

## Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

## Stent Επικαλυμμένο με Avastin: Μακροπρόθεσμη Αγγειογραφική και Κλινική Παρακολούθηση. Παρουσίαση Ενδιαφέροντος Περιστατικού

ΧΡΗΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ, ΕΛΛΗ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗ, ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΤΣΙΑΜΗΣ, ΜΑΝΩΛΗΣ ΒΑΒΟΥΡΑΝΑΚΗΣ, NICHOLAS KIPSHIDZE\*

1η Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

\*Department of Cardiology, Lenox Hill, Cardiovascular Research Foundation, New York, USA

Λέξεις ευρετηρίου:  
Μπεβασιζουμάμπη,  
αγγειοπλαστική  
στεφανιαίων,  
επικαλυμμένα stents.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
20 Νοεμβρίου 2007  
Ημερ. αποδοχής:  
15 Φεβρουαρίου 2008

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Χριστόδουλος  
Στεφανάδης

Τελελενίου 9  
Παλαιό Ψυχικό,  
Αθήνα  
e-mail:  
[chstefan@med.uoa.gr](mailto:chstefan@med.uoa.gr)

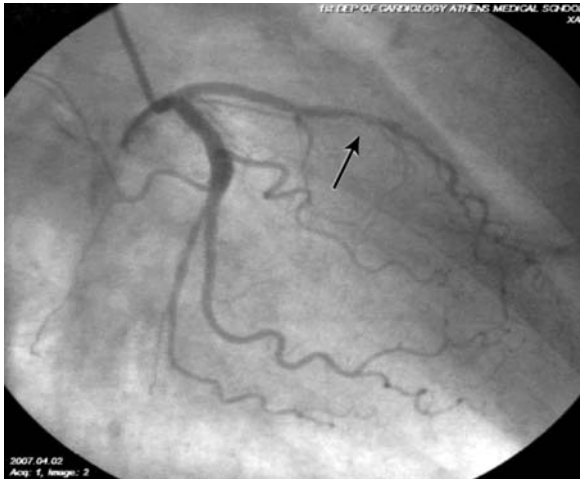
Η ανεύρεση αθηρωματικών βλαβών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σχετίζεται με την νεοαγγειογένεση καθώς συνδυάζεται με την παρουσία πυκνού δικτύου από vasa vasorum στο αγγειακό τοίχωμα. Η αυξημένη πυκνότητα των vasa vasorum προάγει την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ενός επικαλυμμένου με bevacizumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος με δράση εναντίον του VEGF έχει τεκμηριωθεί τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Παρουσιάζουμε έναν ασθενή με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με σημαντική στένωση στη μεσότητα του πρόσθιου κατιόντα, η οποία αντιμετωπίστηκε με εμφύτευση ενός stent επικαλυμμένου με bevacizumab. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος 2 χρόνια αργότερα, εμφάνισε βατές στεφανιαίες αρτηρίες με καλώς διατηρούμενο το αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής στον πρόσθιο κατιόντα. Από τη βιβλιογραφία διαπιστώνεται ότι ο επανέλεγχος των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με stent επικαλυμμένου με bevacizumab είναι έως 6 μήνες. Ο ασθενής που παρουσιάζουμε, αποτελεί την πρώτη κλινική και αγγειογραφική απόδειξη για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των stent που είναι επικαλυμμένα με bevacizumab.

**Η** αθηρωμάτωση σχετίζεται με τη νεοαγγείωση καθώς ένα πυκνό δίκτυο vasa vasorum αναπτύσσεται στο αθηρωματικό αρτηριακό τοίχωμα.<sup>1</sup> Η αυξημένη πυκνότητα των vasa vasorum στις αθηρωματικές πλάκες τις καθιστά ασταθείς και ευάλωτες.<sup>2</sup> Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός stent κατά της νεοαγγείωσης έχει αποδειχθεί τόσο από πειραματικά δεδομένα όσο και από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της πρώτης κλινικής μελέτης. Τα αγγειογραφικά αποτελέσματα 6μηνης κλινικής παρακολούθησης δημοσιεύθηκαν πρόσφατα.<sup>3</sup>

Περιγράφουμε την πρώτη περίπτωση ασθενούς μετά από δύο έτη κλινικής και αγγειογραφικής παρακολούθησης στον οποίο εμφυτεύθηκε stent επικαλυμμένο με avastin στο μέσο τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου (LAD).

### Παρουσίαση περιστατικού

Άνδρας 61 ετών με ατομικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμία εισήχθη στην κλινική μας λόγω προκάρδιου άλγους στην κόπωση από μηνός με αντανάκλαση στη ράχη και στο αριστερό άνω άκρο και ύφεση στην ηρεμία. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα εισαγωγής έδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με κατάσπαση του ST διαστήματος και ανεστραμμένα T στις απαγωγές I, aVL, V3-V6. Η υπερηχογραφική μελέτη έδειξε φυσιολογική κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας χωρίς ευρήματα βαλβιδικής νόσου. Τα μυοκαρδιακά ένζυμα ήταν φυσιολογικά (δύο μετρήσεις την ημέρα Τροπονίνης I, CK, CK-MB, ALT, AST). Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του έλαβε αγωγή με νιτρούδη,

**Pre DES**

**Εικόνα 1.** Στεφανιογραφικός έλεγχος κατά τον οποίο εμφανίζεται στένωση στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

**Post DES**

**Εικόνα 2.** Στεφανιογραφία μετά την εμφύτευση του stent στον πρόσθιο κατιόντα.

ασπιρίνη, μετοπρολόλη ατορβαστατίνη, ραμιπρίλη και κλοπιδογρέλη. Τη δεύτερη ημέρα της νοσηλείας του υπεβλήθη σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Στο μέσο τμήμα του LAD βρέθηκε μια σημαντική στένωση που προκαλούσε στένωση της τάξης του 80%, ενώ στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία βρέθηκε μια έκκεντρη βλάβη με θρόμβο που προκαλούσε στένωση 95%. Ένοχος βλάβη θεωρήθηκε η βλάβη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και αντιμετωπίστηκε με την τοποθέτηση συμβατικού stent, ενώ για τη μη ένοχη βλάβη στο LAD (Εικόνα 1) αποφασίστηκε η τοποθέτηση stent επικαλυμμένου με avastin.

**Προετοιμασία του stent με μπεβασιζουμάμπη.** Η διαδικασία δημιουργίας του stent με avastin (μπεβασιζουμάμπη) έχει ήδη περιγραφεί λεπτομερώς. Με δύο λόγια χρησιμοποιήθηκε ένα Biodiv Ysio stent (Biocompatibles Ltd., London, United Kingdom) κατασκευασμένο από ανοξείδωτο ασάλι και επενδεδυμένο με φωσφορυλοχολίνη. Πρόκειται για ένα βιολογικά συμβατό διπλό στρώμα συνθετικής φωσφορυλοχολίνης που έχει την ιδιότητα να απορροφά το φάρμακο με μηχανισμό σπόγγου.<sup>4</sup>

Το stent εμβαπτίστηκε σε διάλυμα 4 ml Avastin (25 mg/ml, Roche) για 5 λεπτά. Κατόπιν το stent απομακρύνθηκε από το διάλυμα και αφού αφέθηκε να στεγνώσει για 1 λεπτό, ακολούθησε έγχυση 10 μl από το ίδιο διάλυμα με πιπέτα μέσα στο stent. Η διαδικασία αυτή επανελήφθη με την προσθήκη επιπλέον 5 λεπτών για στέγνωμα στον αέρα. Μετά την προετοιμασία το avastin-stent εμφυτεύθηκε με επιτυχία στη βλάβη (Εικόνα 2) χωρίς να παραμείνει υπολειπόμενη στένωση.

**Follow-up**

**Εικόνα 3.** Στεφανιογραφία του ίδιου ασθενούς κατά τον επανέλεγχο.

Ο ασθενής μετά από 2 ημέρες εξήλθε από το νοσοκομείο υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μετοπρολόλη, ατορβαστατίνη και ραμιπρίλη. Η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε για 12 μήνες και ο ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματικός ακόμα και μετά από 2 έτη κλινικής παρακολούθησης. Ακολούθως έγινε στεφανιογραφικός έλεγχος και στην περιοχή του stent δεν υπήρχε υπερπλασία του μέσου χιτώνα, ενώ ήταν ελάχιστη η απώλεια αυλού (late loss=0,28 mm), (Εικόνα 3).

**Συζήτηση**

Ο αγγειακός αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου

(VEGF) είναι ένας τοπικός ρυθμιστής της φυσιολογικής αλλά και της παθολογικής αγγειογένεσης ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στη νεοαγγείωση της αθηρωματικής πλάκας και επομένως αποτελεί τοπικό θεραπευτικό στόχο για την αναστολή της.<sup>5</sup> Η μπεβασιζουμάμπη, ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VEGF, έχει χρησιμοποιηθεί στην ογκολογία έναντι της αγγειογένεσης και πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία ως ουσία που απελευθερώνεται από stent (bevacizumab eluting stent- BES) για τη θεραπεία της μη ένοχης βλάβης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>6,7</sup>

Χρησιμοποιήσαμε το BiodivYsio stent ως όχημα μεταφοράς της μπεβασιζουμάμπης στη βλάβη που επιθυμούμε, καθώς το συγκεκριμένο stent έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε προηγούμενες μελέτες για τη «μεταφορά» παραγόντων έναντι της υπερπλασίας. Μετά την πραγματοποίηση πειραματικής μελέτης<sup>8,9</sup> του stent, πρόσφατα προχωρήσαμε στην κλινική του εφαρμογή σε 20 ασθενείς, με μια βμηνη περίοδο κλινικής παρακολούθησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας το BES είναι ασφαλές για τη θεραπεία της μη ένοχης βλάβης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>3</sup> Η ελάχιστη υπερπλασία του μέσου χιτώνα που σημειώθηκε, όπως αυτή απεικονίστηκε με το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα, επιβεβαίωσε τα πειραματικά αποτελέσματα στα οποία η μέση πάχυνση του μέσου χιτώνα και η επιφάνειά της ήταν μικρότερες στην ομάδα της μπεβασιζουμάμπης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.<sup>8</sup> Αν και η μέση επιφάνεια της υπερπλασίας του μέσου χιτώνα ήταν μεγαλύτερη από εκείνη άλλων stent επικαλυμμένων με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες (Drug Eluting Stent- DES) όπως τα sirolimus<sup>4</sup> και τα stents με πακλιταξέλη<sup>10</sup>, εντούτοις ήταν μικρότερη από αυτή των απλών μεταλλικών stent.<sup>3</sup>

Παρά το γεγονός ότι στις μελέτες με stent επενδεδυμένα με φωσφορυλοχολίνη οι ασθενείς δεν έλαβαν παρατεταμένη αντιαμοπεταλιακή αγωγή<sup>11,14</sup>, οι ασθενείς μας έλαβαν διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή για μια περίοδο 12 μηνών με σκοπό να αποφευχθούν τα επεισόδια θρόμβωσης. Η κλινική παρακολούθηση των ασθενών μας έδειξε ότι ακόμα και μετά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης στους 6 μήνες δεν παρατηρήθηκε όψιμη θρόμβωση μέχρι τους 9 μήνες.<sup>3</sup>

Αυτό είναι το πρώτο περιστατικό που παρουσιάζεται σε ασθενή που αντιμετωπίστηκε με BES και στο οποίο έχουμε μακροπρόθεσμα κλινικά και αγγειογραφικά αποτελέσματα. Παρά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης στους 12 μήνες δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια όψιμης θρόμβωσης ή στένωσης σε

παρακολούθηση 24 μηνών καταδεικνύοντας την μακροπρόθεσμη ασφάλεια του stent. Πάντως απαιτείται ακόμη μεγαλύτερο διάστημα κλινικής παρακολούθησης των ασθενών με BES για την πληρέστερη εκτίμηση της ασφαλείας τους.

## Βιβλιογραφία

1. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K: Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis. *Hum Pathol* 1995; 26: 450-456.
2. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, et al: Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 762-766.
3. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vavuranakis M, Stefanadi E, Kipshidze N: First-in-man study with bevacizumab-eluting stent: A new approach for the inhibition of atheromatous plaque neovascularization. *Eurointervention* 2007; 3: 460-464.
4. 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: 192-195.
5. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V: Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 2245-2252.
6. Bamias A, Dimopoulos MA: Inhibition of angiogenesis: common theme for cancer and atheromatosis? *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 11-12.
7. Toutouzas K, Stefanadis C: Advances in vulnerable plaque detection and treatment: how far have we gone? *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 129-131.
8. Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E, Lazaris A, Patsouris E, Kipshidze N: Inhibition of plaque neovascularization and intimal hyperplasia by specific targeting vascular endothelial growth factor with bevacizumab-eluting stent: An experimental study. *Atherosclerosis* 2007; 195: 269-276.
9. Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E, Kolodgie F, Virmani R, Kipshidze N: First experimental application of bevacizumab-eluting PC coated stent for inhibition of vasa vasorum of atherosclerotic plaque: angiographic results in a rabbit atheromatous model. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 7-10.
10. 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.
11. Grenadier E, Roguin A, Hertz I, et al: Stenting very small coronary narrowings (< 2 mm) using the biocompatible phosphorylcholine-coated coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 303-308.
12. Beaudry Y, Sze S, Fagih B, Constance C, Kwee R: Six-month results of small vessel stenting (2.0-2.8 mm) with the Biodivysio SV stent. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 628-631.
13. Galli M, Bartorelli A, Bedogni F, et al: Italian BiodivYsio open registry (BiodivYsio PC-coated stent): study of clinical outcomes of the implant of a PC-coated coronary stent. *J Invasive Cardiol* 2000; 12: 452-458.
14. Zheng H, Barragan P, Corcos T, et al: Clinical experience with a new biocompatible phosphorylcholine-coated coronary stent. *J Invasive Cardiol* 1999; 11: 608-614.