkerült revaszkularizációra eső költség növekszik.

### 2.1.1.7. Az elemzés korlátai

Habár **Brophy és Erickson** (2004) tanulmánya alapos és sok szempontra kiterjedő elemzés amely a kérdést a Québec-i populáció szükségletei és a Québec-i finanszírozó szempontjából vizsgálja, az elemzés néhány korláttal bír:

- nem veszi figyelembe, hogy a DES többletköltségének finanszírozása milyen hatással lenne más potenciális beavatkozásokra, melyek ugyanazért a korlátozott költségvetésért versengenek.
- a kezelések fejlődésének hatására a járulékos hasznok azon potenciálja, hogy olyan betegeket tudunk bevonni a kezelésbe, aki jelenleg perkután intervencióra nem alkalmasak, nincs számításba véve.
- van egy csekély bizonytalanság a québeci hagyományos stentes betegek restenosis rátája körül.
- ha egy beteget, aki egyébként áteshetne műtéten is, a DES használata miatt átirányíthatnának angioplasztikára, akkor lényeges megtakarításokat érhetnénk el. Ha lenne használható és rendelkezésre álló új evidencia a klinikai valóságra vonatkozóan Québecből, akkor a modellt könnyedén lehetne korszerűsíteni, frissíteni.

### 2.1.1.8. Következtetések (Brophy és Erickson, 2004)

Függetlenül a befogadott DES finanszírozás szintjétől, etikai megfontolások –melyek alátámasztják az egészségügyi rendszerünket – diktálják, hogy az egyenlően rászoruló betegeknek azonos jogosultsága kell, hogy legyen ehhez a technológiához. Mindez magában foglalja, hogy ez a technológia, bármilyen használati szintet is jelölnek majd ki, minden olyan centrumban rendelkezésre kell, hogy álljon, ahol perkután koronária intervenciót végeznek, és tartalmazza azt is, hogy hasonló szelekciós kritériumokat kell széles körben használni, hogy biztosítani lehessen az egyenlő hozzáférést, tekintetbe véve a klinikai szükségletet és nem a földrajzi elhelyezkedést. Az is teljesen világos, hogy a helyi DES eredmények kiértékelése szükséges ahhoz, hogy segítse az ezzel a technológiával kapcsolatos jövőbeli döntéshozatalt. A részleteket, melyek minden bevont stent-implantációra vonatkoznak egy regiszterben kellene gyűjteni, hogy megkönnyítse az értékelést.



## **2.1.2. Koronária artéria stentek: gyors szisztematikus áttekintés és gazdasági elemzés NICE, York, Egyesült Királyság (2004. szeptember) – (Hill, Bagust, Bakhai et al.<sup>26</sup>)**

### **2.1.2.1. Célok**

A koronária artéria stentek hatásosságának és költség-hatékonyságának elemzése szív-koszorúér betegeken (CHD – coronary heart disease).

Ezen áttekintés összehasonlítja a következők használatát:

- stent vs. perkután transluminális koronária angioplasztika (PTCA)
- stent vs. koronária artéria bypass beültetés (CABG)
- gyógyszer-kibocsátó stent (DES) vs. hagyományos stent

### **2.1.2.2.Háttér**

Az Egyesült Királyságban a CHD a morbiditás és mortalitás fő oka. A kezelési lehetőségek tartalmazzák a gyógyszeres terápiát (medical management), a perkután beavatkozásokat (PCI – percutan intervention) és a műtéti megoldásokat. Habár a PCI a tünetek kezdeti gyors megszűnését eredményezi, magas a restenosis rátája és emiatt az újbóli kezelések száma. A koronária artéria stent kezelések területén gyors volt az előrehaladás, beleértve a gyógyszer-kibocsátó stentek kifejlesztését is.

A koronária artéria betegség kezelésének területén, a stentek használatával mutatkozó gyors fejlődés szükségessé tette az elérhető kutatási bizonyítékok felülvizsgálatát a nemzeti útmutatók, protokollok számára.

### **2.1.2.3. Módszerek**

**Hill, Bagust, Bakhai et al** (2004) áttekintése a szisztematikus áttekintések készítéséhez elfogadott irányelvek szerint készült, beleértve a klinikai és gazdasági vizsgálatok megkeresését, a beválasztási kritériumok használatát, a beválasztott vizsgálatok, adatok és elemzések minőségének elemzését.

#### 2.1.2.4. Beválasztási kritérium

Azok a randomizált, kontrollált vizsgálatok kerültek be az elemzésbe, amelyek:

- (i) PTCA vs. stenteléses PTCA
- (ii) stent vs. CABG
- (iii) non-DES vs. DES

összehasonlításokat végeztek olyan betegeken, akik natív vagy beültetett ér CAD-ben szenvedtek és stabil angina vagy akut coronaria szindrómájuk (ACS) és instabil anginájuk volt. A kimeneti mérések közül a következők kerültek be az áttekintésbe: kombinált esemény ráta (combined event rate) vagy esemény-mentes túlélés, halálozás, akut miokardiális infarktus (AMI), cél-ér revaszkularizáció, ismételt kezelés (PTCA, stent vagy CABG) és bináris restenosis.

Azok a teljes gazdasági elemzések, melyek kettő vagy több opciót hasonlítottak össze és amelyek figyelembe vették a költségeket és a következményeket is, ide értve a költség-hatékonysági, a költség-hasznossági elemzést vagy a költség-haszon elemzést, magas-minőségű randomizált kontrollált vizsgálatként lettek figyelembe véve és bekerültek az elemzésbe.

#### 2.1.2.5. Tudományos bizonyítékok/evidenciák

**Hill, Bagust, Bakhai** et al (2004) elemzése során 68 vizsgálat felelt meg a beválasztási kritériumnak. Ezek közül 50 hasonlított össze stent használatot PTCA-val, 6 stentet CABG-gyel és 12 DES-t non-DES-sel. Nem volt olyan vizsgálat, melyben DES vs PTCA vagy DES vs CABG szerepelt volna.

A vizsgálatok különböző kialakítású stenteket és kibocsátott hatóanyagokat tartalmaztak. A sebészeti tanulmányokban a standardok és legalább az invazív sebészeti technikák jelölve voltak.

A mortalitás ritka esemény, egyik vizsgálat sem tűzte ki céljául a kezelés hatékonyságának elemzését ezzel a kimenettel kapcsolatban. Az összes tanulmányban elsődleges kimenetként vagy egy összetett végpont, mint például a fő kedvezőtlen kardiális események száma (MACE) (és/vagy cerebrovascularis), mely egy összetett esemény ráta, magában foglalva a halálozást, az AMI-t és a revaszkularizációt vagy a revaszkularizációs ráta szerepel.

A revaszkularizációs ráta definíciója tanulmányonként eltér, néhányánál beletartozik az összes cél-lesio vagy ér revaszkularizáció (attól függetlenül, hogy klinikailag vagy angiográfiailag azonosították), másoknál csak a klinikailag jelentkezők rátáját közölték, megint másoknál a kettő keverékét. Egyik vizsgálat sem közölt teljes revaszkularizációt (pl.: kivitelezett ismételt kezelés a cél- éren, lesion és kezelés egyéb éren).

A vizsgálatok nem elemezték a hatásosságot a magas rizikójú páciensek (úgy mint diabéteszes vagy hosszú lesiojú betegek) csoportján. A magas rizikójú betegek alcsoportjának adatai megjelentek a vizsgálati közleményekben, de további analízis nem állt rendelkezésre.

A létező életminőségi adatok megerősítik, hogy a revaszkularizációs beavatkozások csak egy rövid időszakra csökkentik a betegek életminőségét.

#### **2.1.2.6. PTCA versus stent**

Az adatok elemzése a vizsgálatok csoportosítása után történt, melyhez a betegek tulajdonságai alapján jutottak (nem-specifikált, AMI, teljes érelzáródás és kis erek).

A stentek hatásosabbak, mint a PTCA, a nem kívánatos események és a restenosis megelőzésében. Ezek az eredmények megerősítik a korábbi áttekintésben közölt trendeket.

#### **2.1.2.7. Stent versus CABG**

Minden vizsgálatban a hagyományos stenteket hasonlították a sebészeti beavatkozáshoz. A vizsgálatok, amelyekben gyógyszer-kibocsátó stentet hasonlítanak CABG-hez, elindultak, de az eredmények beszámolóit még nem állnak rendelkezésre.

Az adatok elemzése külön történt az egy- és a több- ér betegek esetében. Az előbbiek csoportja kicsi és nem közöl 6 hónapnál hosszabb követéses adatokat, ami felhasználható lenne az elemzésekben.

Több-ér betegeknél nincs bizonyíték a mortalitásbeli különbségekre (1 éves időtartamot vizsgálva) a sebészetileg és a stenttel kezelt csoport között. Hosszabb távú adatok ezekről a vizsgálatokról nemsokára hozzáférhetőek lesznek. Sebészeti beavatkozás után a betegeknél kevesebb revaszkularizációra volt szükség.

#### **2.1.2.8. Stent versus DES**

Az adatok még nem tartalmaznak hosszabb távú kimeneteket. Nincs egyértelmű bizonyíték a mortalitás különbségére a DES és a hagyományos stent kezelés esetén 1 éven belül.

9 és 12 hónapnál csökkent az esemény ráta a DES-sel kezelt betegeknél. Ez az eseményráta különbség abból származik, hogy a hagyományos stenteknél magasabb a revaszkularizációs ráta. Egy vizsgálat 2 éves adatai jelzik, hogy ez az előny hosszú távon is folytatódik.

#### **2.1.2.9. Gazdasági elemzés**

E terület egészség-gazdaságtani szakirodalma korlátozott és változó minőségű illetve relevanciájú. A CAD élet-hosszig tartó állapot jellegéből adódóan a kimeneteket és a költségeket hosszabb távon kellene figyelembe venni. **Hill, Bagust, Bakhai et al (2004)** véleménye szerint a benyújtott vállalat modellek ebből a szempontból nem megfelelők.

A szerzők kifejlesztettek egy egészség-gazdaságtani modellt 5 éves periódusra, a klinikai vizsgálatok mortalitási és revaszkularizációs trendjeinek extrapolálásával. Ez megfelelőnek bizonyult a hosszú távú költség-hatékonysági trendek jelzésére:

- hagyományos versus CABG több-ér betegségben

CABG kezdetben költségesebb, magasabb lehet a pillanatnyi kockázat, de idővel a költségkülönbségek csökkennek és a hosszú távú kimenetek a CABG-t támogatják a stenttel szemben.

- DES versus CABG több-ér betegségben

Itt a helyzet minőségében nem különbözik a hagyományos stentekétől. A költségek csökkenése magasabb a kevesebb revaszkularizáció miatt, mint a drágább stentek többlet költsége.

- DES versus hagyományos stent egy-ér betegségben

Ez jelentősen magasabb költséggel és igen kicsi kimeneti előnnyel jár, így a DES általánosan nem tekinthető költség-hatékony alternatívának.

A DES-t költség-hatékonyak lehetne tekinteni, ha az alábbiak közül egy vagy több teljesülne:

- a DES pótlólagos költsége (a hagyományos stenthez képest) jelentősen csökkenne.
- a DES használatából származó kimeneti hasznok növekednének.
- a DES hozzáférhetősége a revaszkularizációt igénylő legmagasabb rizikójú alcsoportokat célozná meg

#### **2.1.2.10. Következtetés a NHS számára**

A nettó költség-következmény az NHS számára, attól függően, hogy milyen betegek kapnak DES-t, 4,2 – 23 millió £ évente, a stenttel való ellátottság jelenlegi szintjén.

### **2.1.3. A gyógyszer kibocsátó stentek gazdasági elemzése, CCOHTA, Ottawa, Kanada (2005. február) – (Mittmann, Brown)<sup>27</sup>**

#### **2.1.3.1. Főbb összefüggések leírása**

A szívkoszorúér (koronária) betegség oka a szívkoszorú érnek szűkülete (stenosis). A kezelési lehetőségek közé tartozik a ballon angioplasztika és a stent beültetés az artériába, melyek kitágítják azt, és ezáltal növelik a szív vérellátását. Amennyiben csak a ballonos angioplasztikával hasonlítjuk össze a koronária stenteket, akkor az ismételt revaszkularizációk számának csökkenését látjuk. A stent beültetés ellenére a betegek jelentős részénél in-stent restenosis alakul ki. A gyógyszer-kibocsátó stentek (DES – Drug-Eluting-Stent) akár 70%-kal alacsonyabb restenosis rátát eredményeznek, mint a hagyományos stentek (BMS – Bare Metal Stent). Kanadában 2 fajta DES van forgalomban: a sirolimus-kibocsátó stent (Cypher<sup>TM</sup>) és a paclitaxel-kibocsátó stent (Taxus Express2<sup>TM</sup>). A DES ára körülbelül a 4-szerese a hagyományos stentnek.

#### **2.1.3.2. Célok**

**Mittmann, Brown** (2005) megvizsgálták a DES költség-hatékonyságát a hagyományos stentekhez képest, mind a helyi ellátók, mind pedig a tartományi egészségügyi minisztérium szemszögéből (Ontario, Kanada). A DES kiadásokra gyakorolt azon hatását, ha a stentet széles körben alkalmaznák koronária szívbetegségek kezelésére, a jövőben vizsgáljuk. Ezekre a kérdésekre gazdasági - és költségvetés-hatás (budget impact) elemzéssel keressük majd a választ.

#### **2.1.3.3. Módszer**

**Mittmann, Brown** (2005) egy döntési modellt fejlesztettek ki, annak érdekében, hogy a sirolimus és paclitaxel DES valamint a hagyományos stentek költség-hatékonyságát összehasonlítsák, melyhez az egy elkerült cél-lesio revaszkularizáció (TLR) költségét számolták. A modell szimulálta az egy éves erőforrás-felhasználást és a klinikai

kimeneteleket azoknál a betegeknél, akik perkután koronária intervencióra (PCI) kerültek és DES-t vagy hagyományos stentet kaptak 2 kulcsfontosságú vizsgálatban (SIRIUS, TAXUS IV) és egy sirolimus, paclitaxel DES meta-analízis tanulmányban. A modell klinikai vizsgálatok adatain és az akut koronária szindróma kezelésének általánosan elfogadott algoritmusain alapul. A gazdasági elemzés egy oktató, ellátó kórház (Sunnybrook and Women's College Health Science Centre) és Ontario szemszögéből készült. A DES és a hagyományos stent teljes várható költségeit és kimeneteit inkrementális költség-hatékonysági elemzéssel hasonlították össze. A költségvetés-hatás elemzés megállapította, milyen hatása lenne mind a kórházi, mind az állami kórházakra nézve a gyógyszerkibocsátó stenteknek, ha az széles körben elterjedne. Több kisebb elemzést készítettek, beleértve azt az esetet, amikor csak a legmagasabb restenosis rizikójú csoportnál alkalmaznák a DES-t, illetve azt is, amikor az összes stent helyett DES használnának.

**Mittmann, Brown (2005) a klinikai kimenetek vizsgálata során Babapulle et al (2004), DES és BMS terápiával kapcsolatos RCT eredményeket összefoglaló, meta-analízisének eredményeit használta fel, amelynek főbb eredményei a 16. táblázaton kerültek feltüntetésre. (részletesebben: lásd: 2.4.1. Meta-analízis)**

#### **2.1.3.4. Eredmények**

Nem állt rendelkezésre tudományos bizonyíték a mortalitás és a miokardiális infarktus (MI) gyakoriságának különbségére a DES és a hagyományos stentek között. A DES magasabb költséggel, alacsonyabb TLR rátával jár, abszolút és relatív rizikó csökkenéssel a hagyományos stenthez képest. A gazdasági elemzésben azt találták, hogy a kórház szemszögéből a paclitaxel-kibocsátó stent többlet költséggel (inkrementális költség-hatékonysági ráta – incremental cost-effective ratio – ICER) jár a hagyományos stentekhez képest, amely \$26.562 és \$29.048 közötti érték elkerült TLR-enként. A tartományi egészségügyi minisztérium (Ontario, Kanada) nézőpontjából az ICER a paclitaxel stent esetén \$25.202-tól \$27.687-ig terjed elkerült TLR-enként. Sirolimus stent esetén pedig, a kórházi szemszögéből az ICER \$12.527-től \$16.600-ig terjed elkerült TLR-enként. A tartományi egészségügyi minisztérium perspektívájából mindez \$11.133 és 15.192 közt volt.

Hagyományos stent helyett a DES használata a 2003-as ontarioi költségvetést – a stentek árától függően (\$1 200 és \$2 400) – \$4,8 – 14,6 millióval növelné meg, ha a betegek 40%-át

tekintenénk magas restenosis rizikójúnak. Ha minden hagyományos stentet DES-sel helyettesítenénk Ontarioban, akkor ez \$12,1 - \$48,9 millió többlet kiadást jelentene a tartományi költségvetésnek.

Kanadának plusz \$12.5-\$37.9 millióra van szüksége a magas restenosis kockázatú csoport esetén és \$126,8 millió szükséges, amennyiben az összes beteget DES-sel akarná kezelni.

### **2.1.3.5. Következtetések**

Míg a DES költségesebb, mint a hagyományos stent, addig szignifikánsan alacsonyabb 1 éves restenosis rátát is eredményez, ami a kiegészítő kezelési költségek megtakarításában jelentkezik. Hosszú-távú túlélési adatok nem állnak rendelkezésre. (1. és 2. táblázat)

A gazdasági elemzés szerint az egy elkerült TLR-re jutó inkrementális költség-hatékonysági ráta (ICER) magasabb volt a paclitaxel DES esetén, mint a sirolimus DES esetén. Ez azonban óvatosan kezelendő, mivel a 2 fajta DES-t közvetlenül (face to face study) nem hasonlították össze és a komparátor (hagyományos) stentek különböztek a paclitaxel és a sirolimus esetén. Amint az a 17. táblázaton látszik, a hagyományos stentek használata a sirolimus vizsgálatok esetén jelentősen magasabb TLR (18,5%) és MACE (21%) nem kívánatos kimenet arányt mutatott – ebben az esetben BMS Sirolimus nélküli változata volt használatos (BX Velocity) amely olyan komparátor, amely a kor színvonalának nem felel meg. A paclitaxel esetén a TLR (12,1%) és MACE (16,7%) jelentősen alacsonyabb volt – ebben az esetben a komparátor a lényegesen elterjedtebb és jobb BMS – az Express 2 volt használatos. Az eredmények interpretálása azért igényel kiemelt figyelmet ezekben az esetekben, mivel a rosszabb komparátorral történő összehasonlítás, természetesen jobb különbséget eredményez – ebben az esetben anélkül, hogy a klinikai kimenet a valóságban is jobb lenne. (17. táblázat)

A DES ICER-je csökken, ahogy közeledik a hagyományos stent és a DES ára egymáshoz. A ICER szintén mérséklődik, ha a megcélzott populáció a beavatkozás utáni restenosis tekintetében magasabb rizikójú, ilyenek például a diabéteszes betegek. Ha a DES kevesebbe kerülne, vagy ha az alkalmazást korlátoznák a magas kockázatú betegekre, akkor a DES-ek szélesebb körben lennének elfogadhatók a kórházak és a tartomány számára is.



Nincs egyetértés azt az elkerült TLR-re jutó elfogadható költségtartományt illetően, melyet költség-hatékonyak tekintenének. A korlátozottan elérhető irodalom szerint a költség-hatékonyági küszöb \$10.000 - \$15.000 megtakarított TLR-enként fogadható el. A legtöbb irodalom nem használható kanadai körülmények közt, valamint hagyományos stent adatokon alapulnak.

**Mittmann, Brown** (2005) költségvetés-hatás (budget-impact) elemzése szerint Ontarióban, a koronária stent betegek 40%-a tartozik a magas restenosis kockázatú csoportba, akiknél a DES beültetése a hagyományos stent helyett \$14,6 millióval növelné a kiadásokat. Kanadának, a magas restenosis rizikójú csoportban a DES kizárólagos használata a hagyományos stent helyett \$37,9 millió többlet költséget jelentene évente.

Amennyiben minden coronaria stent betegnek DES-t adnának a hagyományos stent helyett, akkor ennek hatása a büdzsére \$48,9 millió lenne Ontarióban és \$126,8 millió Kanadában.

A DES egy ígéretes lehetőség szívkoszorúér betegség kezelésében, különösen a magas restenosis rizikóval rendelkező páciensek esetén. (16. és 17. táblázat) Mivel a költségadatok voltak az analízis bizonytalanságának fő forrásai, szükséges lenne egy jobb adatgyűjtésre tartományi és nemzeti szinten is. **Mittmann, Brown** (2005) szerint nemzeti kardiovaszkuláris adatbázis szükséges lenne a beavatkozások adatainak és költségeinek rögzítésére.

**16. táblázat****Klinikai jellemzők:meta-analízis (Babapulle et al. 2004)**

Változó	Összesített DES, pont becslés (%)	Összesített hagyományos stent, pont becslés (%)
<b>Sirolimus</b>		
Halál	1,0	0,7
MI (Q és non-Q)	3,2	3,2
TLR	3,5	18,5
MACE	6,8	21,0
<b>Paclitaxel (polimerizált)</b>		
Halál	0,9	1,0
MI (Q és non-Q)	3,3	4,0
TLR	3,3	12,2
MACE	8,7	16,7
<b>Sirolimus + Paclitaxel (polimerizált és nem-polimerizált)</b>		
Halál	0,9	0,9
MI (Q és non-Q)	2,7	2,9
TLR	4,8	14,2
MACE	8,5	17,4

*Forrás: CCOHTA, 2005; 53.*

## 17. táblázat

### Nem kívánatos események

Változó	Összesített DES, pont becslés (%)	Összesített hagyományos stent, pont becslés(%)
<b>Sirolimus</b>		
Stent thrombosis	0,6	0,6
Ér-széli restenosis	3,6	1,3
Késői inkomplett stent appozíció	13,3	1,9
<b>Paclitaxel (polimerizált)</b>		
Stent thrombosis	0,7	0,5
Ér-széli restenosis	2,9	2,5
Késői inkomplet stent appozíció	8,6	6,9
<b>Sirolimus és paclitaxel</b>		
Stent thrombosis	0,7	0,5
Ér-széli restenosis	3,0	1,9
Késői inkomplet stent	8,5	5,1

*Forrás: CCOHTA, 2005; 53.*

#### 2.1.3.6. Kritikai megjegyzések

Mittmann, Brown (2005) elemzése több ponton is nyitott kérdést hagy maga után, illetve több nehezen magyarázható módszertani lépést alkalmaz, ezek közül a teljesség igénye nélkül kerül néhány felsorolásra az alábbiakban:

- talán célszerűbb lett volna a DES terápia összehasonlítása a hagyományos BMS technológiákkal, hiszen az eddigi tudományos bizonyítékok eléggé egyértelműen

utalnak az egyes DES megoldások közötti csoporthatásra (különböző hatóanyagú termékek hatásmechanizmusa valószínűleg azonos). Az egyes DES termékek költség-hatékonyságának összevetése egy olyan környezetben ahol, mint Mittmann, Brown (2005) megállapítja, még a stentek direkt költségét is becsülni kell, illetve amikor közvetlen összehasonlítás (face to face study) nem áll rendelkezésre, sőt a DES-BMS összehasonlítás során is különböző BMS termékek szerepeltek, az eredménnyel kapcsolatosan validitási kérdéseket vet fel.

- A 'budget impact' kalkuláció csak az első stent beültetés költségeit veszi figyelembe, a DES alkalmazásának a következtében bekövetkező revaszkularizáció szám csökkenése miatti következményes költség-megtakarítást viszont nem, holott ez talán a DES alkalmazásának egyik legfontosabb haszna,
- az elemzésből a másik 'haszon-összetevő' az életminőségre gyakorolt hatás teljesen kimaradt, holott ez a másik legfontosabb 'impact' a DES terápiával kapcsolatosan,
- az elemzés az átlagpopuláció esetén kalkulálja a költség-hatékonyságot, alcsoport elemzést nem tartalmaz Mittmann, Brown (2005) HTA jelentése, holott az RCT eredmények egyértelműen jelzik, hogy a diabetes, kis ér, hosszú laesió egyértelműen nagy rizikóra utalnak és a nagyrizikójú betegek esetén az elérhető haszon magasabb, így a költség-hatékonyság ezekben az esetekben jelentősen kedvezőbb,
- a szerzők - habár feltűntetik az irodalomjegyzékben – nem használják Cohen et al. (2004) anyagát a Taxus IV. vizsgálat eredményeivel, holott ez a Lacey et al. (2002) eredményeknél a Cohen (2004) közleményben foglaltak relevánsabbak.
- Bár az elemzés nem említi, hogy melyik vizsgálat eredményei kerültek felhasználásra, a 18. és 19. táblázat adatai 9 hónapos vizsgálatra utalnak. Peer-reviewed újságban megjelent 12 hónapos követési idejű klinikai eredmény áll rendelkezésre a TAXUS IV és a SIRIUS klinikai vizsgálatokból, amelyek nem kerültek felhasználásra – amelyek viszont a referenciák között felsorolásra kerültek.

## 18. táblázat

### A Taxus –IV (Stone et al. 2004) és a SIRIUS (Cohen et al. 2004) vizsgálat

Vizsgálat	9 hónap		12 hónap	
	DES	BMS	DES	BMS
<b>TAXUS-IV</b>	3.0%	11.3%	<b>4.4%</b>	<b>15.1%</b>
<b>SIRIUS</b>	4.1%	16.6%	<b>13.3%</b>	<b>28.4%</b>

A 18. táblázatban feltüntetett adatok azt tükrözik, hogy az adott komparator BMS mellett elért klinikai eredmények Sirius vizsgálat során esetén sokkal rosszabbak (a nemkívánatos kimenetek aránya lényegesen magasabb) mint a Taxus IV esetén. A rosszabb eredményt mutató BMS-el összehasonlítva az adott DES-t a különbség nagyobbak adódik a Sirius vizsgálat esetén mint a Taxus IV vizsgálat eseté, holott a nagyobb eltérés valószínűleg a rosszabb klinikai eredményt adó BMS (Sirius) használata miatt jelentkezik – így ennek klinikai relevanciája nagy valószínűséggel nincs.

- Habár a TLR kialakulása nagyon fontos klinikai outcome-ja a DES terápiának, más kimenetek, például a MACE (major adverse cardiac events), angiographiás restenosis, stent thrombosis, edge restenosis, késői inkomplett stent appositio szintén igen lényeges figyelembe veendő tényezők. Nem egészen követhető, hogy ezek hogyan kerültek figyelembevételre az elemzés során
- A Modellelés és a költség számítás során a tanulmány néhány megoldása vitatható, például:
  - a) a gyógyszeres terápia nem tekinthető a TLR minden esetben jelentkező részének/következményének amint azt az alkalmazott gazdasági modell feltünteti, ezért talán a modellszámításban nem volt célszerű figyelembe venni (Figure 1, 21. oldal).
  - b) a stent költsége a 15. táblázatban egység költségnek tűnik, holott itt a teljes költség alkalmazása tűnik célszerűnek,

- c) a PTCA költsége a 15. táblázatban nem kerül hozzáadásra az összes költséghez, ahogyan feltüntetése került a 8, 9, 10, 11, és 14. táblázatoknál,
- d) a PTCA költsége nem érthető, hogy miért lenne része a brachytherápiának (15. táblázat).
- e) az összes klinikai út (clinical pathway) – 15. tábla 15 – költsége nem azonos. A kardiológiai rehabilitáció költsége csak a CABG esetén vehető figyelembe.

#### **2.1.4. A gyógyszerkibocsátó stentek és a Glycoprotein IIb/IIIa inhibitorok együttes adása, CCOHTA, Ottawa, Kanada (2005. március) (Brown et al. 2005)**

Brown et al. (2005) által végzett technológiaelemzés eredménye felhívja a figyelmet arra, hogy a stent beavatkozáson átesett betegek klinikai eredményei, kimenete – restenózis arány további csökkentése tovább javítható a Glycoprotein IIb/IIIa inhibitorok alkalmazásával. A két terápia együttes alkalmazása klinikailag hatékony, egészség-gazdaságtani vonatkozásai azonban még nem kellően tisztázottak. A két terápia kombinációja ígéretes – bővebb elemzése azonban nem tartozik jelen elemzésünk célkitűzései közé.

## 2.2. Gyógyszer kibocsátó stentek – a Cochrane Adatbázis

A tudományos tények fontos adatbázisa a Cochrane Collaboration Controlled Trials Register, amely egyre növekvő számú (2004 közepén 405 580) kontrollált tanulmány bibliográfiai adatait tartalmazza, amelyek 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, nem minden jó minőségű vizsgálat található meg benne illetve a Cochrane adatbázis átlagosan 1-3 év késéssel képes követni a megjelent publikációkat.

A Cochrane Collaboration (2004 Issue 4) adatbázisát használva a 19. Táblázatban feltüntetett információt találhatjuk. Látható hogy a kontrollált klinikai vizsgálatok száma igen magas – stroke esetén, pl. ez a szám 11 ezer felett van, amely szisztematikus elemzés nélkül áttekinthetetlen.

### 19. táblázat

#### Cochrane adatbázis; Drug Eluting Stents (DES) – paclitaxel es sirolimus

A Cochrane Collaboration (2004 Issue 4)	The Cochrane Central Register of Controlled Trials <sup>1</sup>	Cochrane Database of systematic Reviews <sup>2</sup>	Health technology assessment database <sup>3</sup>	NHS Economic evaluation database
	Összesen: 405 580	Összesen: 3670	Összesen: 4395	Összesen: 15041
Drug Eluting Stents	4 <sup>5</sup>	4	10	4

<sup>1</sup> randomizált kontrollált és kontrollált klinikai vizsgálatok – klinikai célok

<sup>2</sup> szisztematikus áttekintések, meta-analízisek – egy adott terület együttes vizsgálata (pl. adott diagnózis vagy állapot terápiainak áttekintése, ill. egy gyógyszercsoport pl. ACE gátlók együttes elemzése) – klinikai célok

<sup>3</sup> *egészségügyi technológiaelemzés – populáció szintű várható eredmények, tennivalók és költségek – egészségpolitikai célok döntéselőkészítése*

<sup>4</sup> *egészség-gazdaságtan – finanszírozás döntéselőkészítése*

<sup>5</sup> *Serruys et al. (2004 - Taxus II. trial), Bullesfeld (2003 –Taxus I. trial), Sousa (2001 – sirolimus), Regar (2002 – sirolimus)*

A DES klinikai hatékonyságával kapcsolatban nagy betegszámú, jól tervezett, randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) igazolták, hogy a szer hatásos.

A „The Cochrane Central Register of Controlled Trials” adatbázis 4 RCT-t tartalmaz:

- Serruys et al. (2004) - paclitaxel (Taxus II. trial)
- Bullesfeld (2003) – paclitaxel (Taxus I. trial)
- Sousa (2001) - sirolimus
- Regar (2002) – sirolimus publikációit.

A „The Cochrane Database of Systematic Reviews” 1 komplett szisztematikus áttekintést tartalmaz (Villaneuva et al. 2003). Villaneuva et al. (2003) 9 klinikai vizsgálat – 3066 beteg – adatai alapján a percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy (PTCRA) hatásait vizsgálta – az elemzés jelen vizsgálatunkban nem releváns.

Az adatbázis ezen felül 3 protokollt is tartalmaz:

- Field et al. (2003) összefoglalója az „intraaortikus ballon pumpa” alkalmazásával elérhető eredményekkel foglalkozik nagy rizikójú betegek esetén akik „coronary artery bypass grafting” beavatkozáson mennek keresztül – témánk szempontjából az összefoglaló nem releváns.
- Bakhai et al. (2003) összefoglalója a stentek használatát (PCI) hasonlítja össze a coronary artery bypass graft (CABG) műtétekkel – az összefoglaló módszertani leírást tartalmaz, konklúzió nélkül.
- Bakhai et al. (2003) összefoglalója a stentek használatát (PCI) hasonlítja össze a coronary artery bypass graft (CABG) műtétekkel – az összefoglaló – az előzővel majdnem megegyezően módszertani leírást tartalmaz, konklúzió nélkül.

A „The Cochrane HTA Database” összesen 10 leírást tartalmaz. (HTA Database)

Valamennyi elemzés megállapítja, hogy a gyógyszerkibocsátó stentek (DES) jelentősen csökkentik a restenosis bekövetkezésének a valószínűségét a hagyományos stentekhez



viszonyítva (BMS). (Evidencia fokozat 1) A főbb HTA jelentéseket a fejezet elején részletesen ismertettük.

A „Cochrane Database NHS Economic Evaluation Database” 2 utalást tartalmaz (Apos, 2003; Lemos 2003) amelyről megállapítható, nem tartalmaznak egészség-gazdaságtani elemzési adatokat, ezért a Cochrane Adatbázis nem minősíti ezeket relevánsnak és figyelembe veendő forrásoknak.

### **2.3. Gyógyszer kibocsátó stentek – a rendelkezésre álló és az elemzésbe bevont RCT vizsgálatok**

**A gyógyszer kibocsátó stentek (drug-eluting stents, DES) elemzésbe bevont vizsgálatok közül** 14 vizsgálat felelt meg az elemzés kritériumainak melyekben gyógyszerkibocsátó és hagyományos (non-DES) stenteket hasonlítottak össze. (Lásd az irodalomjegyzékben az RCT vizsgálatok listáját.)

Ezekből 8 (ASPECT, DELIVER, ELUTES, PATENCY, TAXUS I, TAXUS II, Taxus IV., SCORE) taxane vegyületeket (paclitaxel, 7-hexanolytaxol), 4 sirolimus-t vagy everolimus-t (E-SIRIUS, FUTURE, RAVEL, SIRIUS) és 1 actinomycin-t (ACTION) kibocsátó stent-et vizsgált. A vizsgálatok egy része még vagy folyamatban vannak, vagy még nem közölték megállapításaikat. A bevont és folyamatban lévő stenteket összehasonlító vizsgálatok a 20. sz. táblázaton láthatók.

## 20. táblázat

### A gyógyszer kibocsátó stentek; hatóanyagok és a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok

Gyógyszer	Tanulmány neve	Publikáció típusa, hivatkozások
Paclitaxel	ASPECT	Hong et.al, 2003 , Mintz et.al 2003
Paclitaxel	DELIVER	Lansky , et.al 2004 <sup>30</sup>
Paclitaxel	ELUTES	Gershlick et.al, 2004 <sup>31</sup>
Paclitaxel	PATENCY	Leállítva
Paclitaxel	TAXUS I	Bullesfeld, et.al, 2003 <sup>32</sup> , Grube, et.al, 2003 <sup>33</sup>
Paclitaxel	TAXUS II	Colombo A, et.al 2003 <sup>34</sup> , Tanabe, et.al, 2004 <sup>35</sup> , Serruys PW, et.al, 2004 <sup>36</sup>
Paclitaxel	TAXUS III	Grube E, Serruys PW, 2002 <sup>37</sup> , Tanabe K, et.al, 2003 <sup>38</sup>
Paclitaxel	TAXUS IV	Stone GW, et.al, 2004 <sup>39</sup> , Stone GW, et.al, 2004 <sup>40</sup>
Paclitaxel	TAXUS V	Folyamatban: előadás abstract, peer reviewed, folyóiratban még nem jelent meg
Paclitaxel	TAXUS VI	Folyamatban: előadás abstract, peer reviewed, folyóiratban még nem jelent meg
QP2 (7-hexanolytaxol)	SCORE	Kataoka T, et.al, 2002 <sup>41</sup> , Grube E, et.al, 2004 <sup>42</sup>
Sirolimus	RAVEL	Morice MC, et.al, 2002 <sup>43</sup> , Regar E, et.al, 2002 <sup>44</sup> Serruys PW, et.al, 2002 <sup>45</sup> Abizaid A,

		et.al, 2004
Sirolimus	SIRIUS	Moses JW, et.al, 2003 <sup>47</sup> , Holmes DR, et.al, 2004 <sup>48</sup> Moussa I, et.al, 2004 <sup>49</sup> , Cohen DJ, et.al, 2004 <sup>50</sup>
Sirolimus	C-SIRIUS	Schampaert E, et.al, 2004 <sup>51</sup>
Sirolimus	E-SIRIUS	Schofer J, et.al, 2003 <sup>52</sup>
Sirolimus	SES-SMART	Ardissino D, et.al, 2004 <sup>53</sup>
Sirolimus	ISAR-SMART 2	Hausleiter J, et.al, 2004 <sup>54</sup>
Sirolimus	ISAR-STEREO	Hausleiter J, et.al, 2003 <sup>55</sup>
Sirolimus	ARTS II	<a href="#">Serruys PW</a> , et.al, 2004 <sup>56</sup>
Sirolimus	STRATEGY	Valgimigli M, et.al, 2004 <sup>57</sup>
Sirolimus	OSIRIS	Hausleiter J, et.al, 2004 <sup>58</sup>
Everolimus	FUTURE	Grube E, Sonoda S, et al, 2004 <sup>59</sup>
Actinomycin	ACTION	Leállítva , Serruys et.al, 2004 <sup>60</sup>

*Forrás: NICE (2004) p. 60. Table 16; kiegészítve: HunHTA-EGTM (sátirozott)*

A 14 vizsgálatból 2-t felfüggesztettek. Az ACTION vizsgálat az alacsony hatékonyság miatt, a SCORE a DES csoport magas MACE incidenciája miatt lett felfüggesztve. A két vizsgálatot a protokolloknak megfelelően jelentették.

A PATENCY vizsgálat esetén, bár a résztvevők toborzására vonatkozó terveket felfüggesztették – a paclitaxel-kibocsátó stent kiértékeléséhez -, a kezdeti megvalósíthatósági vizsgálat a megcélzott 50 résztvevőt összeszedte és 30. illetve 270 napon be is számolt róluk.

A paclitaxel kibocsátó stent-ek elemzése a DELIVER vizsgálatban hirtelen megszakadt, bár a 270 napról közölt adatokat.

Mivel ez a négy vizsgálat is a protokollok szerint történt, dokumentált, ezért szerepelnek ebben az elemzésben.

## **2.4. A bizonyítékok forrásai a DES hatékonyságáról összehasonlítva a hagyományos stentekkel**

A DES klinikai hatékonyságát (a „non-DES” stenthez hasonlítva) bizonyító vizsgálatok eredményeinek elemzéseinek többsége, a NICE 2004 HTA jelentés megírásakor még nem publikált. Emiatt az adatok elsősorban konferencia absztraktokból, internet alapú adatbázisokból és a NICE más elemzéseiből származnak. A NICE elemzés elkészítésének idején csak a RAVEL (2002) és a TAXUS I (2003) jelent meg peer-review formában. Jelenlegi tanulmányunk megírásához a 2005 január végéig megjelent klinikai vizsgálatokat is felhasználtuk.

### **2.4.1. Meta-analízis**

Babapulle et al. (2004) meta-analízisében 11 RCT vizsgálat – 5103 beteg – vizsgálatai alapján bizonyítja, hogy a gyógyszerkibocsátó stenttel végzett terápia igen hatásos terápia amely jelentősen csökkenti a fő nemkívánatos kardiovaszkuláris események számát (amely 7.8% DES esetén) a hagyományos stenthez viszonyítva (amely 16.4%). Az angiográfiás restenózis esetén is hasonló eredmények prezentálhatók, a DES esetén ez az arány 8.9%, míg a hagyományos stent esetén 12,3%. (16. táblázat)

## **2.5. Nem randomizált DES vizsgálatok**

Habár nincsenek bevélogatva ebbe az áttekintésbe a DES korai nem-randomizált vizsgálatait, mégis érdemel néhány szót, rövid ismertetést ebben a fejezetben.

DELIVER II és TAXUS III nem-randomizált vizsgálatok a paclitaxel-kibocsátó stent elemzésére. A DELIVER II vizsgálatba 1533 „magas restenosis rizikójú” beteget vontak be és követtek (nyílt módon) 3 évig. A bevezető biztonsági adatokat már publikálták. A TAXUS III prospektív, nem-randomizált vizsgálat, melybe viszonylag kevés résztvevőt választottak (30 beteg kap lassú-felszabadulású paclitaxel stent-et, 28 elérhető a követésben) és az in-stent restenosis-ra koncentrálnak, de jelenti a 30 napos MACE-t, a MACE-t mint elsődleges végpontot 5 évnél, a revaszkularizációt és restenosis-t mint kiegészítő végpontokat.

Tacrolimus kibocsátó eszközök (Jomed) elemzés alatt vannak 2 párhuzamos, nem-randomizált vizsgálatban, PRESENT és EVIDENT. Az EVIDENT vizsgálat a tacrolimus kibocsátó „stent-graft” használatát tanulmányozza SVG-ben.

A STRIDE vizsgálat elemzi a dexamethasone tartalmú, phosphorylcholine polimer bevonatú stentek hatékonyságát (BiodivYsio stent-ek, Abbott Vascular Devices). Ebben a nem-randomizált megfigyelésben (regiszter) 70 beteget vontak be, felhasználva egy korábbi csoport adatait (a DISTINCT stent versus stent vizsgálat), mint kontroll. A STRIDE elsődleges végpontja a bináris restenosis volt. Szintén az Abbott BiodivYsio-jától, az EASTER tanulmány prospektív pilot módon figyeli meg az oestradiol tartalmú stent-et több centrumban, akár 120 betegen. A nem-randomizált vizsgálat elsődleges végpontja a bináris restenosis 6 hónapnál, és a másodlagos megfigyelések a MACE és intravaszkuláris ultrahangos (IVUS) analízis.

## **2.6. A DES vizsgálatok minőségének elemzése**

Az elemzés elkészítéséhez és megjelentetéséhez ugyanazt a minőségi elemzési metódust (checklist) használtuk, mint amit más stent összehasonlító elemzések használnak. A gyógyszer kibocsátó stent elemzések minőségének elemzésének összesítése került feltüntetésre az 20. táblázatban.

A NICE (2004) vizsgálat 12 DES vizsgálat minőségét elemezte. A NICE (2004) HTA jelentés megírásakor a RAVEL vizsgálat publikált folyóirat cikként volt elérhető, ezért ezt használták forrásként. A TAXUS I és II részletes adatait, a gyártók bizalmasan, a NICE rendelkezésére bocsátották (a TAXUS I teljes publikációja a NICE (2004) minőségi elemzés befejezése után történt). További 8 vizsgálat (ACTION, ASPECT, E-SIRIUS, DELIVER, ELUTES, FUTURE, SCORE és SIRIUS) megjelent absztraktjait használták az elemzéshez. A PATENCY vizsgálat információi hiányosak, egy konferencia előadáson alapulnak.

Ezeknek a vizsgálatoknak a peer-reviewed publikációi a HunHTA-EGTM elemzés során már hozzáférhetőek voltak.

Megfelelő randomizáció és allokációs concealment módszert alkalmaztak a RAVEL, TAXUS I, és TAXUS II esetében. A randomizált betegszámot jelölték és 80% vagy afeletti résztvevő benmaradás (retention) volt minden vizsgálatban, kivéve a FUTURE, ahol a randomizált betegszámot nem jelölték pontosan, és az ACTION, amelyben az eredetileg randomizált betegek 74%-át vonták be a 6 hónapos elemzésbe. 10 vizsgálat „intention to treat” elemzése készült. Kimaradt a DELIVER vizsgálat, ahol a betegszám alacsonyabb, mint az eredetileg közölt randomizált szám, így nehezen elemezhető, ha az analízisben az eredetileg közölt allokáció szerepel, és a FUTURE vizsgálat, amelyet nem tudtunk minőség szempontjából elemezni. Megvalósíthatósági kritériumok, legalább részben (ASPECT, SCORE), vagy megfelelően szerepeltek minden vizsgálatban. Kiegészítő terápiák részben szerepeltek, kivéve FUTURE és SCORE esetén.

Eltérően a PTCA-tól és a CABG-től, a vakság (blindness) megvalósítható a DES vizsgálatoknál, a gyógyszer bevonatú és hagyományos stentek ily módon is összehasonlíthatók. A RAVEL kettős vak vizsgálat volt, hiszen a beavatkozást végrehajtók és a betegek sem tudták, hogy gyógyszert kibocsátó eszközt használnak-e. A TAXUS I és II esetén is vak (blind) volt a stent farmakológiai tulajdonsága a kezelők előtt, de csak a TAXUS II volt vak a beteg számára is. Az ELUTES vizsgálat vak volt a betegek oldaláról a stent típust illetően.

ELUTES, PATENCY, RAVEL, TAXUS I, és TAXUS II elemzői előtt álcázva volt a beavatkozás fajtája.

## **2.7. Az elérhető adatok minősége a DES vizsgálatoknál**

A NICE (2004) megírásakor a 12 RCT vizsgálatból mindössze 2 jelent meg mint peer-reviewed publikáció, ezeket egészítettük ki az azóta megjelent publikációkkal. (21. sz. táblázat)



## 21. táblázat

### DES: a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok minőségi elemzése a cikkben foglalt tanulmányokról

Tanulmány	Randomizáció			A kiindulási pont Összehasonlítható sága		Vakság						Visszavonások	
	Valódi random	Allokáció concealm ent	Nem leírt	Prezen tált	Teljesít ett	Alkalmassági kritériumoka t előírt	Más beavatkozások azonosítottak	Szakértők neve ismert	A beavatkozás s folyamata leírt	Résztvevők – beteg populáció	Eljárás előírás	>80% randomizál t a végső analízisben	Okok meghatározv a
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ACTION <sup>a</sup>	X	X	✓	X	X	✓	✓	X	X	X	X	✓X <sup>b</sup>	X
ASPECT <sup>a</sup>	X	X	✓	X	X	✓X	✓	X	X	X	X	✓	X
DELIVER <sup>a</sup>	NS	NS	✓	✓	✓	✓	✓	NS	NS	NS	X	✓	X
FUTURE <sup>a</sup>	NS	NS	X	✓	X	✓	X	NS	NS	NS	X	✓	X
ELUTES <sup>a</sup>	NS	NS	✓	X	NS	✓	✓	✓	NS	✓	X	✓	X
E-SIRIUS	X	X	✓	✓X	✓X	✓	✓	X	X	X	X	✓	X
PATENTC Y	NS	NS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NS	NS	X	✓	✓
RAVEL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓
SCORE <sup>a</sup>	X	X	✓	✓X	✓X	✓X	X	X	X	X	X	✓	X

SIRIUS <sup>a</sup>	X	X	✓	✓X	✓X	✓	✓	X	X	X	X	✓	X
TAXUS I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓
TAXUS II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓
TAXUS III.	regiszter	NA		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		
TAXUS IV	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
TAXUS V	✓	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt
TAXUS VI	✓	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt

A NICE (2004) véleménye szerint a konferenciák vizuális anyagai hasznosak a klinikum iránt érdeklődőknek, hogy napra készek legyenek a területük újdonságaiból. Emellett adatokat szolgáltathatnak a tervezésről, a résztvevőkről, a kimenetekről, melyek belefoglalhatók szisztematikus áttekintésekbe. Bár ezek a források nem felelnek meg a szigorú áttekintések világosságának, az adatok ellenőrzésének és az adatok pontosságának. Mivel csak ez az egy „csatorna” létezik, az előadás, az elkészített, formális, vizuális része a konferenciáknak, az elérhető, kiegészítő részletek, minősítések, beszélgetések vagy hibajegyzékek hiányozhatnak.

A kinyert adatok és az összesített elemzések minősége (pontosságára, részletességére és világosságára vonatkozóan) ezeken az adatokon alapul. Mivel az adatok változhattak, óvatosságot igényel az outcome-ok interpretálása. Az alkalmazott módszer az adatok, források és az áttekintés közötti tisztább, pontosabb átvihetőséget célozza.

A felhasznált elektronikus és nyomtatott anyagokban szereplő adatokban folyamatosan talákoztunk nyilvánvaló hiányosságokkal és inkonzisztenciával. Például az ACTION vizsgálat, ahol az egyik hivatkozás szerint a stent allokációs ágon 121, 120 a DES 2,5 µg és 119 a DES 10 µg karon a résztvevők száma, míg másik hivatkozásban a stent 119 (és 118), 120 a DES 2,5 µg, 121 a DES 10 µg karon a résztvevők száma. Az ACTION két forrásában eltér a MI számaiban 30 napnál is, 0 a stent csoportban és 4 a DES csoportban, míg 1 MI a stent és 3 a DES csoportokban a másik forrás szerint. A SCORE egy absztraktjában, ACC 2002, az egyes beavatkozásokban résztvevők száma fordítva szerepel (DES 134, stent 126), mint a CRF Drug-Eluting Stent Symposium 2002 előadásában és más forrásokban, ahol a stent karon 138, a DES karon 128. Ezen eltérések okai ismeretlenek.

## **2.8. DES: a klinikai vizsgálatok főbb jellemzői**

22. táblázat

A 2005 január végéig publikált klinikai vizsgálatok legfontosabb jellemzői

Vizsgálat	Intervenció	Elsődleges kimenetek	Másodlagos kimenetek	Helyszín és centrumok	Beválasztási kritérium	Kizárási kritérium	Kiegészítő terápiák	Követés
<b>ACTION</b>	Actinomycin Bevonat nélküli MULTI-LINK TETRA Actinomycin- bevonatú MULTI-LINK TETRA-D (2,5 és 10 µg tartalmú stentek)	MACE 30. napnál Helyi szöveti hatások 6 hónapnál Volumetriás károsodás csökkenés 6 hónapnál Átmérő (diametriás) stenosis csökkenés angiographiás %, 6 hónapnál	Akut sikeresség, TVF 30 napnál, 6 és 12 hónapnál, Angiographiás BRR 6 hónapnál	Multicentrikus (28), Európa, Ausztrália, Új- Zéland, Brazília	Natív coronaria arteria, 3-4 mm érátmérő, lesio fedhetősége 18 mm-es stenttel, cél lesio coronaria-ág DS >50% és <100%, CABG- re alkalmas	40% < kezeletlen lesio distalisan és proximalisan a cél lesio oldalán, kamra aorta szájadéknál való elhelyezkedés, védtelen (unprotected) bal fő CA, többszörös lesiok melyek (staged) beavatkozást igényelnek 30 napon belül a beavatkozás előtt vagy azt követően, vírus fertőzés	GP IIb/IIIa receptor antagonista	Klinikai 30 nap, 6 hónap, 1 év Angiographiai: beavatkozást követően, 6 hónap
<b>ASPECT</b>	Paclitaxel Sima Supra G stent Supra G paclitaxel (nem polimerizált) bevonatú stentek nagy-dózis 3,1 µg/mm <sup>2</sup> , kis-dózis 1,3 µg/mm <sup>2</sup>	Hatásosság: Angiographiai DS % 4-6 hónapnál, késői csökkenés (late loss) 6 hónapnál, restenosis ráta Biztonságosság : MACE 1 és 6		Multicentrikus (3), Ázsia	Egy (single), 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 (tortuosity), hajlat (angulation)>45°, trombus, teljes occlusio, MI 72 órán belül, CI vérlemezke ellenes anyagok (antiplatelet agents), bal fő lesio, LVEF <40%	aszpirin, clopidogrel (137), vagy cilostazol (37) beavatkozást követő 1-6 hónapig	

		<b>hónapnál</b>						
<b>DELIVER</b>	Paclitaxel Bevonat nélküli MULTI-LINK PENTA stent ACHIEVE MULTI-LINK PENTA nem polimerizált paclitaxel stent	<b>TVF 270 napnál</b>	<b>MACE ABR 240 napnál</b>  <b>Diameter stenosis% 240 napnál</b>	<b>Multicentrikus (≥16), USA</b>	<b>Több ér beteg fokális de novo lesiokkal natív coronaria arterián, 2-5 – től 4,0 mm átmérő</b>	<b>Cél lesio kamra aorta szájadéknál való elhelyezkedése, védtelen (unprotected) bal fő CA, angiographiailag igazolt trombus, kemény (heavy) calcificatio, rendkívüli tekervények (tortuosity), hajlat (angulation) LVEF &lt;30%, korábbi vagy tervezett beavatkozás 180 napon belül</b>	<b>Beavatkozás előtt: aszpirin, clopidogrel Beavatkozáskor: heparin, GP IIb/IIIa gátló 652 esetben az 1043-ból Beavatkozás után: aszpirin (£365), clopidogrel 90 napig</b>	<b>Klinikai, kórházban, 30 és 270 napnál Angiographiai 240 napnál</b>
<b>E-SIRIUS</b>	Sirolimus Bevonat nélküli Bx Velocity Stent CYPHER sirolimus kibocsátó stent <sup>a</sup>	<b>In-stent MLD 8 hónapnál</b>	<b>MACE 1, 6, 9, 12 hónapnál, 2-5 évnél Angiographiai BRR (≥50%) 8 hónapnál TLR, TVR, TVF 9 hónapnál Eszköz/lesio/eljárás sikeressége (a kórházban)</b>	<b>Multicentrikus (35), Európa</b>	<b>Egy (single), de novo coronaria lesio, 2,5-3 mm átmérő, 15-32 mm hossz, DS &gt;50%, CCS angina vagy UA (Braunwald B&amp;C, I-II) vagy dokumentált silent ischemia</b>	<b>MI £24 óra, védtelen (unprotected) bal fő betegség, kamra aorta szájadéknál lesio, teljes occlusio, trombus, meszesedett calcificalt lesio, LVF £25%, sérült vesefunkció, eszközös előkezelés balon angioplasztika kivételével, korábbi vagy tervezett beavatkozás 30 napon belül</b>	<b>Beavatkozás előtt: aszpirin, clopidogrel vagy ticlopidin Beavatkozás közben: heparin, GP IIb/IIIa gátlók (at operators discretion) Beavatkozás után: aszpirin (indefinitely), clopidogrel vagy ticlopidine (2 hónapig)</b>	<b>Klinikai 1, 6, 9, 12 hónap, és 2- 5 év Angiographiai 8 hónap</b>

<b>ELUTES</b>	Paclitaxel <b>V-flex Plus PTX</b> <b>DES</b> nem polimerizált paclitaxel-lal 4 koncentrációban (0,2, 0,7, 1,4, 2,7 µg/mm <sup>2</sup> )	<b>Hatásosság:</b> DS % <b>Késői</b> csökkenés (late loss) 6 hónapnál <b>Biztonságosság</b> : MACE 1 és 6 hónapnál		<b>Multicentrikus</b> (10) Európa	<b>De novo</b> lesiok (hossz <15 mm, A/B I típus) 2,75-3,50 mm natív erekben	<b>Súlyos</b> meszesedés(calcification), bal fő lesio (left main lesion), cél ér több lesioja	aszpirin clopidogrel 3 hónapig	
<b>FUTURE</b>	Everolimus <b>Bevonat nélküli S-</b> <b>stent</b> <b>Challenge S-stent</b> everolimus kibocsátó	<b>MACE 30</b> napnál	<b>Klinikai</b> kivitelezés: Eszköz sikeresség, MACE, angiogram, restenosis 6 hónapnál	<b>Egy centrum,</b> <b>Siegburg,</b> <b>Németország</b>	<b>De novo</b> coronaria lesio, 2,75 és 4 mm között, hossz kevesebb mint 28 mm, DS 50- 99%, angina/ischemia tünetei, CABG- re alkalmas	<b>AMI 4 héten belül,</b> cardigen shock, fennálló congenitális szív betegség, DM, LVEF <30%, trombus vagy csökkent distalis keringés, oldal ág átmérő >2 mm, egynél több stent szükséges		<b>Klinikai</b> elemzés 1, 6 hónapnál <b>Angiogram 6</b> hónapnál

<b>PATENCY</b>	Everolimus Bevonat nélküli Logic stent Logic PTX paclitaxel kibocsátó stent (2,0 µg/mm <sup>2</sup> )		<b>Biztonság:</b> MACE 30 napnál és 9 hónapnál	<b>Multicentrikus</b> (6), USA	<b>De novo lesio</b> natív coronaria arterián, RVD 2,7-4,0 mm		<b>clopidogrel 3</b> hónapig	<b>Klinikai</b> elemzés 1, 9, 18 hónapnál Angiogram 6 hónapnál
<b>RAVEL</b>	Sirolimus Bevonat nélküli Velocity stent Bxvelocity sirolimus kibocsátó stent <sup>a</sup>	<b>Késői in-stent</b> luminális csökkenés (közvetlenül a beavatkozás után és 6 hónapnál)	<b>In-stent</b> restenosis%,bináris restenosis, kiegészítő (composite) végpontok (halál, MI, TVR) 1, 6 és 12 hónapnál	<b>Multicentrikus</b> (19), nemzetközi	<b>Egy (single)</b> elsődleges lesio, natív coronaria arteria, 2,5-5,5 mm átmérő (lefedhető 18 mm-es stenttel), 51-99% luminális átmérő restenosis, ≤TIMI I, stabil, instabil vagy silent ischemia	<b>Evolving MI, bal CA</b> stenosis, grafftal nem védett, okozott luminális szűkület ≥ 50%, kamra aorta szájadéknál lévő lesio, meszesedett lesio (stent előtti tágításra alkalmatlan), látható trombus, LVEF <30%, aszpirin, clopidogrel, ticlopidin, rozsdamentes acél, kontraszt anyag intolerancia, terhesség	<b>aszpirin,</b> heparin, clopidogrel vagy ticlopidine	

<b>SIRIUS</b>	Sirolimus Bevonat nélküli Velocity stent Bxvelocity sirolimus kibocsátó stent <sup>a</sup>	<b>TVF 9 hónapnál</b>	<b>MACE, angiographiai BRR (≥50%) 8 hónapnál, TLR és TVR 9 hónapnál, angiographiai késői csökkenés (late loss) és MLD 8 hónapnál</b>	<b>Multicentrikus (53), USA</b>	<b>Egy (single), de novo natív coronaria lesio, ≥2,5 és ≤3 mm átmérő, ≥15 mm hossz, DS &gt;50% és 100%, CCS angina (I- IV) vagy UA (Braunwald B&amp;C, I-II) vagy silent ischemia</b>	<b>MI ≤24 óra, bal fő lesio (left main lesion), kamra aorta szájadéknál lévő lesio, teljes occlusio, trombus, meszesedett lesio, LVF ≤25%, sérült vesefunkció, eszközös előkezelés balon angioplasztika kivételével,</b>	<b>Beavatkozás előtt: aszpirin, clopidogrel ticlopidin Beavatkozás közben: heparin, GP IIb/IIIa gátlók Beavatkozás után: aszpirin, clopidogrel ticlopidine</b>	
<b>SCORE</b>	Taxane származék <b>QP2 (7- hexanolytaxol) Bevonat nélküli stent (81% QueST stent) QUANAM QP-2 kibocsátó stent („mérsékelt kibocsátású” polimer tokokból sleeves – 3200, 4000, 4800 µg/stent)</b>	<b>Biztonságosság : MACE Hatásosság: TVR, restenosis 6 hónapnál, késői keresztmetszet csökkenés, MLD, IVUS elemzés</b>		<b>Multicentrikus (15), Európa</b>	<b>De novo coronaria lesio, natív ér, RVD 3,0-3,5 mm, lesio hossza &lt;20 mm</b>	<b>Major oldalág (&gt;2 mm), kedvezőtlen PTCA eredmények, súlyos tekervények (tortuosity), súlyos meszesedés, AMI 1 héten belül, LVEF &lt;30%</b>	<b>„hosszú távú” clopidogrel javallt</b>	



<b>TAXUS I</b>	Paclitaxel Bevonat nélküli NIR <sup>b</sup> paclitaxel kibocsátó (lassú felszabadulású polimer bevonatú) NIRx Conformer coronaria stent <sup>b</sup>	MACE 30 napnál	Átmérő stenosis %, MLD, MLD csökkenés, restenosis ráta (> 50% DS) 6 hónapnál	Multicentrikus (3), Németország	Egyszerű (single) de novo vagy restenosisos lesiok, hossz ≤12 mm, érátmérő 3,0-3,5 mm, DS 50-99%	Jelenlegi MI (<72 óra), LVF >30%, stroke 6 hónapon belül, vese diszfunkció, aszpirin, clopidogrel, ticlopidine CI, egynél több stent szükséges	Beavatkozás előtt: aszpirin, heparin, clopidogrel Beavatkozás után: aszpirin 12 hónap, clopidogrel 6 hónap	1, 6, 9, 12 hónap beavatkozás után és 6 hónapnál angiogram
<b>TAXUS II</b>	Paclitaxel Bevonat nélküli NIR paclitaxel kibocsátó NIRx (lassú felszabadulású, közepes felszabadulású)	Nettó in-stent térfogat (volume) elzáródás (IVUS elemzéssel)	MACE 6, 12 hónapnál, 5 évnél TLR, TVR, DS %, restenosis ráta	Multicentrikus (61), 15 ország, Európa	Egyszerű (single) de novo lesiok, 3,0-3,5 mm, <12mm, dokumentált AP	Jelenlegi MI (<72 óra), stroke 6 hónapon belül, vese diszfunkció, LVF >30%,	aszpirin 6 hónap clopidogrel 6 hónap	
<b>TAXUS III. (regiszter)</b>	Taxus NIRx	regiszter TLR, TVR			Lesio hossza 13.6±6,4; Ref. Vessel size (mm): 2,75±1,2; % DS: 67±11; stentek száma: 1,46			5 év

<b>TAXUS IV</b>	Paclitaxel Bevonat nélküli NIR <sup>b</sup> paclitaxel kibocsátó (lassú felszabadulású polimer bevonatú) NIRx Conformer coronaria stent	Ischemia – driven TVR 9 hónap alatt		Multicentrikus (USA) 73 centrumban 1314 beteg				
<b>TAXUS V.</b>	TAXUS <sup>TM</sup> Express <sup>2</sup> Paclitaxel Eluting SR stent vs. Express <sup>2</sup> de novo lesio esetén	TVR 9 hónap	megjelenés alatt	66 centrum 1172 beteg	megjelenés alatt	megjelenés alatt	megjelenés alatt	9hónap
<b>TAXUS VI.</b>	Paclitaxel Eluting MR stent de novo lesio 18-40mm	TVR 9 hónap	megjelenés alatt	44 centrum 448 beteg	De novo coronary lasions 10-28 mm hosszú, 2,5-3,75 mm átmérő	megjelenés alatt	megjelenés alatt	Megjele12 hónapnál alatt

Esemény ráták (nemkívánatos események) a táblázatban

ABR – angiographiai bináris restenosis, BRR - bináris restenosis ráta, CA – coronaria artéria, DS – daimeter, átmérő stenosis, GP – glycoprotein, TVF – cél-ér sérülés (target vessel failure), UA – instabil (unstable) angina.

<sup>a</sup> CYPHER sirolimus stent szállító rendszer

<sup>b</sup> Hand-mounted stent

Forrás: NICE (2004) p. 64-67, Table 19. Kiegészítve: HunHTA-EGTM (sátirozott)

A Taxus V és Taxus IV vizsgálatok még nem kerültek peer reviewed folyóiratban publikálásra, azonban a rendelkezésre álló adatok alapján már látható, hogy a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan jobbak az eredmények. A Taxus V esetén a 9 hónapos követés eredménye azt mutatja, hogy a 2,25 mm stent alcsoportban a MACE szövődmények a Taxus csoportban 18,9% volt szemben a 26,9% kontroll csoporttal (P=0,2343) az összes TVR esetén ez az arány a Taxus csoportban 16,0% volt szemben a 24,7% kontroll csoporttal (P=0,1565), az összes TLR esetén ez az arány a Taxus csoportban 10,4% volt szemben a 21,5% kontroll csoporttal (P=0,0332). A Taxus V esetén a 9 hónapos követés eredménye azt mutatja, hogy a 4 mm stent, nagy erek alcsoportban a MACE szövődmények a Taxus csoportban 6,5% volt szemben a 14,9% kontroll csoporttal (P=0,0676) az összes TVR esetén ez az arány a Taxus csoportban 4,3% volt szemben a 7,9% kontroll csoporttal (P=0,3775), az összes TLR esetén ez az arány a Taxus csoportban 0,0% volt szemben a 5,0% kontroll csoporttal (P=0,0332).

### **2.8.1 Résztvevők száma, centrumok és azok elhelyezkedése**

Az elemzésekbe bevont vizsgálatokban a résztvevők száma 4367 volt (NICE 2004). A vizsgálatokban randomizált betegek száma 36-tól (FUTURE) több mint 1000-ig terjedt (DELIVER, SIRIUS). Egy kivételével (FUTURE, németországi centrum) mindegyik multicentrikus vizsgálat, hét európai központban (ACTION, E-SIRIUS, ELUTES, SCORE, TAXUS I, TAXUS II és RAVEL), ASPECT Ázsiában és DELIVER, PATENTCY és SIRIUS az USA-ban zajlott.

### **2.8.2 Stent típus**

Minden DES vizsgálatban gyógyszerkibocsátó eszközt hasonlítottak hagyományos stenthez, három paclitaxel vizsgálathoz randomizáltak betegeket, melyekben különböző gyógyszer dózisú és felszabadulási sebességű stentet alkalmaztak. ASPECT alacsony és magas dózisú paclitaxel stentet hasonlított hagyományos stenthez. ELUTES négy különböző dózist hasonlított bevonat nélküli eszközhöz, míg a TAXUS II-ben két olyan DES típust használtak, melyekben azonos mennyiségű volt a hatóanyag, de lassú vagy közepes volt azok

felszabadulása. Az ACTION vizsgálat az actinomycin tartalmú stentet két koncentrációban elemezte.

### **2.8.3 Kiegészítő terápiák**

Két vizsgálat kivételével (FUTURE, SCORE) beszámoltak a betegek kiegészítő gyógyszeres terápiájáról. Ezekben előfordult aszpirin (ASPECT, DELIVER, E-SIRIUS, ELUTES, RAVEL, SIRIUS, TAXUS I és TAXUS II) és clopidogrel (ASPECT, DELIVER, E-SERIOUS, ELUTES, PATENTCY, RAVEL, SIRIUS, TAXUS I és TAXUS II), cilostazol (ASPECT) vagy ticlopidine (E-SERIOUS, RAVEL SIRIUS). ACTION, E-SIRIUS, SIRIUS glycoprotein IIb/IIIa gátlót biztosított a betegeknek.

### **2.8.4 DES: elsődleges és másodlagos végpontok**

Az elsődleges és a másodlagos végpontok vizsgálatonként eltérőek, melyek megtalálhatók az 22. táblázatban. Bár a legtöbb fontos vizsgálat MACE vagy MACCE vegyes kimeneteket használt, a vizsgálatokban a definíciók nem teljesen voltak egységesek. A kardiális események definíciója vizsgálatonként a 23. táblázatban került feltüntetésre.

## 23. táblázat

### A kardiális események definíciója klinikai vizsgálatonként

Vizsgálatok	Eseményráták összetétele
ACTION	MACE: halál, MI, TLR
ASPECT	MACE: halál, MI, CABG,TLR, és TLR SAT-ban
DELIVER	TVF: halál, MI, TLR, TVR ('MACE' közölve 30 napnál, de nem meghatározott)
ELUTES	Halál, MI, CABG, TLR, SAT
FUTURE	MACE: nem meghatározott
PATENCY	MACE: halál, MI, CABG,TLR, SAT
RAVEL	MACE: halál, CABG, TL PTCA, SAT, akut trombózis, MI
SCORE	MACE: halál, MI, TVR
SIRIUS	MACE: halál, MI, TVR
TAXUS I	MACE: halál, MI, TVR, stent trombózis
TAXUS II	MACE: halál (kardiális), MI, TVR
TAXUS III	MACE: halál, TLR, TVR, MI, stent trombózis, CABG
TAXUS IV	MACE: halál, TLR, TVR, MI, stent trombózis, CABG, TVF, Non-TLR
TAXUS V	MACE: halál, TLR, TVR, MI, stent trombózis, CABG
TAXUS VI	MACE: halál, TLR, TVR, MI, stent trombózis, CABG, TVF, Non-TLR
SAT: Subakut trombózis, TVF: Target Vessel Failure	

Forrás: NICE (2004) p. 68. Table 20; kiegészítve: Corvinus Egyetem HunHTA-EGTM (sátfírozott)

### **2.8.5. Revaszkularizáció**

A revaszkularizációk megfigyelése, mint összetett esemény része, különös figyelmet érdemel két szempontból is. Először, a dokumentált revaszkularizáció a kezelt, cél lesión (kezelt, TLR), éren (kezelt, TVR) történt vagy sem (valószínűleg nem kezelt, cél ér bevonása)? A 24. táblázat mutatja a különböző vizsgálatok revaszkularizációs leírásait.

## 24. táblázat

### A klinikai vizsgálatok revaszkularizációs leírása

Vizsgálat	SAT	TLR	TLR + TVR	TVR (non-TLR)	Target-RR	Non-T-RR	Egyéb RR
ACTION		Közölve		Közölve			
ASPECT	Közölve	Közölve					
DELIVER	Közölve	(Közölve )		(Közölve)			
ELUTES	Közölve	Közölve					
FUTURE							
PATENCY	Közölve	Közölve					
SCORE	Közölve	Közölve		Közölve			
SIRIUS	Közölve	Közölve		Közölve			
RAVEL		Közölve			Közölve		
TAXUS I		Közölve	Közölve	Közölve	Közölve		
TAXUS II	Közölve	Közölve	Közölve	Közölve			
TAXUS III		Közölve		Közölve			
TAXUS IV	Közölve	Közölve	Közölve	Közölve			
TAXUS V	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt
TAXUS VI	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt

SAT, subakut trombózis; TLR target lesio revaszkularizáció; TVR, target ér revaszkularizáció; TLR + TVR, TLR és TVR összege; Target-RR, target revaszkularizáció; Non-T-RR, non-target revaszkularizáció; Egyéb RR, egyéb revaszkularizáció (target-RR + non-T-RR).

Forrás: NICE (2004) p. 68. Table 21; kiegészítve: Corvinus Egyetem, HunHTA-EGTM

A study-kban használt kategóriák definícióinak korlátozottan elérhető adatai nem tették lehetővé a vizsgálatok eredményeinek közvetlen összehasonlítását, kivéve, amikor a revaszkularizáció szerepelt az esemény rátában.

Egy másik szempont, hogy a revaszkularizációt angiográfiás követéses protokollal, vagy a tünetek jelentkezésére indikálták. TAXUS I és II, IV, V, a RAVEL, SIRIUS és E-SIRIUS protokollok (követve a NICE ajánlását) a jelenleg érvényes FDA definíció alapján indikálták a TLR-t vagy TVR-t, mely a következő:

„ A TVR/TLR will be considered as clinically driven if: (a) the patient had a positive functional study; (b) ischemic ECG changes at rest in a distribution consistent with the target vessel; or (c) ischemic symptoms and an in-lesion diameter stenosis  $\geq 50\%$  by QCA. Revascularization of the target vessel with an in-lesion (target or non-target) diameter stenosis  $\geq 70\%$  (by QCA) in the absence of the above mentioned criteria will also be considered clinically driven. In the absence of QCA data for relevant follow-up angiograms, the clinical need for revascularization will be adjudicated using the presence or absence of ischemic signs and symptoms.

Non-clinically driven repeat TVR/TLRs are those in which the patient undergoes a non-emergent revascularization of the target vessel with an in-lesion (target or non-target) diameter stenosis  $< 50\%$  (by QCA). Non-emergent repeat TVR/TLR for an in-lesion (target or non-target) diameter stenosis  $< 70\%$  (by QCA) in patients without either a positive functional study or angina is also considered non-clinically driven”

NICE (2004) p.68.

Ezen definíciókat használva is gyakran körülményes az adatok szétválogatása. Például, a RAVEL vizsgálat beszámol az angiográfiával és a klinikailag alátámasztott MACE-ről a táblázatában, ahol azonban a szövegben „klinikai” események (mint angina vagy abnormális terheléses teszt) szerepelnek, nem egyértelmű, hogy csak ezeket értékelték, és esetleg a 70%-nál nagyobb szűkületű „klinikai alapú” eseteket külön kezelték. A gyártó által kiadott adatok alapján egy beteg sem volt, aki csak ennek az egy kritériumnak volt megfelelő. A teljes MACE előfordulás az idézett RAVEL vizsgálatban 34 a 118-ból a non-DES karon és csak 23 a 118-ból „klinikailag igazolt” MACE. Ez utóbbi érték került a meta-analízisbe. Mivel nem



volt angiográfiával készült revaszkularizált beteg a DES karon, az esemény ráta nem változott ezzel a kikötéssel.

Ez a fejezet, lejjebb, újból tárgyalásra kerül a gazdasági résznél, ahol a felmerült költségek elemzésekor figyelembe kell venni minden revaszkularizációt, nem csak a cél lesionál, hanem az összes kivitelezettet.

### **2.8.6 Restenosis és angiográfiai kimenetek**

Minden vizsgálat tervben szerepelt angiográfiai adatgyűjtés a beavatkozás után, középtávon (8 hónap a SIRIUS és E-SIRIUS, 6 hónap az összes többi esetben). A követés 95-100%-os volt a TAXUS I és a TAXUS II résztvevőinél, 85-91% a SIRIUS, ASPECT, RAVEL és ELUTES és 81% a SCORE esetén.

A bináris restenosis vizsgálatának létjogosultsága és több klinikailag fontos kimenet bevezetése merült fel mindeközben. Ezen mérések kiértékelése folyamatban van. Bár a cikk protokolljában ezek, mint kimenetek szerepeltek, itt lennének megjelenítendőök.

### **2.8.7 DES: a vizsgálatokba bevontak**

#### **Minta, mérete**

Az egyes klinikai vizsgálatokban résztvevők adatai a 25. sz. táblázat

25. táblázat

A vizsgálatokban résztvevők adatai

Vizsgálat	Beavatkozás	Átlagéletkor		Nem (% férfi)	Lesio kategória (%)		ACS (%)	Korábbi kardiális esemény (%)		DM (%)
ACTION	Stent	61 (±11)		78	A	5		Elsődleges MI	41	5
	121	(n=119)			B1	32			(n=119)	(n=119)
	119				B2	62				
					C	0				
					(n=118))					
	DES	2.5 (n=120), 2.5 (n=120)	2.5 (n=120)	78	2.5 (n=120)		UA	Elsődleges MI		2.5 (n=120)
	239(241)			79	A	9	10(n=121)	2.5 (n=120)	38	10(n=121)
		2.5µ/cm <sup>2</sup> 120			B1	31	2.5 (n=120)	10(n=121)	38	
	120				B2	59				
		10µ/cm <sup>2</sup> 119			C	1				
	121									
ASPECT	Stent	58(±11)		76	Összesen: (n=177)					17
	59				A	53				
					B1	40				
					B2	5				
					C	1				
					A és B1 lesiok					
					Stent	92				
	DES	3.1	58 (±9) 3.1	80	3.1	92				3.1
	118	1.3	60 (±9) 1.3	72	1.3	97				1.3
		1.3 µg/mm <sup>2</sup> 60								
	3.1 µg/mm <sup>2</sup> 58						Elsődleges MI:		26.8	

DELIVER	Stent	62.7		70.7				27.2		
	519							Elsődleges MI:		30.7
	DES	61.8		70.5				27.2		
	524									
E-SIRIUS	Stent	62.6 (±10.3)	71.2				CCS class III vagy IV:	Elsődleges MI:		(n=176)
	175	(n=177) <sup>b</sup>					(n=166)		43.4	
	DES	62.0 (±11.4)	70.3				CCS class III vagy IV:			
	175						(n=168)			
							43.5			
ELUTES	Stent	Összesen:		Összesen:	Típus B1	59				
	38	60 (±11)		82.3	Típus B2	10				
	DES 152				B1	64				
					B2	8				
		0.2 µg/mm <sup>2</sup>	37		B1					
		0.7 µg/mm <sup>2</sup>	39		0.2	59				
		1.4 µg/mm <sup>2</sup>	39		0.7	72				
		2.7 µg/mm <sup>2</sup>	37		1.4	64				
					2.7	62				
					B2					
					0.2	5				
					0.7	8				
					1.4	5				
					2.7	13				

FUTURE	Stent	65.1 ( $\pm 10$ )		A	25.0		Elsődleges MI:		
	12			B1	50.0		16.7		0.0
				B2	25.0				
	DES	63.5 ( $\pm 9$ )		A	16.7		Elsődleges MI:		
				B1	66.7		4.2		0.0
				B2	16.7				
PATENCY	Stent								
	26		62					23	
	DES			B1, B2 és C	77				
	24		67					25	
				B1, B2 és C	92				
RAVEL	Stent	59.7 ( $\pm 10.1$ )	81	A	4	UA:	Elsődleges MI:	21.2	
	118			B1	35	52	33.9		
				B2	61				
	DES	61.8 ( $\pm 10.7$ )	70	A	8	UA:	Elsődleges MI:	15.8	
	120			B1	38	48	37.5		
				B2	54				
SCORE	Stent	63.1 (35-81)	78	A	17		Elsődleges MI:	21	
	138	62.5 (34-80)		B1	49		41		
				B2	25				
				C	8				
	DES	61.2 (34-80)	81	A	20		Elsődleges MI:	20	
	128	60.6 (33-79)		B1	48		39		
				B2	21				
				C	9				

SIRIUS	Stent	62.4		69.6	A	7.8	UA:	Elsődleges MI:	28.2	
	525				B1	38.1	53.9	32.9		
					B2	33.5		(n=519)		
					C	20.6				
	DES	62.1		72.6	A	7.4	UA:	Elsődleges MI:	24.6	
	533				B1	34.0	53.1	28.2		
					B2	32.6		(n=521)		
					C	26.0				
TAXUS I <sup>118</sup>	Stent	63.8±7.8		83	Típus A	13.3		Elsődleges MI:	DM	13
	30				Típus B1	43.3		30		
					Típus B2	43.3				
					Típus C	0.0				
					Típus A	32.3		Elsődleges MI:	DM	23
					Típus B1	38.7		26		
					Típus B2	29.0				
					Típus C	0.0				
TAXUS II	Stent	59.7		77.9			UA:	Elsődleges MI:	15.1	
	270						36	42.0		
	DES	Lassú DES	61.5	Lassú DES 70.2			UA:	Elsődleges MI:	Lassú DES	10.7
	266	Közepes DES	59.3	Közepes DES 76			Lassú DES 35.1	Lassú DES 35.1	Közepes DES	17.0
							Közepes DES 30.0	Közepes DES 39.0		
TAXUS III										
TAXUS IV	DES									
TAXUS V	stent	63+/-11		70	B2, C	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	
TAXUS VI.	stent	62+/-10		76	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	Megjelenés alatt	

Forrás: NICE (2004) p. 70. Table 22. kiegészítve: HunHTA-EGTM (sáfrányozott)

Összesen 4367 beteget vontak be a megfigyelt vizsgálatokba (NICE 2004). Ebből 2323-at taxane (vagy származékai), 1684-et sirolimus és 360-at actinomycin kibocsátó stent elemzésbe. A DES versus kontroll karokra randomizált betegek száma nem egyenlő, ami 3 vizsgálatnak köszönhető (ACTION, ASPECT és ELUTES), melyek a kibocsátott hatóanyag különböző mennyiségeit hasonlították egy kontroll csoporthoz.

Rövid jellemzés az összegyűjtött, különböző, vizsgálatokhoz. Az ASPECT 99,4%-os technikai sikerről számolt be a résztvevőknél. Másik esetben, DELIVER, az eszköz sikeressége 99,0% volt a hagyományos stenttel, partner megfigyelése alapján, és 98,5% DES-el. A TAXUS I publikációban 100% eljárási és technikai sikeresség szerepelt, ugyan non-study stenteket alkalmaztak, 4/30 a stenteknél és 6/31 a DES résztvevőknél. A megfigyelt eljárások a többi DES vizsgálatban is jelentős fenntartásokkal, korrekcióval kezelendők, de ezek nem számszerűsíthetők az elérhető adatok alapján.

### **2.8.8 Vizsgálati bevonási és kizárási kritériumok**

A vizsgálatok általában összehasonlíthatók, kivéve a SIRIUS, melyben a betegeknek kisebb erekben és hosszabbak voltak a lesio-i és a RAVEL, ahol szintén kisebb erek voltak érintettek.

#### **Kor, nem stent típusok**

Az átlagéletkor 59 és 65 között mozgott, férfi többséggel minden esetben, arányuk a résztvevők közt 65-89%.

#### **Megfigyelt akut és krónikus állapotok, erek és lesio-k, lesio-k jellemzői**

Akut vagy fenálló (recent or current) miokardiális infarktus (MI) kizáró tényező az ASPECT, E-SIRIUS, FUTURE, RAVEL, SIRIUS, SCORE, TAXUS I, és TAXUS II vizsgálatokban. Az ELUTES, és az ACTION nem jelöli, hogy a MI kizárna betegeket.

A betegek jelenlegi és múltbeli egészségi faktorait rögzítették minden vizsgálatban. A diabetes mellitus-os (DM) betegek aránya 14% és 29% között változott. A 2-es típusú DM betegek aránya 14,5% az ACTION-ben és a TAXUS II-ben, 26,4% a SIRIUS-ban és a legmagasabb a DELIVER-ben, ahol 28,7%. A FUTURE vizsgálatból kizárták a diabetes-es betegeket.

Minden vizsgálat közölt legalább néhány információt a lesio-ról vagy a cél-ér jellemzőiről (lesio kategória, ér- átmérő vagy hossz).

### **2.8.9 DES: data analysis**

A meta-analízis jelöli az esemény-rátát, a mortalitást, akut miokardiális infarktus (AMI), és a bináris restenosis-t. Az adatokat fixed-effect modellel vagy odds rátával és 95% konfidencia intervallummal összesítették. Ahol minőségi heterogenitás jelentkezik, ott a véletlen hatás elemzésének eredményét is közölték.

Nem elengedhető ebben az áttekintésben az eltérő gyógyszereket kibocsátó stentek összehasonlítása. Ezen elemzés elkészítéséhez a stentek hatóanyagai könnyen azonosíthatóan jelölve, csoportosítva vannak. Három vizsgálat (ASPECT, ELUTES és SCORE) egy-egy hatóanyag eltérő dózisait, míg a TAXUS II a lassú és közepes gyógyszer felszabadulást elemezte. Az elemzés céljaihoz a vizsgált csoportok összesítettük

### **2.8.10 DES: esemény ráta**

A legtöbb elemzés a 6 hónapos (OR 0,49, 95% CI 0,38-0,61) és a 12 hónapos (OR 0,37, 95% CI 0,27-0,50) esemény rátát használja DES-nél. Mivel 6 hónapos analízisekben eltérések vannak, az elemzést újraszámították véletlen hatás (random effect) modellel. Az inkább konzervatív elemzés szerint az OR 0,59 (95% CI 0,31-1,11). Az irányokat és a megbízhatóságot megerősítették a RAVEL 2 éves adatai (OR 0,46, 95% CI 0,22-0,97).

### **2.8.11 DES: mortalitás**

A halálozás ritka esemény volt a vizsgálatokban. Nincs bizonyíték a csoportok közti különbségre. Az esemény ráta rövid-távon nem mutat eltéréseket a csoportok között. Ennek is megerősítését adta a RAVEL 2 éves elemzése. 2 év alatt a RAVEL DES karán 5 nem-kardiológiai haláleset, a non-DES karon 1, míg kardiológiai eset 1 illetve 2 történt.

### **2.8.12 DES: AMI**

6 hónapos távon nincs bizonyíték az AMI incidencia különbségére a DES és a hagyományos stentek között. A 12 hónapos adatok AMI incidencia növekedést jeleznek a DES csoportban. Ez elsősorban a SCORE tanulmány kimeneteinek következménye. A 2 éves RAVEL adatok nem mutatnak eltérést az AMI rátában a csoportok között.

### **2.8.13 DES: bináris restenosis**

Bináris restenosis-t (>50%) jeleztek 6 hónapnál 7 vizsgálatban és 9 hónapnál PATENCY, SIRIUS és E-SIRIUS esetén. Az adatok összesített elemzése megerősíti a DES stentek hasznosságát a hagyományos stentekkel szemben a taxane és a sirolimus csoportokban is. Ez az előny nem egyértelmű az actinomycin ACTION vizsgálatának elemzéséből.



### **3. Egészség-gazdaságtani: a hagyományos (nem gyógyszerkibocsátó) és gyógyszerkibocsátó stentek összehasonlítása**

#### **3.1.Bevezetés**

Az elmúlt évtizedekben a koronária stentek alkalmazásával igen nagymértékben csökkent az angiográfiás és a klinikai restenosisok száma a konvencionális ballon katéteres eljárásokhoz viszonyítva. Ezért, például az Egyesült Államokban a koronária beavatkozások 80%-ának során stenteket használnak. Azonban a koronária megbetegedések percutan beavatkozásai (stentek) után az esetek 20-30%-ában restenosis következik be, amelynek a klinikai és gazdasági következményei jelentősek. (Greenber és Cohen, 2002)

A koronária stentek használata is jelentős mellékhatásokkal terhelt, ilyen a az 'in-stent restenosis', amely bekövetkezése gyakori és amelynek a gyógykezelése igen nehéz.

Egészen a legutóbbi évekig nem állt rendelkezésre olyan gyógyszeres vagy orvostechikai eszközhöz kötött terápiás stratégia, amely megbízhatóan meggátolja a neointima proliferációt – az 'in-stent restenosis' elsődleges okát.

Jelenleg az 'antiproliferatív gyógyszerkibocsátó stentek' igen jó megoldást kínálnak a restenózis elsődleges prevenciójára. Ezek a magas koncentrációjú, biológiailag aktív hatóanyagok, közvetlenül az érlezió területén hatnak és drámai mértékben csökkentik a neointima proliferációt, ennek következtében pedig a bekövetkező restenosis miatt szükségessé váló revaszkularizációt.

A Taxus IV. vizsgálat eredményei például, azt mutatják, hogy a vizsgálat 12 hónapja alatt a cél laesió (TLR) revaszkularizáció 73%-al, a cél-érszakasz (TVR) revaszkularizáció 62%-al csökkent. (Stone et al. 2004)

Ezeknek a gyógyszerkibocsátó stenteknek az ára azonban 4-szer -5-ször magasabb, mint a más, nem gyógyszerkibocsátó stenteké, ezért a döntéshozók mindenütt a világon - technológia elemzés által szolgáltatott eredmények alapján – összevetik a gyógyszerkibocsátó stentek többlet-költségeit az általuk elérhető többlet-haszonnal.

Ezen vizsgálatok során az orvos szakember, a döntéshozó és a finanszírozó a következő kérdésekre keresi a választ:

- hatásos-e a gyógyszerkibocsátó stent?
- mi a haszon?
- hány beteget érint?
- mekkora a gyógyszer alkalmazásából származó haszon?
- mekkora a finanszírozó gazdasági elkötelezettsége a bevezetés esetén (budget impact)?
- költség-hatékony-e az orvostechnikai eszköz?

### **3.2. Hatásos-e a gyógyszerkibocsátó stent (DES)?**

A tudományos tények legfontosabb elsődleges információforrásai a jól megtervezett és kivitelezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (továbbiakban: RCT). Az RCT-k során a vizsgálatban résztvevőket véletlenszerűen választják ki és sorolják csoportokba. Rendszerint terápiás és kontroll csoportokat alakítanak ki és ezeket a csoportokat hasonlítják össze a kérdéses beavatkozás és a kimenetel szempontjából. A randomizálás biztosítja, hogy a terápiás kimenetet befolyásoló tényezők közel egyenlő mértékben oszoljanak meg a terápiás és a kontroll csoportban, és így ezek ne befolyásolják a vizsgált terápiás hatás megítélését. A tudományos tények forrásai azonban ennél sokrétűbbek. A tudományos alapú orvoslás fogalma tágabb, magában foglalja a rendelkezésre álló legjobb tudományos tényeket, a betegek preferenciáit és az orvosok szakmai tapasztalatait. A döntések a terápiák, illetve más beavatkozásokról, ezen három komponens alapján történnek.

A tudományos bizonyítékok szisztematikus áttekintése arra a kérdésre keres választ, hogy hatásos-e az adott technológia – nevezetesen DES - illetve mi az alkalmazásából származó haszon? A tudományos bizonyítékok számos forrásból származhatnak. Tanulmányunkban, az előzőekben igen részletesen áttekintettük a döntéshozók számára készült, nemzetközileg publikált HTA jelentéseket, a hazánkban is rutinszerűen használatos Cochrane, MEDLINE és EMBASE adatbázisból nyerhető információkat valamint a gyógyszerkibocsátó stentekre vonatkozó randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokat. (A tudományos bizonyítékok szisztematikus áttekintésének módszertanát és a használatos adatbázisokat lásd részletesebben: Gulácsi 1999)

Vizsgálataink, más HTA jelentésekkel teljes egyezésben – azt mutatják, hogy **a gyógyszerkibocsátó stent terápia igen hatásos terápia**, amely jól azonosítható elsődleges vagy primer végpontban (outcome) – restenosis / revaszkularizáció – képes drámai javulást előidézni. Ezt a kijelentést nagyszámú igen jól kivitelezett RCT támasztja alá. Az eddigi RCT vizsgálatok Babapulle et al. (2004) meta-analízise szerint 5103 főre terjedtek ki szerte a világon.

### **3.3. Mi a haszon és mekkora az orvostechikai eszköz (DES) alkalmazásából származó haszon?**

A DES alkalmazása – erős tudományos bizonyítékokkal alátámasztva – drámai mértékben csökkenti a restenosis / revaszkularizáció arányát – amely az adott betegcsoporttól (érátmérő és hossz) és alkalmazott vizsgálati módszertől függően akár 70%-90%-os is lehet. (Lemos et al. 2003; Greenberg et al. 2004).

Arra nézve, hogy a DES beavatkozásnak mortalitást csökkentő hatása is van, nem állnak rendelkezésre megfelelő tudományos bizonyítékok – meg kell azonban jegyezni azt, hogy a DES bevezetése és tömeges elterjedése, nem túlságosan régen kezdődött, ezért a mortalitás vizsgálatára hosszabb idősorok nem állnak rendelkezésre.

A szakirodalom szerint a haszon több területen jelentkezik:

#### **a.) Költség-megtakarítás**

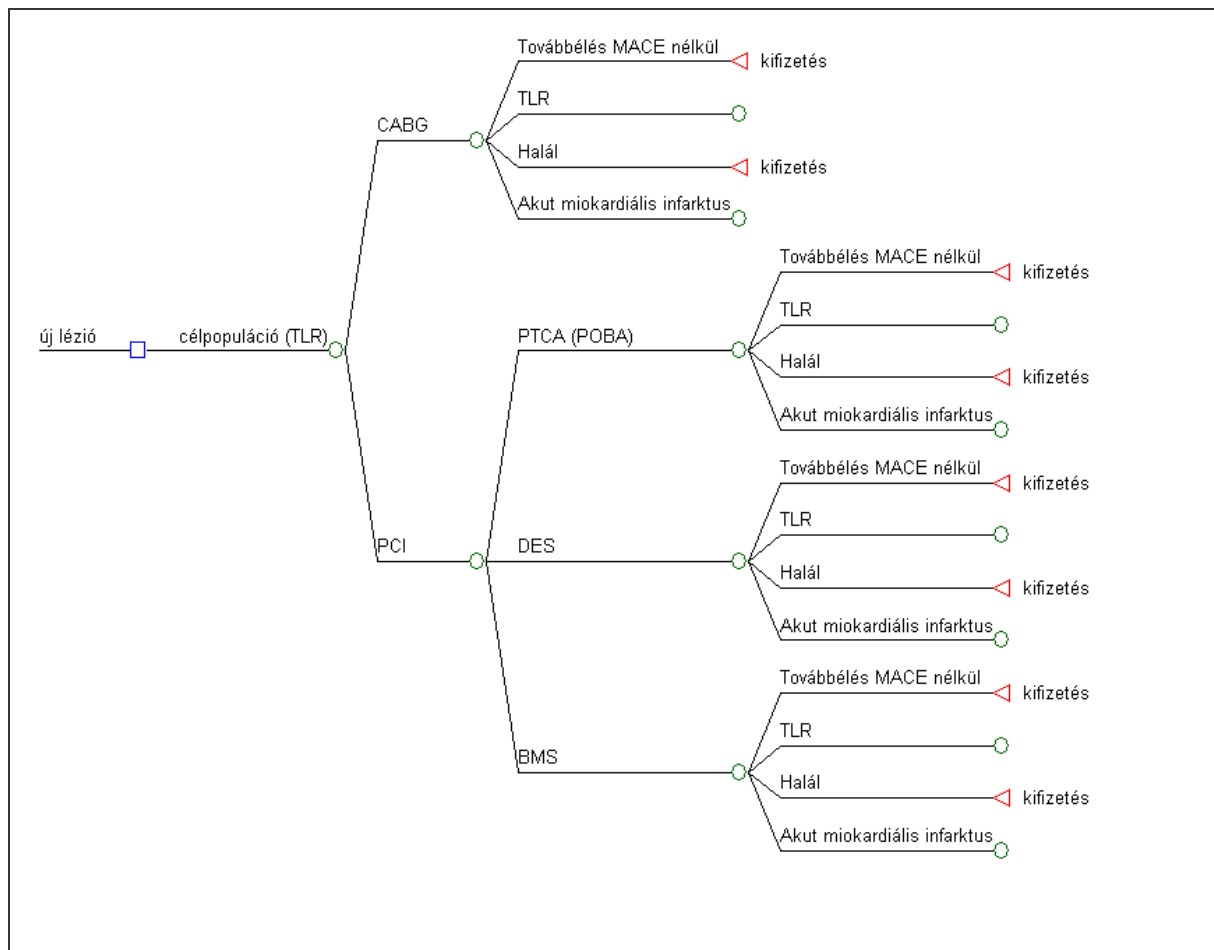
- restenosis/revaszkularizáció elkerülése miatti költség-megtakarítás (direkt egészségügyi költség), amelynek főbb lépését mutatja az 5. ábra. Kong et al. (2004) Arról számolt be, hogy a DES tömeges bevezetését (a stent beavatkozások 85% történik gyógyszerkibocsátó stentekkel) követő 1 éven belül a revaszkularizáció 60,4%-al csökkent. Greenberg (2004) modellje szerint, a „betanulási fázis után” ez az arány el fogja érni a 90%-ot.

- a gyorsabb gyógyulás miatt kevesebb a kieső munkaidő az aktív korú lakosság esetén (indirekt költség – productivity loss) illetve csökken a más személy segítségére való rászorulás (informal care cost és time cost).

A DES alkalmazásának legfőbb gátját a stentek magas ára jelenti. Kiderült azonban, hogy a szükséges reintervenciók számának csökkenésével, amely az in-stent restenosis gátlásának következménye, a költségek jelentősen csökkennek és csak kis mértékben – egy hollandiai vizsgálat szerint 54€ -val – haladják meg a nem gyógyszerkibocsátó stentek költségeit. (Piróth, 2004)

## 5. ábra

### A beavatkozások kimenetei CABG és PCI esetén



Az elérhető haszon a költségek és a költség-hatékonyság függ a betegek endogén rizikó tényezőitől amelyek felosztását írja le az 26. sz. táblázat

## 26. táblázat

### Betegek megoszlása – rizikó tényezőik alapján

<b>Rizikó csoportok</b>	
1	Normál hosszúságú lézió ( $\leq 18$ mm) Normál átmérőjű ér
2	Normál hosszúságú lézió ( $\leq 18$ mm) Normál átmérőjű ér Diabetes fennállása
3	Normál hosszúságúnál hosszabb lézió ( $> 18$ mm) Bármilyen átmérőjű ér
4	Normál hosszúságúnál hosszabb lézió ( $> 18$ mm) Bármilyen átmérőjű ér Diabetes fennállása
5	Bármilyen hosszúságú lézió Kis átmérőjű ér $< 2,5$ mm
6	Bármilyen hosszúságú lézió Kis átmérőjű ér $< 2,5$ mm Diabetes fennállása
7	Többszörös érlézió
8	Többszörös érlézió Diabetes fennállása

b) Az életminőség mérésének jelentősége a DES terápia kapcsán

A terápia eredményességének megítélése a beteg által megélt, szubjektív észleléseket is magába foglaló hatások vizsgálatával lehet csak teljes. Ezért a különböző terápiák közötti választásnál a biológiai paraméterek várható változásán kívül a beteg életminőségére gyakorolt hatásokat is figyelembe kell vennünk. (Greenberg, et al. 2004) Az életminőség

mérése meghatározó jelentőségű a finanszírozási döntések (költség/QALY) során is (QALY Quality Adjusted Life Years - Életminőséggel korrigált életévnyereség).

Ma már nincs szakmai vita arról, hogy van-e szükség az életminőség mérésére a DES kezelése során, a súlypont a módszertani kérdésekre tevődött át. Hogyan mérjük megfelelően? Az életminőség mérésével kapcsolatosan fel kell hívni a figyelmet arra, hogy sokszor keverednek a fogalmak és a módszertani lehetőségek. Előfordul például, hogy egészségi állapot mérésére alkalmas kérdőívet, vagy éppen beteg-elégedettségi kérdőívet használnak életminőség-mérésre – így a levont következtetések félrevezetőek lehetnek.

Az EQ-5D 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 különböző módon befolyásolhatja a különböző egyének életminőségét, mivel ez utóbbi figyelembe veszi a beteg szubjektív észlelését is, úgy, ahogy a beteg megéli az adott egészségi állapotot.

- Az egészségi állapot mérésére szolgáló kérdőív EQ5D (EuroQoL)

Az EQ-5D (eredeti nevén EuroQoL) 5 dimenzióra terjed ki: mobilitás, önellátás, mindennapi tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság. Minden dimenzióban 3 különböző fokozat különül el, és így összesen 243 állapotot lehet a mércével leírni, amely ezen felül még kiegészül két állapottal (halál és a teljes eszméletlenség).

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. (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez, 2002)

- Willingness to pay

A betegek életminőségét jelentősen rontja, ha az elvégzett PCI után következő 6-12 hónapban stenosis következik be, és a betegek visszatérnek a mellkasi fájdalmai és más panaszok illetve újabb klinikai beavatkozás válik szükségessé.

Greenberg et al. (2004) a willingness to pay (WTP) technikát felhasználva egyértelműen kimutatta, hogy a betegek jelentős része, jelentős összeget lenne hajlandó fizetni azért, hogy restenosis ill. revaszkularizáció ne következzen be a stent beavatkozást követő 12 hónap alatt. A WTP technikát világszerte kiterjedten alkalmazzák az egészségpolitikai döntéshozás előkészítésének a céljára.

### **3.4. Hány beteget érint?**

Az egyes országokban a betegek 20-80%-a részesül DES terápiában. Ennek pontos megállapítása az adott országban található epidemiológiai viszonyok (CAD gyakorisága), a megbetegedés súlyossága (lásd 1. sz. táblázat), a rendelkezésre álló képzett szakemberek és centrumok száma illetve a finanszírozási lehetősége függvényében a szakma, az egészségpolitika és a finanszírozó kompetenciája. (A mai nemzetközi gyakorlatban a CAD gyakorisága gyakorlatilag nem befolyásolja ezt az arányt, a megbetegedés súlyossága is kevésbé, a centrumok száma csak közvetve. Az adott ország gazdasági fejlettsége, társadalmi struktúrája, a beteg-orvos perek gyakorisága és kímélete és az egészségpolitika sokkal inkább tűnik meghatározó tényezőnek.)

### **3.5. Mekkora a finanszírozó gazdasági elkötelezettsége a bevezetés esetén?**

Ennek megállapítása az előző pontban felvetett kérdés megválaszolása után lehetséges.

### **3.6. Költség-hatékonyság-e a DES terápia?**

Az eddig elmondottak szerint a DES terápia alkalmazása csökkenti a koronária restenosiszt és így a revaszkularizáció legnagyobb része elkerülhetővé válik. Ennek megfelelően az egyik leglogikusabb betegség-specifikus költség-hatékonysági mérce a „**költség / elkerült ismételt revaszkularizáció**”. Greenberg és Cohen (2002) szerint a gyógyszerkibocsátó stentek

alkalmazásával 90%-al csökkenthető a klinikai restenosis. Ennek eredményeképpen – különösen a diabetesben szenvedő betegek esetén – a DES terápia eredményeképpen költség-megtakarítás érhető el.

Tarricone et al. (2004) vizsgálata alapján a DES terápia igen költség-hatékony, sőt megfelelő elterjedtség mellett Olaszországban nettó megtakarítás érhető el vele (hagyományos stentekkel összehasonlítva, amelyek ára kb. 1/5-e a gyógyszerkibocsátó stenteknek), amely megtakarítás DES esetén – attól függően hogy a beteg diabetesben nem szenved illetve van ilyen betegsége 768 € és 1757 € között van.

Mittmann, Brown (2005) elemzése szerint Ontarióban (Kanada) a finanszírozó nézőpontjából az ICER (növekményi költség-hatékonyság) a paclitaxel stent esetén \$25.202-tól \$27.687-ig terjedt elkerült TLR-enként. Sirolimus stent esetén pedig, a kórházi szemszögből az ICER \$12.527-től \$16.600-ig terjedt elkerült TLR-enként. (Az adatok óvatosan kezelendők, mivel a 2 fajta DES-t közvetlenül nem hasonlították össze és a komparátor hagyományos stentek különböztek a paclitaxel és a sirolimus esetén.)

A tartományi egészségügyi minisztérium perspektívájából mindez \$11.133 és 15.192 közt volt.

Weintraub (2004) a DES terápia költség-hatékonyságát két mutatóval is mérte, az egyik a „költség / elkerült ismételt revaszkularizáció” a másik pedig a költség / QALY költség-hasznossági mutató volt.

Számításai szerint az „elkerült ismételt revaszkularizáció” növekményi (inkrementális) költség-hatékonysága \$ 1650 volt, illetve az inkrementális költség-hatékonyság a költség / QALY esetén \$ 27540 volt. Mind két költség-hatékonysági arány kedvező, alatta van a szokásosan alkalmazott „finanszírozási küszöbnek”, így ennek alapján a felett országokban a költség-hatékonysági arány miatt a „rutin” finanszírozandó technológiák közé tartozik a DES terápia.

- Hogyan értékelhetőek a költség-hatékonysági adatok:

Az OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) országok 2001-ben, 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 az 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 költség implicit vagy explicit módon meghatározott. Az egy jó minőségű életév nyereségre eső költségszint, amit az adott országban megfelelőnek tartanak és amely költségszint alatt általában javasolják az adott eljárás vagy gyógyszer finanszírozását, 20 ezer euró Hollandiában, 20 – 30 ezer font az Egyesült Királyságban (20 ezer font / QALY alatt az adott technológia használata általában automatikusan javasolt, 20 és 30 ezer font / QALY között akkor javasolt ha az adott technológia hiányában igen kedvezőtlenek a kimenetek, 30 ezer font / QALY esetén illetve ezen érték felett, valami fontos oknak kell fennállnia ahhoz hogy az ilyen, vagy ennél kedvezőtlenebb költség-hatékonyságú technológia használatát javasolja a NICE). Svédországban a 30 – 50 ezer euró/QALY közötti sávban az adott technológia finanszírozása általában javasolt, 50 – 70 ezer euró/QALY esetén az adott technológia finanszírozásának indokoltságát több oldalról is nagyon alaposan megvizsgálják, míg 70 ezer euró /QALY felett általában nem finanszírozzák az adott technológiát. Kanadában ez a határ 50 ezer kanadai dollár (ahol a 20 ezer kanadai dollár/QALY igen jó költség-hatékonyságnak számít, míg a 100 ezer kanadai dollár/QALY felett rossz a költség-hatékonyságról 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 gyógyszert. Több országban egy második költség-hatékonysági „szűrő” is működik, 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 egy életévnyereséggel 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 költség-hatékonysági arányok például jelentősen eltérhetnek azonos terápia mellett is az egyes alcsoportok esetén. Emellett a költség-hatékonysági arányok társadalmi megítélése (túlságosan magas-e vagy sem) is nagymértékben különbözhet egyes betegcsoportok (pl. súlyos gyógyíthatatlan betegek; ritka betegségek) esetén. A társadalmi megítélés ez utóbbi

esetekben sokkal magasabb költség/QALY finanszírozási küszöböt is elfogadhatónak tart, mint más esetekben. A nehézségek ellenére azonban a finanszírozási küszöb használata egyre elterjedtebb a fejlett országokban és az alkalmazott módszerek is egyre átláthatóbbá válnak. Az adott finanszírozási küszöbnek kell megfelelniük, például az egyes gyógyszereknek (illetve más technológiáknak), amennyiben be akarnak kerülni a javasolt, illetve finanszírozott gyógyszerek közé az adott országban.

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 költség-hatékony technológiának.

## **4. A DES hatékonyságának és költség-hatékonyságának hazai elemzése**

Az egyes klinikai vizsgálatok eltérő, szelektált, szigorúan követett beteganyagra vonatkoznak, így a megállapításaik is csak korlátosan érvényesek általános körülmények között.

Az egyes egészségügyi technológiák napi gyakorlatba való átültetése során a randomizált klinikai vizsgálatok eredményeitől eltérő az outcome-ok tényleges nagysága, összetétele, amely változik a gyakorlat, rutin megszerzése során is. Ezért különösen fontos az új eljárások alapos, minél részletesebb megfigyelése az implementáláskor, hiszen az eltérő beteg populáció jellemzői, a beavatkozást megelőző, követő kiegészítő terápiás különbségek az eredményességet jelentősen módosíthatják.

A betegek és a beavatkozások minél részletesebb regisztrálása rávilágíthat az eltérések, összefüggések magyarázatára, melyek figyelembe vételével történhet a hazai egészség-technológiai elemzés. Kiemelendő, hogy különböző alcsoportok kialakítása, egyes tulajdonságok mentén, nélkülözhetetlen, mivel az eredményességben is eltérések tapasztalhatók, így pedig a költség-hatékonyság is javítható, illetve pontosabban számolható. Mivel jelenleg a DES alkalmazása még nem terjedt el széleskörűen hazánkban és nem készült hazai randomizált, kontrollált vizsgálat, ezért nélkülözhetetlen ezen betegek adatainak részletes ismerete, valamint nyomon követésük és a megfigyelések öszevetése a nemzetközi szakirodalomban leírtakkal. Az eredményességre vonatkozó hazai adatokat ki kell egészíteni az erőforrás felhasználás részletes adataival, melyeknek lehetőség szerint a tényleges és nem csak az elszámolt adatokra kell, hogy kiterjedjenek. A hasznok számítása csak akkor lesz teljes, ha a betegek állapotának, életminőségének változását is méri, értékeli, azaz az orvosi dokumentációt ilyen jellegű kérdőívekkel is kiegészítik.

### **Első javaslat: hazai adatok gyűjtése 3 centrumban**

Vezetők és centrumok:

Dr. Ofner Péter, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Dr. Horváth Iván, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Dr. Ungi Imre, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Központ, Hemodinamikai Laboratórium

Cél:

- hazai kimenet és költség adatok nyérése a nemzetközi szakirodalom hazai adaptálhatóságának a megvizsgálása céljából CABG és PCI (BMS és DES) betegek esetén,
- a DES indikációra vonatkozó információ nyérése
- a hazai regiszter előkészítéséhez való hozzájárulás, kimenet (outcome) és egészség-gazdaságtani célú adatok nyérése.

Módszer

- 12 hónapos retrospektív adatgyűjtésen alapuló felmérés, és
- életminőség mérése prospektív vizsgálat során

Idősáv:

- 2004 januárban és februárban beavatkozáson átesett betegek követése 12 hónapon keresztül,
- életminőségmérés esetén műtét előtt, közvetlenül utána és 3-6 hónap után ismételve

Betegpopuláció és al csoportvizsgálat

Célszerű lenne különböző rizikót megtestesítő alcsoportok vizsgálata

1. lézió normál hosszúságú ( 18 mm vagy alatti) normál átmérőjű érben
2. lézió normál hosszúságú ( 18 mm vagy alatti) normál átmérőjű érben  
diabéteszeseknél
3. lézió normálnál nagyobb hosszúságú ( 18 mm fölötti) ér mérete nem számít
4. lézió normálnál nagyobb hosszúságú ( 18 mm fölötti) ér mérete nem számít  
diabéteszeseknél
5. lézió hossza nem számít, kis átmérőjű erekben ( 2,5 mm alatti)

6. lézió hossza nem számít, kis átmérőjű erekben ( 2,5 mm alatti)  
diabéteszeseknél
7. többszörös érlézió ( 2 és több érben)
8. többszörös érlézió ( 2 és több érben)  
diabéteszeseknél

A kérdőíves felmérés részletes kidolgozása az együttműködő kollegákkal történik meg.

## 5. Összefoglalás

Az orvoskollegák véleményét figyelembe véve kerül véglegesítésre az összefoglalás.

### - Tudományos bizonyítékok; gyógyszerkibocsátó stentek

Jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá azt, hogy a **gyógyszerkibocsátó stent beültetés igen hatásos terápia**, amely jól azonosítható elsődleges vagy primer végpontban (outcome) – restenosis / revaszkularizáció – képes drámai javulást előidézni. Az eddigi RCT vizsgálatok - Babapulle et al. (2004) meta-analízise szerint (11 RCT vizsgálat), 5103 beteg vizsgálatai alapján – azt bizonyítják, hogy a gyógyszerkibocsátó stenttel végzett terápia igen hatásos eljárás, amely jelentősen csökkenti a fő nemkívánatos kardiovaszkuláris események számát (amely 7.8% DES esetén) a hagyományos stenthez viszonyítva (amely 16.4%).

### - Tudományos bizonyítékok; Paclitaxel gyógyszerkibocsátó stent

A vizsgálatunk tárgyát képező paclitaxel gyógyszerkibocsátó stenttel kapcsolatosan a nemzetközi technológiaelemzési összefoglalókban még nem említett Stone et al. (2004) publikációja a Taxus IV. vizsgálat eredményei például, azt mutatják, hogy a vizsgálat 12 hónapja alatt a cél laesió (TLR) revaszkularizáció 73%-al, a cél-érszakadás (TVR) revaszkularizáció 62%-al csökkent. (Stone et al. 2004)

### - Költségek költség-hatékonyság

A gyógyszerkibocsátó stenteknek az ára azonban 4-szer -5-ször magasabb, mint a más, nem gyógyszerkibocsátó stenteké, ezért a döntéshozók mindenütt a világon összevetik a gyógyszerkibocsátó stentek többlet-költségeit az általuk elérhető többlet-haszonnal.

A DES alkalmazásával jelentős számú nemkívánatos esemény - pl. revaszkularizáció, ismételt infarktus és más események, - kerülhetők el, amelyek eredményeképpen költség-megtakarítás jelentkezik. A konkrét költség és költség-hatékonysági adatok országonként eltérőek. Tarricone et al. (2004) vizsgálata alapján a DES terápia igen költség-hatékony, sőt megfelelő

elterjedtség mellett Olaszországban nettó megtakarítás érhető el vele, amely megtakarítás 768€ és 1757€ között van. Mittmann, Brown (2005) elemzése szerint a finanszírozó nézőpontjából az ICER (növekményi költség-hatékonyság) értéke \$12.527 és \$27.687 között van elkerült cél-laesió revaszkularizációként (TLR). Weintraub (2004) szerint a DES terápia költség-hatékonysága igen kedvező, az „elkerült ismételt revaszkularizáció” növekményi (inkrementális) költség-hatékonysága \$1650, illetve az inkrementális költség-hatékonyság a költség / QALY esetén \$27540. Mindkét költség-hatékonysági arány kedvező, alatta van a szokásosan alkalmazott „finanszírozási küszöbnek”, így ennek alapján a felett országokban a költség-hatékonysági arány miatt a „rutin” finanszírozandó technológiák közé tartozik a DES terápia.

- Eredményesség hazánkban
  
- Költség-hatékonyság hazánkban
  
- Hazai relevancia

## Fontosabb web-oldalak

[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

[www.acc.org](http://www.acc.org)

[www.eisz.hu](http://www.eisz.hu)

[www.cardiosource.com](http://www.cardiosource.com)

[www.kardio.hu](http://www.kardio.hu)

[www.mkardio.hu](http://www.mkardio.hu)



## Irodalom

---

<sup>1</sup> Salomaa V, Niemela M, Miettinen H, et al. Relationship of Socioeconomic Status to the Incidence and Prehospital, 28-Day, and 1-Year Mortality Rates of Acute Coronary Events in the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study. *Circulation*. 2000;101:1913-1918.

<sup>2</sup> Bhatia V, Bhatia R, Dhindsa M, Drug-eluting stents: New era and new concerns, *Postgraduate Medical Journal*, 2004; 80(939):13-18.

<sup>3</sup> de Feyter PJ, Serruys PW, Unger F, et.al, Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina, *Circulation*, 2002; 105: 2367-2372.

<sup>4</sup> Eefting F, Nathoe H, van Dijk D, et.al, Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty, *Circulation*, 2003; 108: 2870-2876.

<sup>5</sup> Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, et.al, Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease, *Circulation*, 2004; 109: 1114-1120.

<sup>6</sup> Lemos P A, Serruys P W, Sousa J E. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation*. 107(24). 2003. 3003-3007.

<sup>7</sup> Simonton CA, Brodie BR, Wilson H, Drug-eluting stents for emerging treatment strategies in complex lesions, *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2005;6(Suppl 1), S38-S47.

<sup>8</sup> Campbell DK, Rogers MD, Drug-eluting stents: clinical perspectives on drug and design differences, *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2005;6:(Suppl. 1), S3-S12.

<sup>9</sup> Williams DO, Kereiakes DJ, Safety and efficacy of drug-eluting stents, 2005;6(Suppl. 1):S22-S30.

<sup>10</sup> Perin EC, Choosing a drug-eluting stent: a comparison between CYPHER and TAXUS, *Review in Cardiovascular Medicine*, 2005;6(Suppl. 1) S13-S21.

<sup>11</sup> Preventing restenosis after PTCA, National Horizon Scanning Centre (NHSC), Original article: Preventing restenosis after PTCA. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2001. 7. National Horizon Scanning Centre (NHSC).

---

<sup>12</sup> An evaluation of drug eluting (coated) stents for percutaneous coronary interventions: what should their role be at the McGill University Health Centre (MUHC)? Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC), Original article: Brophy J. An evaluation of drug eluting (coated) stents for percutaneous coronary interventions: what should their role be at the McGill University Health Centre (MUHC)?. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC). 2003. 33.

<sup>13</sup> Drug eluting stents (project), Medical Services Advisory Committee (MSAC), Original article: Garces K. Drug eluting stents: managing coronary artery stenosis following PTCA. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2002. 4. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).

<sup>14</sup> Drug eluting stents for the prevention of restenosis (including review of coronary artery stents for ischaemic heart disease) - appraisal (project), National Institute for Clinical Excellence (NICE), Original article: Drug eluting stents for the prevention of restenosis (including review of coronary artery stents for ischaemic heart disease) - appraisal (project). National Institute for Clinical Excellence (NICE). National Institute for Clinical Excellence (NICE).

<sup>15</sup> Drug-eluting stents for the prevention of restenosis in native coronary arteries, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Original article: Drug-eluting stents for the prevention of restenosis in native coronary arteries. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2003. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).

<sup>16</sup> Clinical and cost-effectiveness of stents and drug eluting stents for the prevention of restenosis, compared to percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCTA) and coronary artery bypass graft (CABG) - NICE Technology Assessment Report (project), UK NHS National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA), Original article: Clinical and cost-effectiveness of stents and drug eluting stents for the prevention of restenosis, compared to percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCTA) and

---

coronary artery bypass graft (CABG) - NICE Technology Assessment Report (project). UK NHS National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). UK NHS National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).

<sup>17</sup> Anti-proliferative drug-eluting stents for the treatment of coronary stenosis, Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA), Original article: Anti-proliferative drug-eluting stents for the treatment of coronary stenosis. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA). 2003. 63. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA).

<sup>18</sup> Drug-eluting stents for treatment of coronary artery disease, HAYES, Inc. (Cochrane 2004, Issue 4), Original article: Drug-eluting stents for treatment of coronary artery, disease. Lansdale, PA: HAYES, Inc.. 2003. 58. HAYES, Inc.,

<sup>19</sup> Drug eluting stents in coronary arteries - early assessment briefs (Alert), Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) (Cochrane 2004, Issue 4), Original article: Drug eluting stents in coronary arteries - early assessment briefs (Alert). Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). 2004. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)

<sup>20</sup> Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al., A, TAXUS II Study Group Vascular responses at proximal and distal edges of paclitaxel-eluting stents: serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS II trial., *Circulation* 2004 Feb 10;109:5: 627-633.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al., Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2001;103:2:192-195

---

<sup>23</sup> Regar E, Degertekin M, Tanabe K, et al. Sirolimus-coated stents inhibit neointima formation independent of lesion type (de novo, in-stent restenosis): A 3D IVUS analysis., *Zeitschrift fur Kardiologie*, 2002;91(Suppl 1) I/276

<sup>24</sup> Savoie I, Sheps S, *Coronary Stents: An Appraisal of Controlled Clinical Studies*, British Columbia Office of Health Technology Assessment, Discussion Paper, 1996(December) The University of British Columbia, Canada, Vancouver.

<sup>25</sup> Brophy J, Erickson J, *An Economic Analysis of Drug Eluting Stents; A Québec Perspective*, 2004 (September) Agence D'Évaluation Des Technologies Et Des Modes D'intervention En Santé (AETMIS), Canada, Québec.

<sup>26</sup> Hill R, Bagust A, Bakhai A, et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment (National Institute for Clinical Excellence, NICE), NHS R&D HTA Programme*, 2004(September);8:35, York Publishing Services, York.

<sup>27</sup> Mittmann N, Brown A, Jin Seung S, et al. *Economic Evaluation of Drug Eluting Stents*, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2005(February) Issue 53, Ottawa, Canada.

<sup>28</sup> 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; 107: 517-520.

<sup>29</sup> 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.

---

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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 für Kardiologie*, 2003; 92(10): 825-832.

<sup>33</sup> Grube E, Silber S, Hauptmann KE, 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.

<sup>34</sup> Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, RRandomized 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.

<sup>35</sup> 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.

<sup>36</sup> Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et.al, Vascular Responses at Proximal and Distal Edges of Paclitaxel-Eluting Stents: Serial Intravascular Ultrasound Analysis From the TAXUS II Trial, *Circulation*, 2004; 109(5):627-633.

---

<sup>37</sup> 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

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et.al, A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease, *New England Journal of Medicine*, 2004; 350(3):221-231.

<sup>40</sup> Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et.al, One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial, *Circulation*, 2004; 109(16): 1942-1947.

<sup>41</sup> Kataoka T, Grube E, Honda Y, et.al, 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth, An intravascular ultrasound analysis from the Study to COmpare REstenosiserate between QueST and quads-QP2 (SCORE), *Circulation*, 2002; 106: 1788-1793.

<sup>42</sup> Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, et.al, High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization, One-year results from the SCORE randomized trial, *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 44(7): 1368-1372.

<sup>43</sup> Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et.al, A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization, *New England Journal of Medicine*, 2002; 346(23): 1773-1780.

<sup>44</sup> Regar E, Serruys PW, Bode C, et.al, Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting Bx Velocity balloon-expandable stent (RAVEL), *Circulation*, 2002; 106: 1949-1956.

---

<sup>45</sup> Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, 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.

<sup>46</sup> Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, et.al, Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial, *European Heart Journal*, 2004; 25(2): 107-112.

<sup>47</sup> Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et.al, Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery, *New England Journal of Medicine*, 2003; 349(14): 1315-1323.

<sup>48</sup> 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.

<sup>49</sup> 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.

<sup>50</sup> 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.

<sup>51</sup> 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),

---

Journal of the American College of Cardiology, 2004; 43(6): 1110-1115.

<sup>52</sup> 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), *Lancet*, 2003; 362: 1093-1099.

<sup>53</sup> Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et.al, Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial, *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292(22): 2727-2734.

<sup>54</sup> Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et.al, A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries, *Journal of Internal Medicine*, 2004; 256(5): 388-397.

<sup>55</sup> Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et.al, Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial, *American Heart Journal*, 2003; 146(5): 882-886.

<sup>56</sup> Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA, (Arterial Revascularisation Therapies Study part II Steering Committee and Investigators), Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II), *Heart*, 2004; 90(9): 995-998.

<sup>57</sup> Valgimigli M, Percoco G, Cicchitelli G, et.al, High-dose bolus tirofiban and sirolimus eluting stent versus abciximab and bare metal stent in acute myocardial infarction (STRATEGY) study--protocol design and demography of the first 100 patients, *Cardiovasc Drugs Ther*, 2004; 18(3): 225-230.

<sup>58</sup> Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et.al, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis, The oral sirolimus to inhibit recurrent in-stent stenosis (OSIRIS) trial, *Circulation*, 2004; 110:790-795.



---

<sup>59</sup> Eberhard Grube, MD; Shinjo Sonoda, MD\*; Fumiaki Ikeno, et al, Six- and Twelve-Month Results From First Human Experience Using Everolimus-Eluting Stents With Bioabsorbable Polymer, *Circulation*. 2004;109:2168-2171.)

<sup>60</sup> Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, et.al, Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial, *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 44(7): 1363-1367.