

Stentelt betegek utánkövetése, a restenosisok diagnosztikája és kezelése

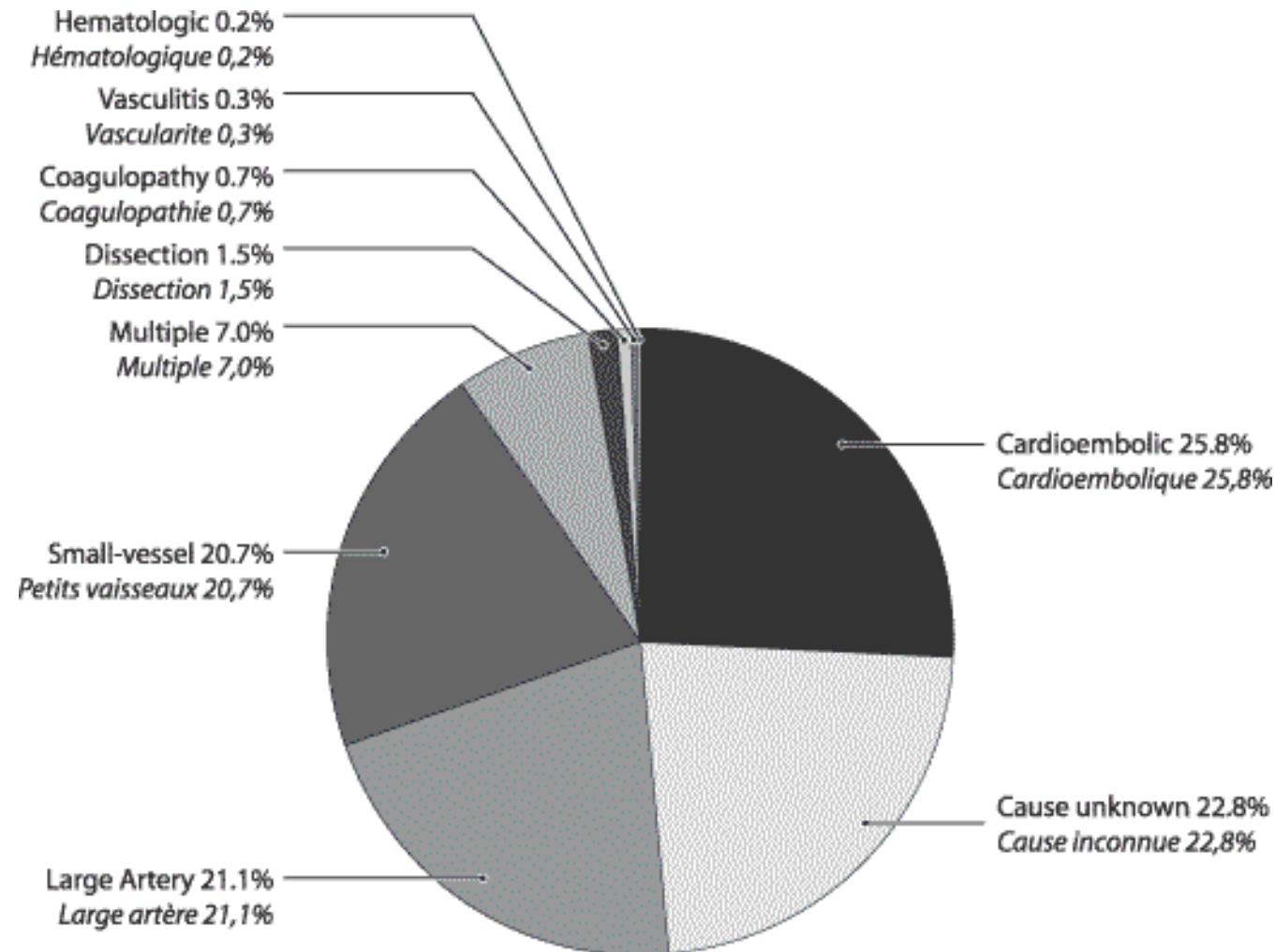
Dr. Marton Annamária

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház

Neurológiai Osztály

2023.06.15

Ischaemic stroke pathomechanisms



A. carotis interna (ICA) elváltozások szerepe az ischémiás stroke-ban

- Az akut MCA okklúziók 25%-ában az ICA is okkludált, az akut ICA okklúziók 50%-ban a proximális MCA is okkludált *[Kim, Stroke 2005]*
- IV. rtPA: 23%-os rekanalizációs arány
- Kezeletlen esetben 80-100%-ban rossz prognózis. *[Rubiera, Stroke 2006]*

Az ICA szűkületek preventív kezelése

Table 3. Prevalence of asymptomatic >50% and >70% stenoses in the general population, stratified for gender and age.^a

Age	Stenosis	Males	Females
<50 years	>50%	0.2%	0.0%
	>70%	0.1%	0.0%
50–59 years	>50%	0.7%	0.5%
	>70%	0.2%	0.1%
60–69 years	>50%	2.3%	2.0%
	>70%	0.8%	0.2%
70–79 years	>50%	6.0%	3.6%
	>70%	2.1%	1.0%
≥80 years	>50%	7.5%	5.0%
	>70%	3.1%	0.9%

^a Based on analyses from de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O’Leary DH. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. Stroke 2010;41:1294–7.

- Prevalencia: - enyhe fokú (>50%): 2.0%
- súlyos fokú (>70%): 0.5% **(HU: kb. 50.000)**

(Malmö Diet and Cancer Study, Tromsø Study, Carotid Atherosclerosis Progression Study, The Cardiovascular Health Study; **23.706 beteg UH vizsgálata alapján**)

de Weerd et al., 2014

Diagnosztika

Doppler Ultrasonográfia

- a carotis diagnosztikában az elsőként választandó módszer,
- olcsó, non-invazív és pontos
- az áramlási sebességek alapján lehet következtetni a szűkület nagyságára (ICA):
 - 230 cm/s-os szisztolés áramlási sebesség - 70%-os szűkület
 - Közel 400 cm/s - a 90% feletti szűkület
 - emelkedett diasztolés értékekkel.
 - Korlátok: méysz! hangárnyékot ad

Table 1 Diagnostic criteria to be applied

Percentage stenosis (NASCET)	Internal carotid peak systolic velocity cm/sec	Peak systolic velocity ratio ICA _{PSV} /CCA _{PSV}	St Mary's ratio ^c ICA _{PSV} /CCA _{EDV}
<50	<125 ^a	<2 ^a	<8
50–59	>125 ^a	2–4 ^a	8–10
60–69			11–13
70–79	>230 ^a	>4 ^a	14–21
80–89			22–29
>90 but less than near occlusion	>400 ^b	>5 ^b	>30
Near occlusion	High, low – string flow	Variable	Variable
Occlusion	No flow	Not applicable	Not applicable

^a NACC¹⁷.

^b Filis et al.³⁷.

^c Nicolaides et al.³³.

CTA

- Az UH vizsgálatnál objektívebb, szinte mindenhol hozzáférhető.
- Előnye: a koponya ischaemiás lézióiról és az aorta ívtől az intracranialis erekig értékelhető képet ad, esetleges rekonstrukció esetén jelentős segítség.
- Hátránya, hogy kontrasztanyag adása szükséges, ill. a sugárzás.

MRA

- Csak speciális indikációk esetén javasolt MRA – pl. ka.-allergia. A multidetectoros CTA (MDCTA) adja a legpontosabb képet.

DSA

- Invazív, viszont lehet stent vagy re-PTA készültségben végezni



Evidenciák
(RCT-k, ajánlások, folyamatban lévő tanulmányok)

Randomizált tanulmányok

- 1954: endarterektómia bevezetése
- 1995 és 2004: ACAS és ACST: tünetmentes ICA szűkületek esetében az endarterektómia a gyógyszeres kezeléshez képest felére csökkenti az 5 éves súlyos stroke rizikóját
- 2016: ACT-I és CREST: nincs különbség a stent és endarterektómia stroke prevenciók hatékonysága között 5, illetve 10 éves utánpótlás mellett

Rosenfield et al., 2016

Brott et al., 2016

ACT-I

N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1515706. Epub 2016 Feb 17.

Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis.

Rosenfield K¹, Matsumura JS¹, Chaturvedi S¹, Riles T¹, Ansel GM¹, Metzger DC¹, Wechsler L¹, Jaff MR¹, Gray W¹; ACT I Investigators.

- 1453 tünetmentes beteg szignifikáns ICA szűkülettel
- 5 éves utánkövetés
- 30 napos stroke, halál, myocardialis infarktus: 3.8% a stentelt és 3.4% az operált csoportban
- Kummulativ 5 éves stroke-mentes túlélés: 93.1% a stentelt és 94.7% az operált csoportban

CREST

[N Engl J Med](#). 2016 Mar 17;374(11):1021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505215. Epub 2016 Feb 18.

Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis.

[Brott TG¹](#), [Howard G¹](#), [Roubin GS¹](#), [Meschia JF¹](#), [Mackey A¹](#), [Brooks W¹](#), [Moore WS¹](#), [Hill MD¹](#), [Mantese VA¹](#), [Clark WM¹](#), [Timaran CH¹](#), [Heck D¹](#), [Leimgruber PP¹](#), [Sheffet AJ¹](#), [Howard VJ¹](#), [Chaturvedi S¹](#), [Lal BK¹](#), [Voeks JH¹](#), [Hobson RW 2nd¹](#); [CREST Investigators](#).

- 2502 tünetes és tünetmentes beteg szignifikáns ICA szűkülettel
- 10 éves utánkövetés
- Stroke, halál, MI a kezelést követő 4 év alatt:
11.8% a stentelt és 9.9% az operált csoportban
- Azonos oldali stroke a kezelést követő 10 év alatt:
6.9% a stentelt és 5.6% az operált csoportban

Szakmai ajánlások

- USA:

[Stroke](#). 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.

Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.

[Kernan WN](#), [Ovbiagele B](#), [Black HR](#), [Bravata DM](#), [Chimowitz MI](#), [Ezekowitz MD](#), [Fang MC](#), [Fisher M](#), [Furie KL](#), [Heck DV](#), [Johnston SC](#), [Kasner SE](#), [Kittner SJ](#), [Mitchell PH](#), [Rich MW](#), [Richardson D](#), [Schwamm LH](#), [Wilson JA](#); American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease.

- EU:

[Eur J Vasc Endovasc Surg](#). 2018 Jan;55(1):3-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021. Epub 2017 Aug 26.

Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS).

[Naylor AR](#), [Ricco JB](#), [de Borst GJ](#), [Debus S](#), [de Haro J](#), [Halliday A](#), [Hamilton G](#), [Kakisis J](#), [Kakkos S](#), [Lepidi S](#), [Markus HS](#), [McCabe DJ](#), [Roy J](#), [Sillesen H](#), [van den Berg JC](#), [Vermassen F](#), [Esvs Guidelines Committee](#), [Kolh P](#), [Chakfe N](#), [Hinchliffe RJ](#), [Koncar I](#), [Lindholt JS](#), [Vega de Ceniga M](#), [Verzini F](#), [Esvs Guideline Reviewers](#), [Archie J](#), [Bellmunt S](#), [Chaudhuri A](#), [Koelemay M](#), [Lindholt AK](#), [Padberg F](#), [Venermo M](#).

- HU:

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az extracranialis artéria carotis interna szűkület invazív ellátásáról

hatályos: 2016.12.22 –

2016. EÜK. 22. szám

Típusa: klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 000750

Érvényesség időtartama: 2019. 12. 31.

Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

Writing Group ^a, A.R. Naylor, J.-B. Ricco, G.J. de Borst, S. Debus, J. de Haro, A. Halliday, G. Hamilton, J. Kakisis, S. Kakkos, S. Lepidi, H.S. Markus, D.J. McCabe, J. Roy, H. Sillesen, J.C. van den Berg, F. Vermassen, ESVS Guidelines Committee ^b, P. Kolh, N. Chakfe, R.J. Hinchliffe, I. Koncar, J.S. Lindholt, M. Vega de Ceniga, F. Verzini, ESVS Guideline Reviewers ^c, J. Archie, S. Bellmunt, A. Chaudhuri, M. Koelemay, A.-K. Lindahl, F. Padberg, M. Venermo

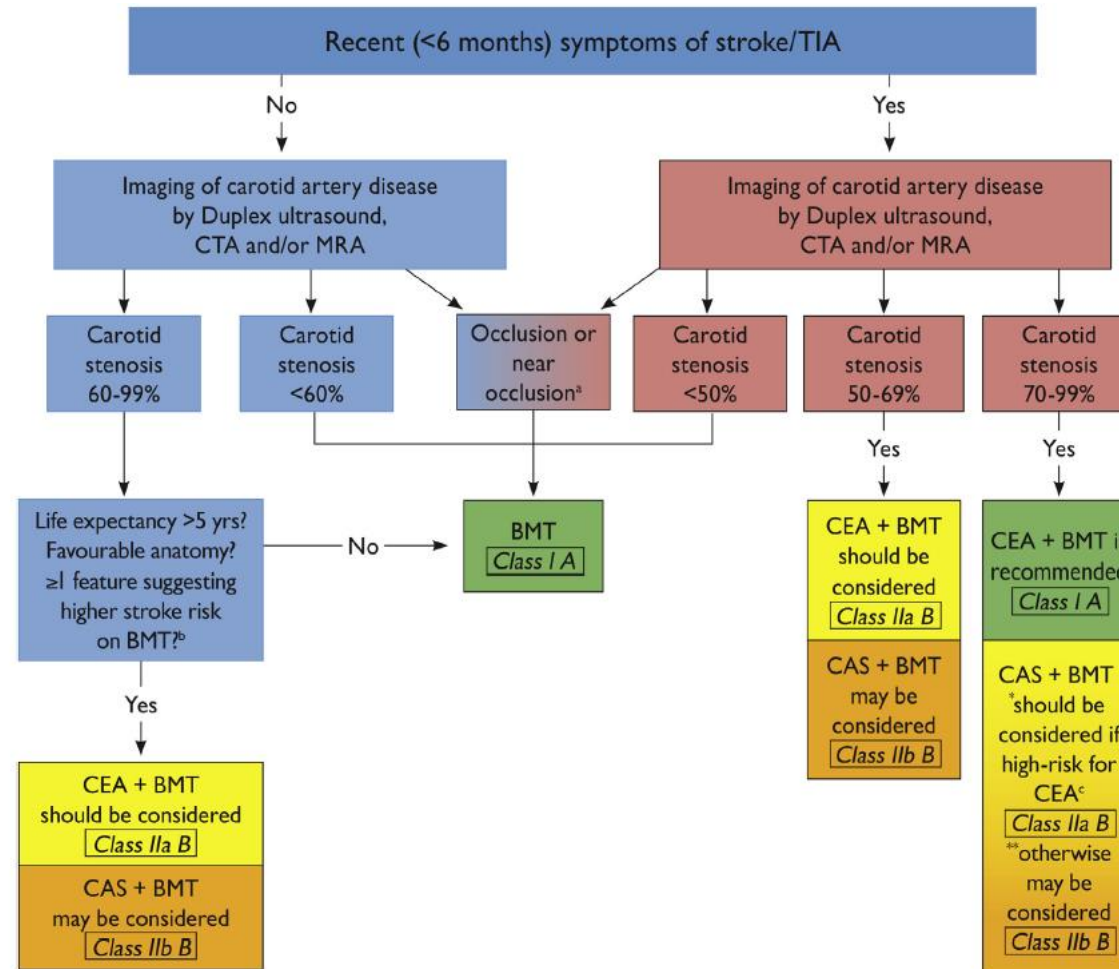


Figure 5. Algorithm detailing management strategies in patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic extracranial carotid artery stenoses. Green boxes denote Level I recommendations, yellow boxes denote level IIa and IIb recommendations.

GYÓGYSZERES PREVENCIÓ FEJLŐDÉSE

- Hatékonyabb antiaggregáns kezelés (clopidogrel, aspirin, dipyridamol)
- Alacsonyabb cél RR értékek hypertóniában
- Dohányzás visszaszorulása
- Statinok elterjedése, koleszterin célértékek csökkenése

Folyamatban lévő tanulmányok

- ACST-2: tünetmentes ICA szűkületek: stent vs. endarterektómia
- ECST-2: alacsony kockázatú ICA szűkületek: invazív vs. konzervatív kezelés
- CREST-2: tünetmentes ICA szűkületek: invazív vs. konzervatív kezelés
- CREST-H: tünetmentes ICA szűkületek befolyása a kognitív funkcióra

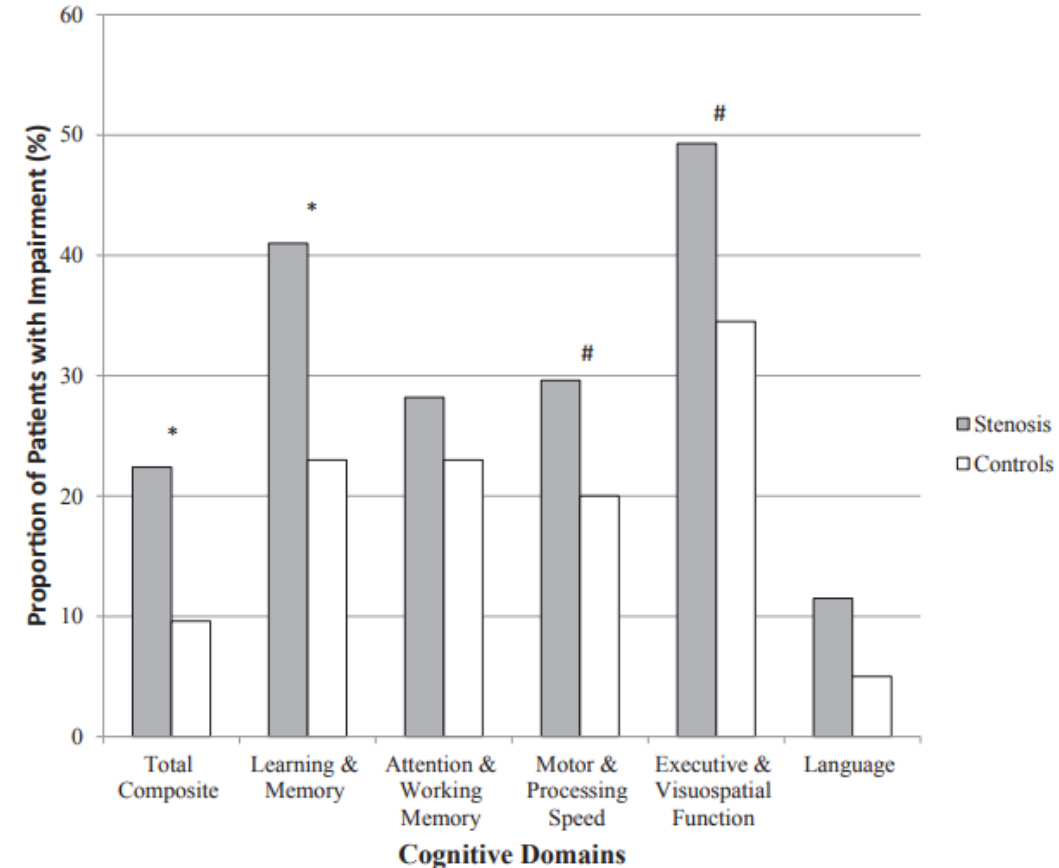
Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment

Brajesh K. Lal, MD,^{a,b} Moira C. Dux, PhD,^c Siddhartha Sikdar, PhD,^d Carly Goldstein, BA,^{a,b} Amir A. Khan, PhD,^{a,d} John Yokemick, BA, RVT,^a and Limin Zhao, MBBS, RVT,^{a,b} *Baltimore, Md; and Fairfax, Va*

Table II. Clinical characteristics of patients

Risk factor	Patients with asymptomatic carotid stenosis (n = 82)	Controls (n = 62)	P
Age, years	68.9 ± 7	67.8 ± 7	.12
Male sex	97	94	.42
White race	80	50	.005
Diabetes	54	53	.34
Hypertension	85	89	.82
Dyslipidemia	71	73	.32
Coronary artery disease ^a	11	14	.27
Peripheral vascular disease	49	44	.19
Smoking	73	78	.32
Antiplatelet treatment	81.0	70.2	.28
Lipid-lowering treatment ^b	78.3	71.9	.21
Education, years	12.9 ± 2	13.3 ± 2	.11
Estimated depression (CES-D score)	12.2 ± 7.5	12.2 ± 10.2	.90
Estimated intelligence (HART score)	105.5 ± 8.4	104.9 ± 11.0	.72
Stenosis features			
Right	58.4%		
50%-69% stenosis	75.3%		
70%-79% stenosis	13.0%		
80%-99% stenosis	11.7%		

Journal of Vascular Surgery (2017;66:1083–1092).

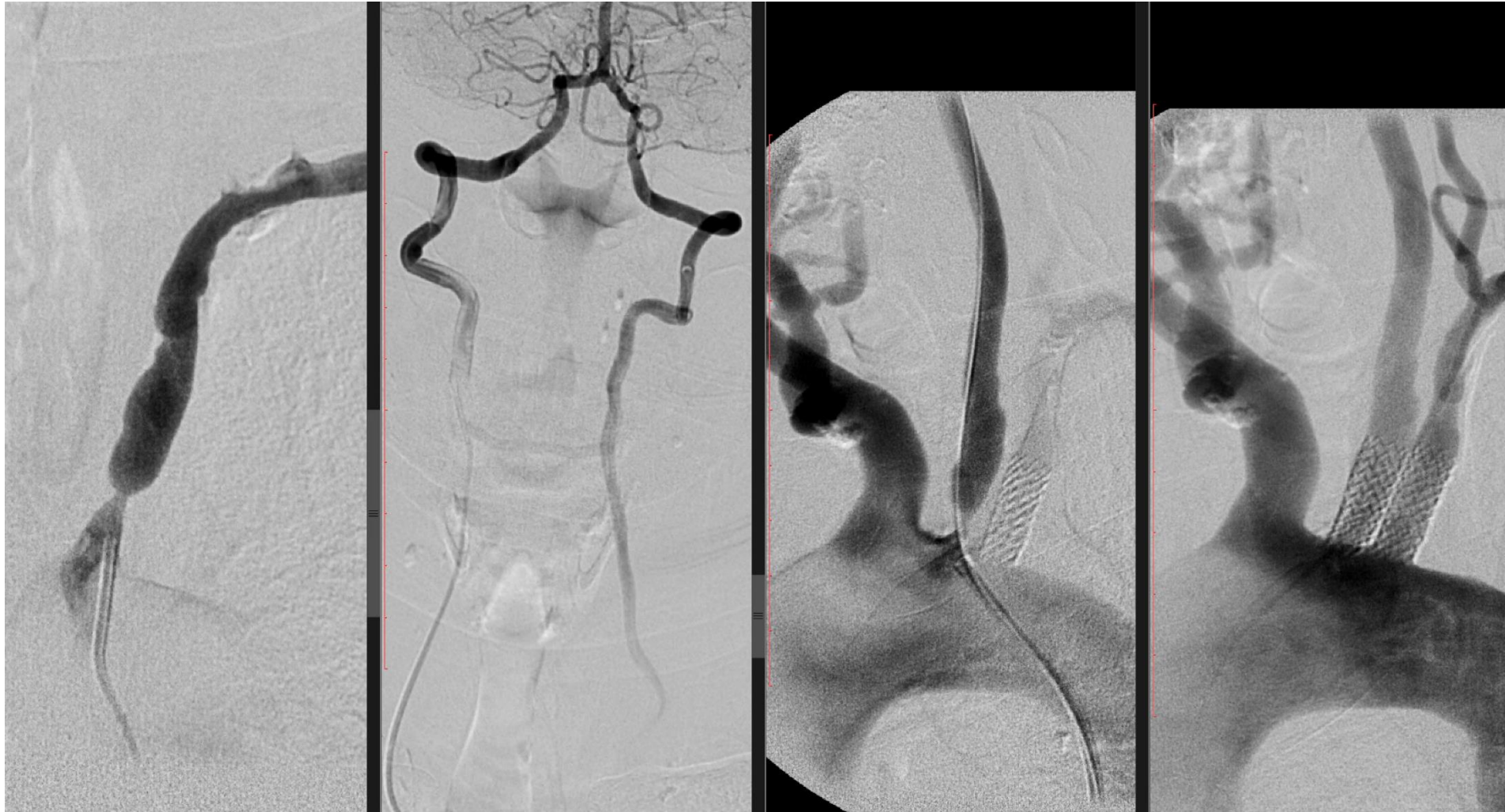


a. anonyma, a. subclavia, a. carotis communis

Indikáció:

- Stroke az ellátási területen
- Steal-tünetek: szédülés, effort végtagi ischémia, pulzusszinkron fülzúgás

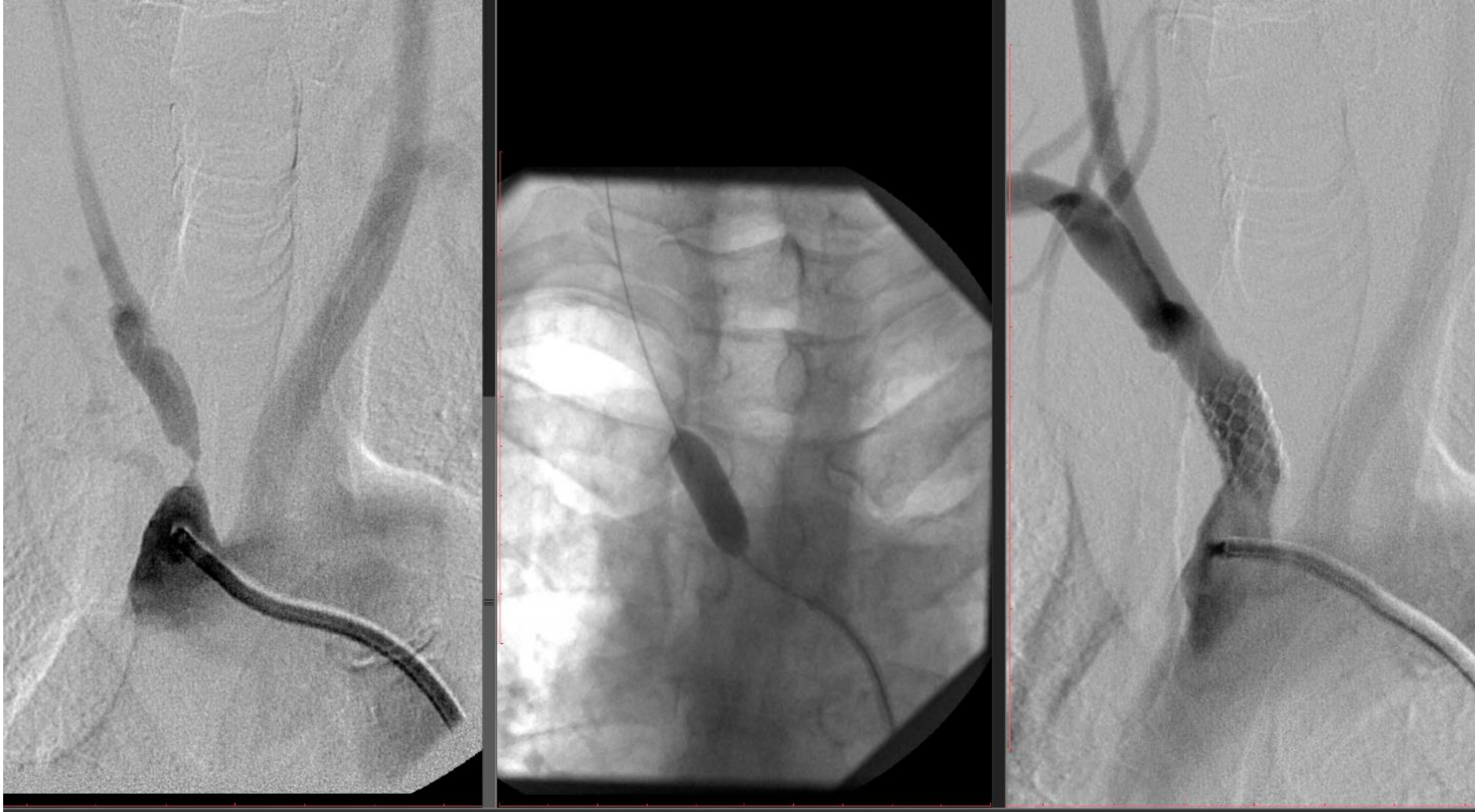
a. subclavia és a. carotis communis tünetképző szűkület



okkludált a. subclavia rekanalizáció

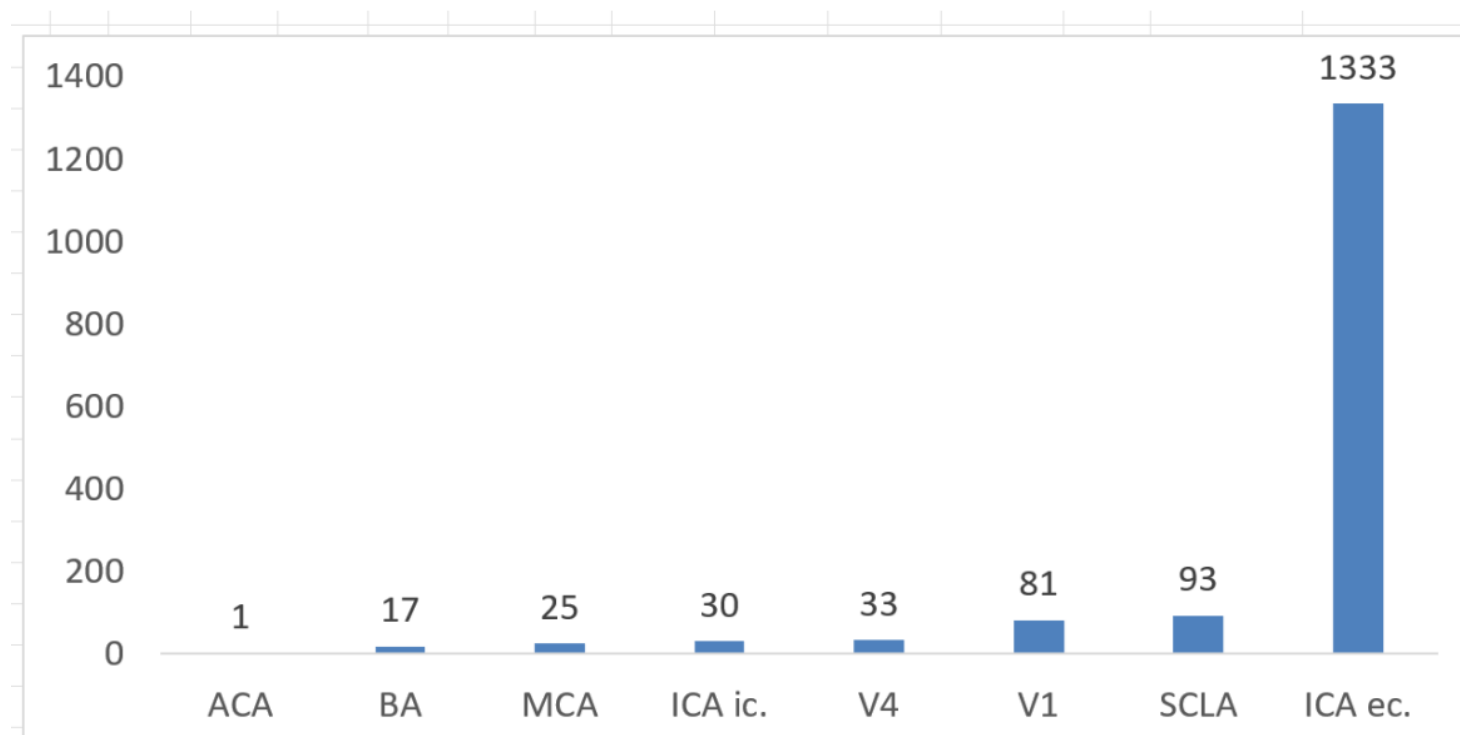


tünetképző a. anonyma szűkület



Kaposvár

2013 június – 2023 április



Összesen **1613** beavatkozás

2013 június-2023 április

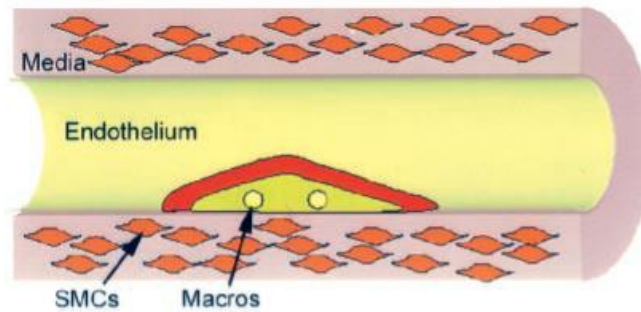
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Összes
ACA					1								1
BA			1	3	2	4		1	2	1	2	1	17
MCA		2		2		3		2	4	4	5	3	25
ICA ic.		1	2	2	2	3	3	5	5		6	1	30
V4		4	1	4		4	4	4	10			2	33
V1		10	11	9	9	1	7	16	6	4	8		81
SCLA		11	10	13	10	12	10	10	8	5	3	1	93
ICA ec.		74	85	103	102	117	160	195	153	140	153	51	1333
Összes		102	110	136	126	144	184	233	188	154	177	59	1613

ICA RESTENOSIS

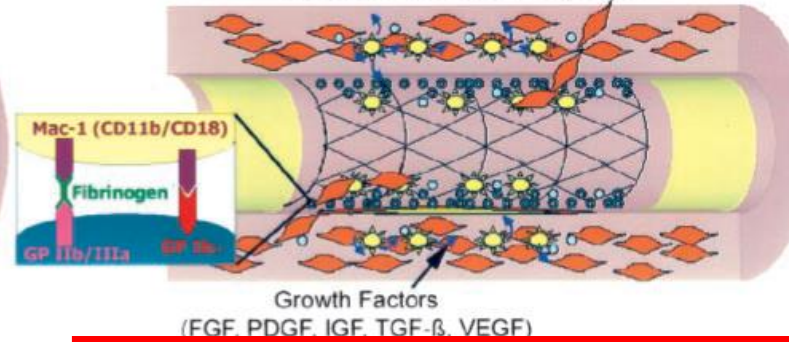
- A stentbeültetés késői szövődménye a neointimalis hyperplázia, ISR-t okoz
- az eredeti atheroscleroticus pathológiától eltérő lézió
- A stent (CAS) vs. endarterektómia (CEA) RS összehasonlítása az irodalomban: **Kumar et al. 2017 (meta-analízis)**
 - > i. anatómiai RS aránya:
 - CEA: 5,8% / 4,1% (összes / patched CEA);
4000+ beteg
 - CAS: 10%; (5 RCTs 1964 beteg)
 - > ii. rekurrens stroke aránya:
 - CEA: 5,0%; 37 hónapos FU alatt
 - CAS: 0,8%; 50 hónapos FU alatt
- nincs egyértelmű guideline a RS kezelésére vonatkozóan, kivéve a CEA utáni RS, mely hagyományosan a CAS indikációját képezi

ISR KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSA

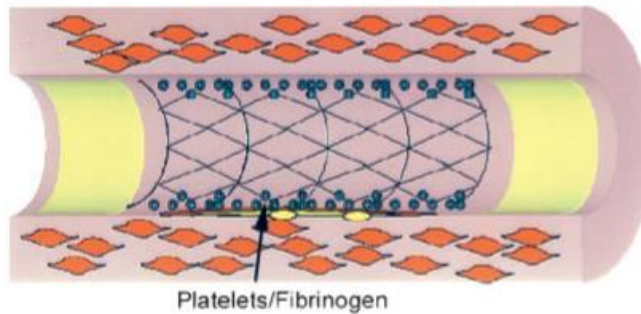
A Diseased Artery Pre-Stent
Atherosclerotic Plaque with Resident Macros



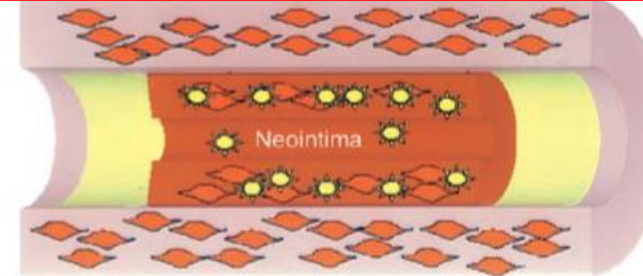
D Leukocyte Infiltration
SMC Proliferation/Migration



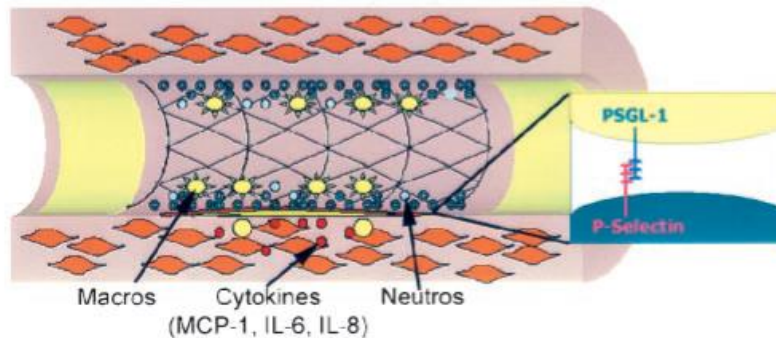
B Immediate Post-Stent
Endothelial Denudation, Platelet/Fibrinogen Deposition



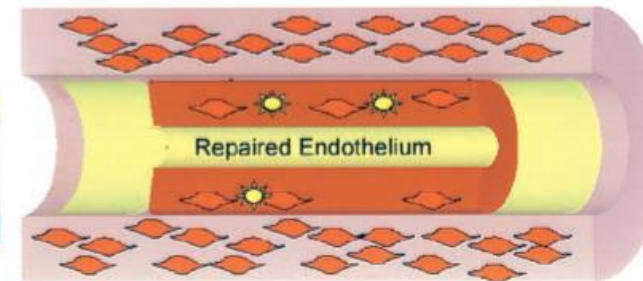
E Neointimal Growth
Continued SMC Proliferation and Macro Recruitment



C Leukocyte Recruitment
Cytokine Release



F Restenotic Lesion
More ECM Rich Over Time



ISR JELENTŐSÉGE ICA STENTEKNEÉL

- Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a ICA ISR-ra vonatkozóan:
 - **3-20%** (7 study, 2005-2019): eltérő ISR definíciók, doppler kritériumok és follow-up alapján
Bhatia et al., 2020
 - **4,6-6,3%**, az esetek felében az ISR 6 hónapon belül alakul ki
Tekieli et al., 2019

ICA ISR DIAGNOSZTIKA - DUS

- Javarészt aszimptómás, DUS követés során derül fény rá
- DUS FU protokoll: beavatkozás után 3, 6, 12 hónappal, majd évente (ISR maximum 6 hónapnál)
- DUS: ISR >70 % PSV: >300 cm/s

<i>Stenosis %</i>	<i>Stented carotid artery</i>	<i>Native carotid artery</i>
0-19%	PSV* <150 cm/s and ICA/CCA ratio <2.15	PSV <130 cm/s
20-49%	PSV 150-219 cm/s	PSV 130-189 cm/s
50-79%	PSV 220-339 cm/s and ICA/CCA ratio ≥ 2.7	PSV 190-249 cm/s and EDV <120 cm/s
80-99%	PSV ≥ 340 cm/s and ICA/CCA ratio ≥ 4.15	PSV ≥ 250 cm/s and EDV ≥ 120 cm/s, or ICA/CCA ratio ≥ 3.2

PSV, Peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; ICA, internal carotid artery; CCA, common carotid artery.

*PSV and EDV measurements for stented carotid arteries are performed within the stented segments.

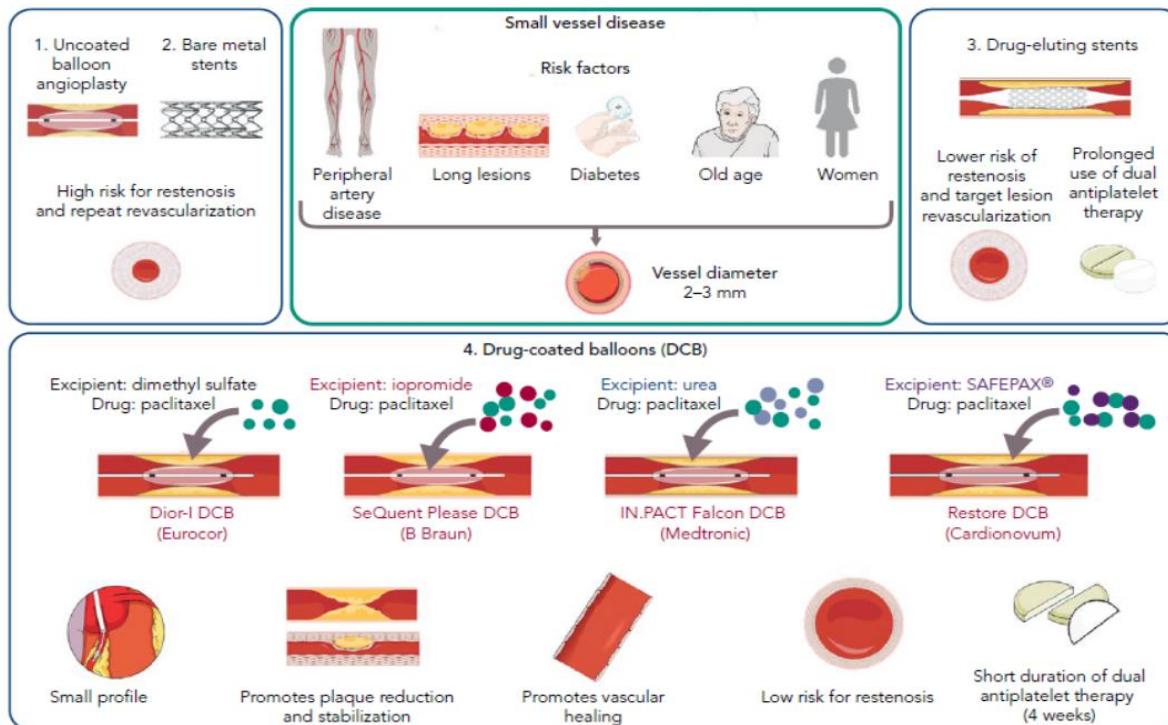
ISR DIAGNOSZTIKA – CT, MR, DSA

- CTA : lehetőség szerint dual-source >> nem zavarja a mész, de ha külső kompresszió van a stenten, akkor a lumen nem biztos, hogy jól ábrázolódik
- MRA (mindenképpen kontrasztos, mert a TOF MRA-t a fémes műtermék bizonytalanná teszi)
- DSA (invazív, de a legpontosabb a szűkület mértékének meghatározásához; emiatt lehet re-PTA készülségben is szervezni)

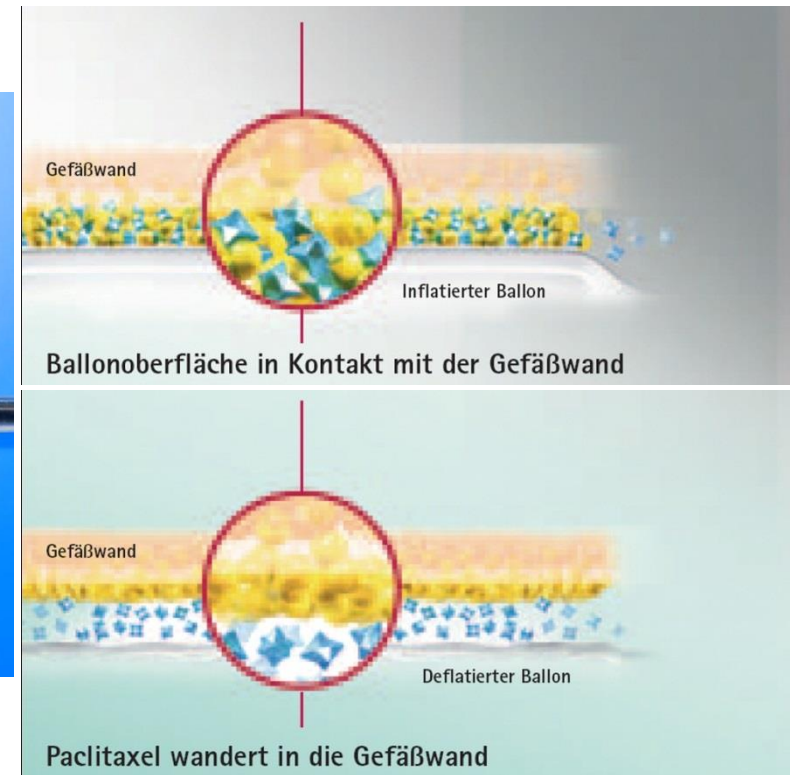


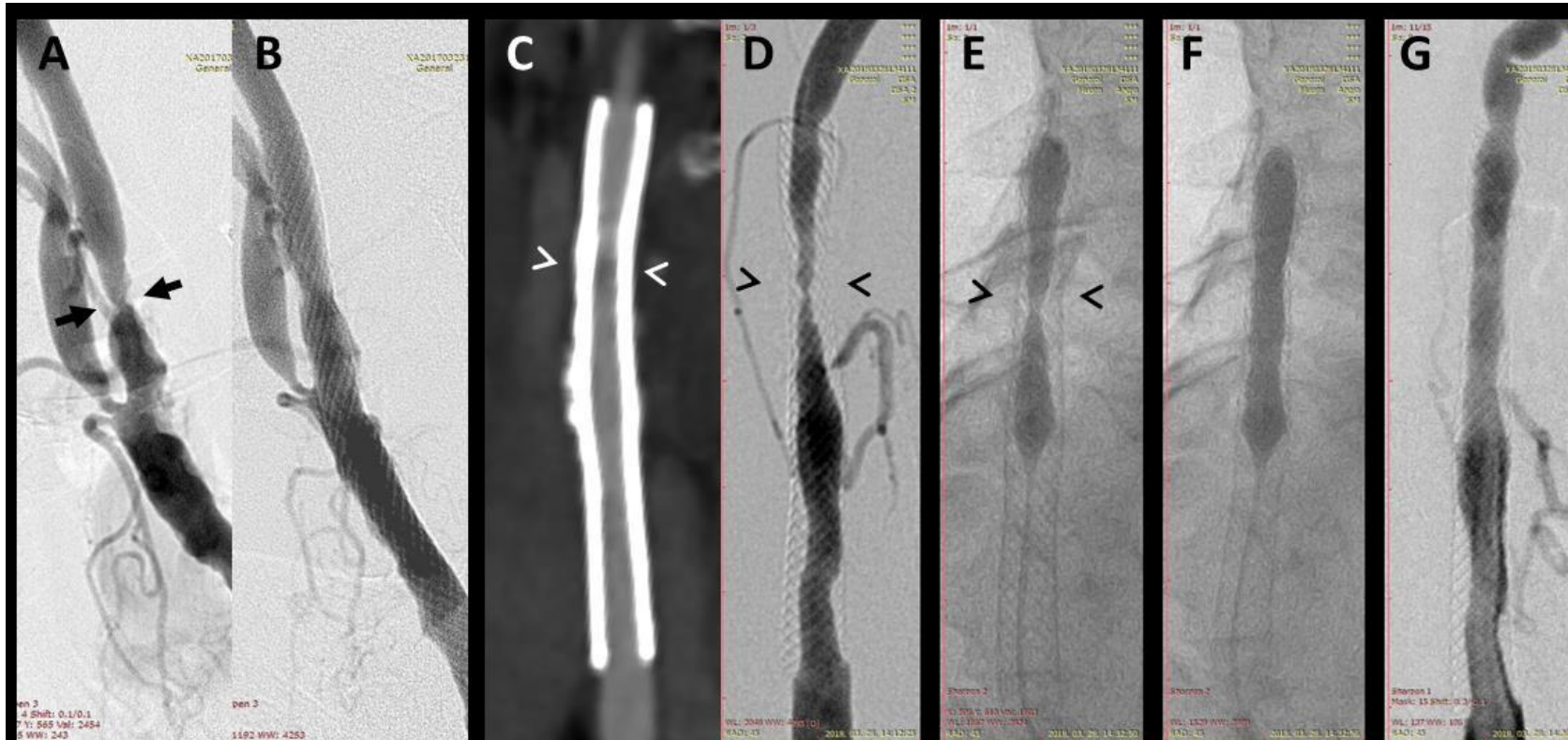
ISR KEZELÉSE

- definitív gyógyszeres, illetve sebészi kezelés nincs
- szükséges-e egyáltalán kezelni?
- az ISR progresszív folyamat!
- az irodalomi adatok nagyrészt az intervenciós kardiológiából származnak
- a gyógyszerkibocsátó ballonok (DEB) alkalmazása ISR tágítására csökkenti a reintervenciók szükségességét



GYÓGYSZERKIBOCSÁTÓ BALLON (DEB)





Illustrative case demonstrating the DEB re-PTA procedure of an ISR lesion of the right sided ICA in a 63 year old female patient. A high-grade stenotic lesion in the proximal portion of the right ICA (arrows in A) was treated with stent implantation, followed by angioplasty with good result (B). Six months DUS suggested a high-grade ISR in the location of the original lesion, which was verified by dual-source CTA (arrowheads in C-E). (D) Angioplasty using a paclitaxel eluting balloon (E-F) was performed with good morphological result (G). The patient had her last follow-up DUS 52 months after the DEB re-PTA procedure, showing no signs of a recurrent ISR.

DEB ALKALMAZÁSA NEUROVASZKULÁRIS ISR-BEN

Bhatia, et al. (2020) – meta analízis

- **ICA ISR** DEB kezelése: 7 tanulmány: 31 beteg
- Eredmények: 3 recurrens aszimptómás stenosis, 1 szimptómás, mind a négy eset DEB-el lett kezelve.

Mihály et al. (2021)

- **ICA ISR** 46 eset: követési idő 29,5 hónap; 4 (8,7 % szimptómás); 37 (80,4%) hagyományos ballon vs. 2 (4,3 %) DEB tágítás
- Eredmények: hagyományos vs. DEB ballonnal történt tágítás utáni ISR arány: **37% vs. 0%**

Vajda et al., (2011)

- **Intrakraniális ISR**: 51 beteg, 63 ballon tágítás 20(32%) konvencionális ballon, 43 (68%) DEB (SeQuent Please)
- Eredmények: hagyományos vs. DEB ballonnal történt tágítás utáni ISR arány:
50% vs. 9%

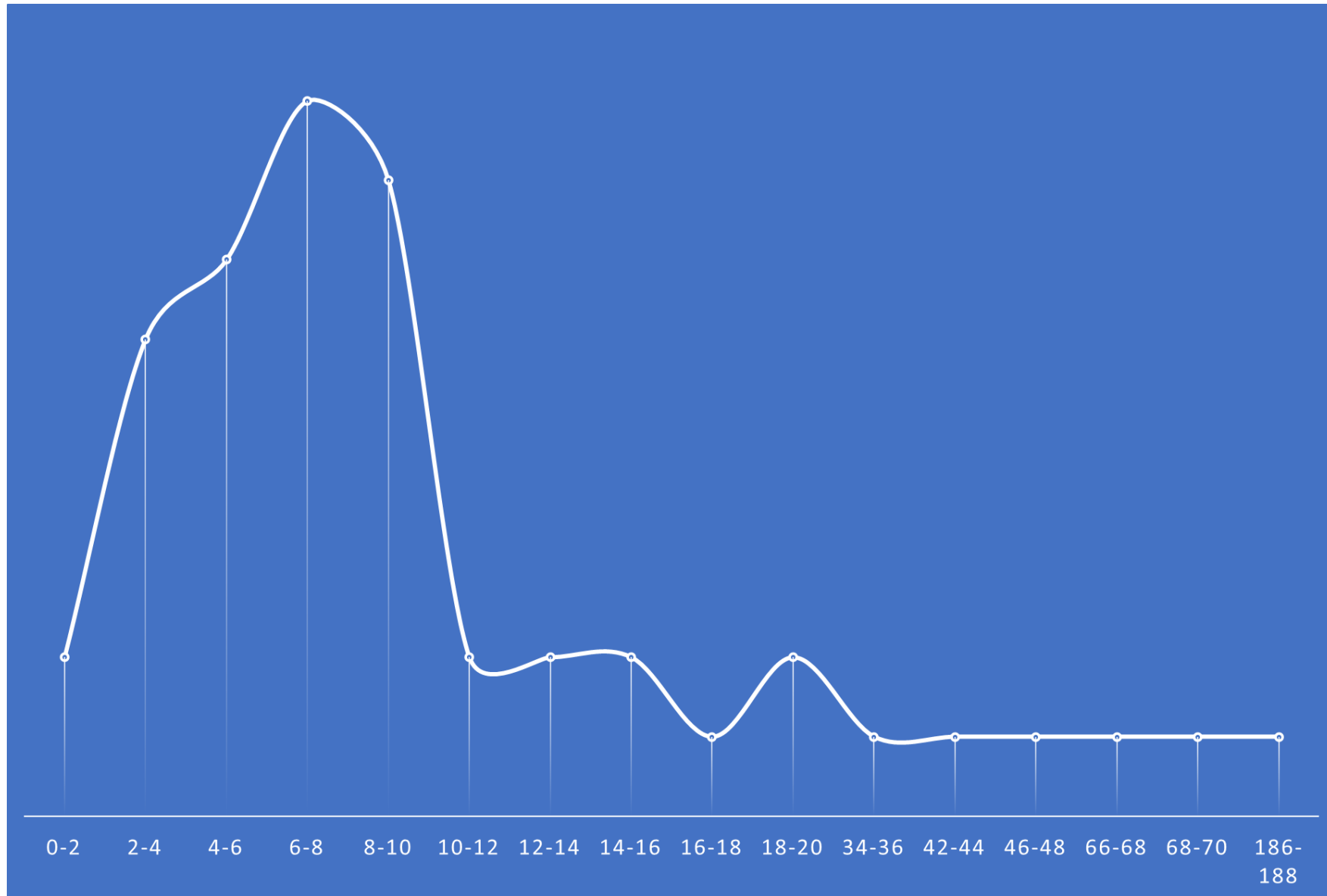
SAJÁT ADATOK: DEB ALKALMAZÁSA ICA ISR-BEN

- 2013 és 2020 között 980 stent-PTA beavatkozás Kaposváron
- ISR arány: **5,5 % (54/980)**

Paraméterek	N=54
Tünetes	0%
Átlagéletkor	63,2 év (68% ffi, 32% nő)
DM	36 (66,6%)
HT	51 (94,4%)
Dohányzás	40 (74%)
Hyperlipidaemia	29 (53,7%)
Statin	48 (88,8%)
DAPT	33 (61,1%)
Clopidogrel	14 (25,9%)
ASA	7 (12,9%)
PF/NOAC	8 (14,8%)
BMI	22-39,8

Stent típusa	N=54
wallstent	37
roadsaver	18
genesis	1

ICA ISR KIALAKULÁSÁNAK DINAMIKÁJA



utánkövetés ideje (hónap)

DEB RE-PTA - PARAMÉTEREK, EREDMÉNYEK

- Punkció helye:
 - femoralis 44 (81,4%)
 - radialis 10 (18,5%)
- DEB ballon: Elutax (Aachen Resonance), paclitaxel elluting balloon
- Technikai sikeresség: 100%
- Szövődmény nem volt

- re-pta utáni ismételt ISR aránya: 4 (7,4%); valamennyi tünetmentes
- második re-PTA utáni ismételt ISR 1 esetben fordult elő

ÖSSZEFOGLALÁS

- ISR: neointimalis hyperplasia
- Gyors, progresszív folyamat
- Ritkán tünetképző, ellátására nincs egyértelmű ajánlás
- DE! Nincs nagy esetszámú adat az ISR következtében elzáródott stentek arányáról, emiatt az ISR kezelése – amennyiben ez alacsony szövődményráta és jó hosszú távú nyitvamaradás mellett végezhető - véleményünk szerint indokolt
- Eredményeink alapján az ICA ISR DEB re-PTA-ja alacsony szövődményrátaival és jó morfológiai és klinikai eredménnyel végezhető
- A re-PTA utáni ismételt ISR kialakulása jelentősen alacsonyabb, mint hagyományos ballonos tágítás esetén: **7.4% vs. 37%**

