

סטנטיס מפרישי תרופה - יעילות ובטיחות בדור הראשון ולאחריו

ד"ר אהרון פרימרמן

היחידה לקרדיולוגיה התערבותית, מרכז רפואי הלל יפה, חדרה

תקציר

סטנטיס (תומכנים) מפרישי תרופה פותחו כאמצעי למניעת היצרות חוזרת באתר הרחבת עורק על ידי סטנט. טכנולוגיה חדשנית זו הוכיחה את יעילותה במחקרים מבוקרים, אך התוצאות הקליניות ב"עולם האמיתי" העלו חשש לבעיית בטיחות המתבטאת בעיקר בשכיחות גדולה יותר של חסימת הסטנט על ידי קרישי דם, לעתים אף זמן רב לאחר פרישת הסטנט. סקירה זו מתארת את פריצת הדרך שהביא השימוש בסטנטיס מפרישי תרופה, וכן את הבעיות והסיבוכים שהתגלו עם העלייה בתפוצתם ואת הפתרונות האפשריים לתקלות אלה של תחילת הדרך, כפי שהם באים לביטוי בדור השני והשלישי של סטנטיס אלה.

"הסטנט ועונשו"

בספטמבר 1977, בציריך אשר בשוויצריה, ייסד אנדריאס גרונציג (Gruentzig) מקצוע חדש - קרדיולוגיה התערבותית - כאשר הרחיב לראשונה, בחדר הצנתורים, היצרות קשה בעורק הקדמי היורד על ידי בלון. מאז אירוע מכונן זה התקדם המקצוע בקצב הגדול ביותר מכל ענפי הרפואה המקבילים. שתי בעיות בולטות ליוו את האנגיופלסטיות הקורונריות מתחילת הטיפול באמצעותן: (1) חסימה אקוטית של העורק שטופל, המתרחשת בשכיחות של 5%-10% (2) היצרות חוזרת (Restenosis) באתר הרחבת העורק, המופיעה כ-3-6 חודשים לאחר הטיפול המוצלח ב-20%-40% מהמקרים. באמצע שנות התשעים של המאה הקודמת נכנסו לשימוש הסטנטיס (תומכנים), שחדרו להיקף שימוש של מעל 90% מהפעולות הטיפוליות. אמנם הסטנטיס הביאו לפתיחה מרשימה של ההיצרות הקורונריות וסייעו להעלים כמעט לחלוטין את תופעת החסימה האקוטית, אך מאידך גיסא הם לא פתרו את בעיית ההיצרות החוזרת, ויש הטוענים שאף החמירו אותה עקב הנזק המקומי והתגובה הדלקתית שגרמו לדופן העורק, דבר שהביא להחמרת תגובת השגשוג של תאי שריר חלק המהווים את המרכיב העיקרי של הרקמה המחוללת restenosis. תופעה זו הייתה חמורה במיוחד במקרים ספציפיים כמו בחולים סוכרתיים, במחלה דיפוזית של עורקים דקי קוטר, בחסימות כרוניות מלאות ובנגעים מורכבים מחוללי תסמונת קורונרית בלתי יציבה, והגיעה לשכיחות של 60% מהמקרים המטופלים!

המדדים להערכה של קיומה והיקפה של היצרות החוזרת הם קליניים ואנגיוגרפיים, ומרוכזים בטבלה מספר 1. למעלה מעשור נערכו מחקרים אינטנסיביים רבים תוך שימוש בתרופות ובטכנולוגיות שונות, למניעת היצרות החוזרת או להפחתתה, אך למרבה התסכול לא התקבלו תוצאות המניחות את הדעת.

טכנולוגיה חדשה למניעת היצרות חוזרת, או "התגשמות החלום המתוק"

המהפך הגדול התחולל בשנים 2000-2002. פריצת הדרך הגיעה מטכנולוגיה חדשה שהפכה את הסטנט לפלטפורמה נושאת תרופה שמשתחררת בהדרגה לדופן העורק במשך ימים מספר, ומונעת את תהליך השגשוג של תאי שריר חלק עקב תכונותיה המעכבות חלוקת תאים ונוגדות הדלקת. התרופה הראשונה בה נעשה שימוש היא Sirolimus או הראפמאצין, שנקראה כך כיוון שנמצאה בחיידקים שחיים באדמת אי הפסחא שבאוקיינוס השקט, הקרוי בפי הילידים ראפאינו. כדי לטעון את Sirolimus על הסטנט הוא מצופה בפולימר מיוחד שבו ספוגה התרופה וממנו היא משתחררת לדופן העורק אחר פרישת הסטנט, לפי פרופיל פארמקוקינטי ידוע, במשך כ-30 יום ואף למעלה מכך. סטנט חדש זה עם פעילות פרמקולוגית

טבלה 1: מדדי רסטנזיס כלילי

קריטריונים קליניים ל-Restenosis

TLR= target lesion revascularization

צורך ברהיזוסקולריזציה (בצנתור PCI או בנייתוח CABG) לעורק שטופל בעבר, והופיעה בו היצרות חוזרת משמעותית בתוך הסטנט או 5 מ"מ משוליו (ISR) מלווה בתעוקת חזה או בעדות אובייקטיבית לאיסכמיה. זה המדד הקליני החשוב ביותר ליעילות ה-DES.

TVR= target vessel revascularization

צורך ברהיזוסקולריזציה (בצנתור PCI או בנייתוח CABG) לעורק שטופל בעבר, והופיעה בו היצרות חוזרת משמעותית בתוך האתר שטופל או בכל נקודה אחרת בעורק שבו נמצא אתר הטיפול. זה מדד משולב ליעילות ולבטיחות ומשמש להשוואה לתוצאות של CABG.

MACE= major adverse cardiac events

שילוב של תמותה (קרדיאלית או לא קרדיאלית), אוטם שריר הלב לפי קריטריונים מקובלים ו-TLR או TVR עדיף TVR.

TVF= target vessel failure

שילוב של תמותה (קרדיאלית או לא קרדיאלית), אוטם שריר הלב לפי קריטריונים מקובלים ו-TLR או TVR עדיף TVR הקשורים בבירור לעורק המטרה שטופל.

קריטריונים אנגיוגרפיים ל-Restenosis

BR=binary restenosis

מעל 50% היצרות חוזרת באתר שטופל.

LL=late loss

עובי מקסימלי (במ"מ) של הרקמה החדשה שיצרה את היצרות החוזרת לפי מדידות מדויקות (QCA).

תמונה 1: סטנט מצופה משחרר תרופה לדופן העורק (באדיבות "Biosensors")



הברית לרמה של מעל 90% מהסטנטים ובאירופה לכ-40%-60%, תלוי בהעדפתו של הקרדיולוג המטפל בכל מרכז רפואי. מטופלים דרשו בתוקף את הסטנט "החדש והמיוחד", ובהיעדר כיסוי ב"סל הבריאות" היו מוכנים בתחילה לשלם מכיסם סכום גבוה עבורו. בארץ קיבלו המטופלים אינפורמציה מלאה על נתוני ה-DES, ואלה שביקשו (ולעתים דרשו בתוקף) קיבלו DES אחר ששילמו עבורו ממיטב כספם, כשהאינדיקציה היחידה הייתה דרישת החולה ונכונותו לשלם. הלחץ הרפואי והציבורי בארץ הביא להכנסת ה-DES לסל התרופות ב־2005, באינדיקציות שהוגדרו על ידי האיגוד הקרדיולוגי הישראלי. רמת השימוש המומלצת בארץ (עם חריגות קלות בבתי חולים מסוימים) עמדה על כ־40% מכלל הסטנטים. שוק הסטנטים בארצות הברית הוערך ב־5 מיליארד דולר, וכמקובל בהערכות אלה, השוק העולמי עשוי להיות עד פי שלושה מערך זה!

חלום הנושא את שברו

מיליוני DES הושתלו ברחבי העולם, ולאט־לאט החלו להצטבר נתונים מה"עולם האמיתי" שאינו מושפע משיקולי קריטריוני הכללה ופסילה של המחקרים המבוקרים הממומנים ומובלים על ידי החברות המייצרות. העולם האמיתי לא תמיד השתף ב"חלום המתוק". התוצאות הראשוניות, שהיו כה טובות, החלו להימהל בסימני שאלה מטרידים. מלכתחילה, גם במחקרים המבוקרים, היה ברור שה-DES אינו משפר תוחלת חיים יחסית ל-BMS. מאידך גיסא צצה בעיה ב־1%-2% מהחולים המטופלים, כנראה קשורה ל-DES, עם פוטנציאל לקיצור תוחלת החיים.

מיליוני DES הושתלו ברחבי העולם, ולאט־לאט החלו להצטבר נתונים מה"עולם האמיתי"

הסטנט הוא גוף זר בעורק הקורונרי, שמהווה גרעין לשפעול מערכות הקרישה השונות. כשסטנט בעורק גדול נחסם על ידי קריש דם

נגרם אוטם חריף עם תמותה של 20%-40%. כדי להתגבר על איום זה היה נהוג לתת שילוב של אספירין לכל החיים ותרופה תיאנופירידינית בשם קלופידוגרל (פלביקס) למשך שלושה חודשים במקרי BMS ולמשך חצי שנה במקרי DES, בהנחה שבתום תקופות אלה מסתיים תהליך ציפוי הסטנט על ידי תאי אנדותליום ואין יותר סכנה של שפעול מערכות הקרישה.

מקומית זכה לשם Drug Eluting Stent או DES, בניגוד לסטנט המתכתי ה"עירום" הרגיל הקרוי Bare Metal Stent – BMS (ראה טבלה מספר 2).

ה-DES הראשון, ולכן המפורסם ביותר, היה של חברת J&J, Cordis. שנושא ה-Cypher. שלוש העבודות הקליניות המבוקרות הראשונות שבדקו את יעילותו במניעת היצרות חוזרת ואת פרופיל הבטיחות שלו (שכונן בראשי התיבות: RAVEL, FIM ו-SIRIUS [1,2]) הפתיעו לטובה בתוצאותיהן. נצפה שיפור ניכר, משמעותי מאוד סטטיסטית, בהשוואה בין ה-DES החדש ל-BMS שמשמש לו פלטפורמה. נתוני היעילות והבטיחות במחקרים מבוקרים אלה (מספר ראשון BMS ← מספר שני DES: LL 1 ← 0.17 מ"מ; TLR: 17% ← 4%; BR: 28% ← 6%; MACE: 36% ← 9%) סיפקו ערכים שלא נראו כמוהם עד כה. ההתלהבות הייתה רבה, וזכורה קריאתו של הקרדיולוג הידוע מורטרדם, Patrick Serruys, בכנס החשוב ביותר בקרדיולוגיה התערבותית, ב־2002: "אל תעירו אותי מהחלום המתוק הזה". באפריל 2003 אושר ה-Cypher על ידי ה-FDA לשימוש בארצות הברית.

מהר מאוד נכנסו המתחרים לשוק חדש זה, שהקפיץ את מחירי הסטנטים ביותר מפי ארבעה. חברת Boston Scientific פיתחה את ה-DES שלה, שכונה Taxus ועשה שימוש בתרופה Paclitaxel, שבניגוד ל-Sirolimus הציטוסטטית הינה תרופה ציטוטוקסית וציטוסטטית גם יחד. המחקרים הקליניים המבוקרים המבוססים על סטנט זה (Taxus) היו אף הם מעודדים [3], והציגו שיפור ערכי יעילות ובטיחות שהיו מעט נחותים מאלה של ה-Cypher, אך גם הם טובים לאין ערוך מאלה של הביקורת, ה-BMS ששימש פלטפורמה לתרופה. סטנט זה אושר על ידי ה-FDA במרס 2004.

DES נוסף שהופיע בשולי תקופת הבראשית ובעקבות הפריצה של ה-Cypher וה-Taxus היה ה-Endeavour של חברת Medtronic עם התרופה Zotarolimus (נגזרת של Sirolimus), שבמחקרים הקליניים (Enveavour) הראה אמנם נתוני יעילות אנגיוגרפיים נחותים יחסית לשני הראשונים (ב־LL ו-BR), אך נתוני היעילות/בטיחות הקליניים (TLR, MACE) שלו השתוו לשני ה-DES הקודמים, ומפתחיו טענו לפרופיל בטיחותי עדיף שהתבטא בשכיחות נמוכה של היווצרות קריש דם בתוך הסטנט [4]. ה-DES זה אושר על ידי ה-FDA בפברואר 2008.

תוצאות מבטיחות אלה, מלוות במסע שיווק אגרסיבי של החברות המייצרות, הביאו לעלייה מטאורית בשימוש ב-DES, שהגיע בארצות

ובארץ המטוטלת הייתה מתונה בהרבה, והשימוש ב־DES התנוון סביב 10%±40. התגובה של הקרדיולוגים ההתערבותיים ושל יצרני הסטנטים לא איחרה לבוא. מכיוון שהגורם העיקרי לטרומבוזיס המאוחר יוחס למניעה או לעיכוב הציפוי האנדותרליאלי של קורי המתכת של הסטנט, יצאה ההמלצה להעלות את משך הטיפול בפלביקס לפחות לשנה, ובמקרים מיוחדים של ריבוי סטנטים או סטנטים ארוכים עם אזורי חפיפה והיצריות מורכבות – לטפל בפלביקס למשך תקופות ארוכות ואולי לכל החיים. כמו כן נרקחו תרופות נוגדות איגור טסיות פוטנטיות יותר כמו הפראזוגרל. בנוסף יצאו הנחיות לגבי טכניקת פרישה אופטימלית של DES כדי להביא למגע הדוק של כל קורי הסטנט עם דופן העורק ולמנוע תופעה של קורי מתכת "צפים" בנהור. כמו כן הומלץ על שימוש בהדמיה על־קולית תורקורוגרית (IVUS) לשיפור פרישת הסטנט ולהצמתו לדופן העורק.

דורות מתקדמים של סטנטים משחררי תרופה

התגובה של התעשייה הייתה לפתח DES או מחליף DES עם פרופיל בטיחות גבוה יותר, תוך ניסיון לשפר אף את היעילות. בשלב זה החל להופיע הדור השני של ה־DES. החברה הראשונה לפיתוח הדור השני הייתה Guidant, שהסטנט החדש שלה הצטיין בקורי מתכת דקים יותר, בפולימר "ידידותי" יותר לדופן העורק ובתרופה פוטנטית בשם Everolimus (נגזרת של Sirolimus). חברת Guidant פורקה ונמכרה, וה־DES החדש שלה משווק על ידי חברת Abbott תחת השם Xience V ועל ידי Boston Scientific תחת השם Promus. המחקר המבוקר SPIRIT [9] ערך השוואה בין DES דור שני זה לבין DES מהדור הראשון, ה־Taxus, והתוצאות היו מרשימות לטובת הדור המתקדם יותר. אחר שנתיים של מעקב התברר שבקבוצת השימוש ב־Xience V חלה ירידה של 32% ב־TVR (כמדד ליעילות ברמה הקלינית, מ־15.4% ל־10.7%) ושל 46% ב־MACE (כמדד משולב של יעילות ובטיחות, מ־13% ל־7%) בהשוואה לקבוצת השימוש ב־Taxus. בנוסף, שכיחות הטרומבוזיס מעבר ל־6 חודשים הייתה 0.4% בקבוצת Xience V לעומת 2.6% בקבוצת ה־Taxus. ביולי 2008 אושר סטנט כפול־שם זה לשימוש על ידי ה־FDA ומאז "כבש" את השוק בארצות הברית, שם הוא נוגס ב־50% ממכירות ה־DES, בעוד מכירות DES דור ראשון ירדו פלאים. ה־Cypher ירד ל־22%, ה־Taxus ל־19% וה־Endeavour מצטנע ב־9%, כשמגמה דינמית זו נמשכת.

עם הצטברות הניסיון בתחום, התברר שכדי לשפר את ה־DES יש לפעול על שלושת מרכיביו: הפלטפורמה (הסטנט), הפולימר והתרופה. ברמת התרופה, המגמות הן להוריד את המינון לאופטימום יעיל ללא תופעות לוואי, לפתח תרופות חדשות וטובות יותר וליצור תמהיל של תרופות להגדלת יעילות. מערכת מתוחכמת (במקור

נקראית Conor, או בגרסתה החדשה Nevo לאחר שמרכשה על ידי J&J, Cordis) משתמשת ב"בארות" קטנות המחוברות בסטנט בצד הפונה לדופן העורק. כל באר כזאת ניתן למלא בתרופה שונה, וכך לקבל תמהיל תרופות אופטימלי הפועל רק בכיוון דופן העורק.

תרופות חדשות, רובן נגזרות של Sirolimus, נמצאות בשימוש בסטנטים החדשים של חברות חדשות כמו Biolimus של חברת Biosensors על הסטנט BioMatrix, או Novolimus של חברת

טבלה 2: מושגים נפוצים בתומכנים (סטנטים) כליניים

BMS - bare metal stent	סטנט "רגיל" שאינו מפריש תרופה.
DES - drug eluting stent	סטנט מפריש תרופה, מקומית באתר הפרישה שלו, למשך ימים מספר, כדי למנוע היצרות חוזרת.
ISR - in stent restenosis	היצרות חוזרת בתוך הסטנט או בטווח של 5 מ"מ משולי (במקרה זה: In-segment restenosis).
ST - in stent thrombosis	קריש דם בתוך הסטנט.
SAT - sub acute thrombosis	קריש דם בתוך הסטנט שהופיע עד 30 יום לאחר פרישתו.
LT - late thrombosis	קריש דם בתוך הסטנט שהופיע מ־30 יום ועד חצי שנה לאחר פרישתו.
VLT - very late thrombosis	קריש דם בתוך הסטנט שהופיע מעבר לחצי שנה לאחר פרישתו.

בספטמבר 2006, בכנס החברה הקרדיולוגית האירופית בברצלונה, הוצגו שלושה מחקרים אירופיים, שנים משוויץ (באזל וג'נבה) ואחד מהולנד (רוטרדם), שריכזו תוצאות מה"עולם האמיתי". העבודה מרוטרדם [5] הראתה הבדל בבטיחות בין שני הסטנטים ביותר מ־8,000 מטופלים. ב־BMS יש תקופה מועדת של כ־3 חודשים לטרומבוזיס בתוך הסטנט (כ־1.2% מהסטנטים), שלאחריה התופעה כמעט אינה קיימת. לעומת זאת, ב־DES הופעת קריש דם חוסם בסטנט ממשיכה בקצב קבוע עד שלוש שנים מהשתלתו (תקופת המעקב), אז היא מגיעה לשכיחות של כ־3%, וייתכן שהתופעה ממשכה אף מעבר לכך. העבודה מבאזל (Basket-Late) מצאה שאחר הפסקת הטיפול בפלביקס, שכיחות האירועים הטרומבוטיים בתוך ה־DES, בתקופת זמן של 7–18 חודשים, גבוהה כפליים מאשר ב־BMS, ואירועים אלה כרוכים בסיכון גדול פי ארבעה לתמותה או לאוטם שריר הלב [6]. מחקר מברן, שווייץ, שבו השתתפו יותר מ־8,000 מטופלים, הראה המשך קבוע של תהליך הקרישה בתוך הסטנט בקצב של 0.4%–0.6% בשנה אף בשנה הרביעית לאחר פרישתו, עם שיעור תמותה ואוטם של 4.6% ו־10.6% בהתאמה במשך ארבע שנים, בעיקר בסוכרתיים, בכאלה שטופלו בזמן אוטם, בצעירים ובסטנט מסוג Taxus [7]. כדי להגביר את המבוכה, יצאה באותה תקופה חברת Boston Scientific בהצהרה כי בבדיקת תוצאות מעקב של 3,500 מטופלים נמצאה עלייה קטנה אך משמעותית סטטיסטית בשכיחות האירועים הטרומבוטיים ב־DES לעומת ה־BMS בתקופה שמעבר ל־6 חודשים לאחר השתלת הסטנטים. עבודות הדמיה עם סיבים אופטיים בתוך העורקים הקורונריים (אנגיוסקופיה, OCT) הדגימו DES עם קורים מתכתיים חשופים ללא ציפוי אנדותרליאלי חודשים רבים לאחר השתלתם, לעומת אנדותרליזציה טובה ב־BMS [8].

נתונים מדויקים אלה הביאו לגל תגובות, והשאלה הקרדינאלית הייתה אם אין אנו מחליפים מחלה מטרידה אך לא קטלנית, ה־In-stent restenosis, במחלה שהינה אמנם פחות שכיחה אך קטלנית הרבה יותר – Late in-stent thrombosis. התוצאות לא איחרו לבוא, והשימוש ב־DES ירד בארצות הברית באופן חד. מעניין שבאירופה

BMS חדשים עם עובי קורים קטן, שלהם פרופילי יעילות/בטיחות המתקרבים לאלו של DES. פיתוחים נוספים ליעול פלטפורמת הסטנט הם סטנטים ייעודיים לביפורקציות, לעורקים קטני קוטר ולמעקפים ורידיים. פיתוח נוסף ומבטיח כולל שימוש ניסיוני בסטנטים מתכלים המבצעים את תפקידם ונמסים לאחר מכן בדופן כלי הדם.

בטט לעתיד

בעתיד ימשיכו מאמצי הפיתוח לכיוון של סטנטים עם יעילות ובטיחות גבוהים. כלומר יכולת משופרת להגעה לאתר ההרחבה ללא נזק לעורק בתהליך זה, הרחבה מוצלחת ומיטבית של היצרות עם מינימום סיבוכים מיידים וארוכי טווח, כולל מידת היצרות חוזרת וקרישה מאוחרת בתוך הסטנט ברמה זניחה. השיפור יכלול את כל הרמות: הסטנט עצמו (הפלטפורמה), התרופה, והמנגנון הקושר את התרופה לסטנט. רעיונות פורצי דרך אפשריים כוללים סטנטים נספגים הנעלמים אחרי כמה חודשים ומאפשרים לעורק לשמר את תכונותיו הדינמיות, מערכות מזרזות אנדותליזיה שבפעולתן מחזירות את ההגנה הטבעית נוגדת הקרישה של העורק ופטרות מהצורך בטיפול אנטיאגרנטים כפול ממושך על בעיותיו, ועוד. פתרונות שכאלו נמצאים בשלבים מתקדמים של פיתוח וניסיונות קליניים בבני אדם. לפיכך נשאלת השאלה, אולי הגיע הזמן לטכנולוגיות אנגיופלסטיות מתוחכמות ויעילות יותר שאינן נזקקות לתמיכה מכאנית של סטנט ופטרות ממגבלותיו וסיבוכיו? בנושא זה, כמו בנושאים אחרים, לעתיד פתרוני.

ביבליוגרפיה

1. Morice MC, et al. N Engl J Med. 2002;346:1773-80.
2. Weisz G, et al. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1350-5.
3. Grube E, et al. Circulation, 2003;107:38-42.
4. Fajadet J, et al. Circulation. 2006;114:798-806.
5. Daemen J, et al. Lancet 2007;369:667-78.
6. Pfisterer M, et al. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2584-91.
7. Wenaweser P, et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1134-40.
8. Oyabu J, et al. Am Heart J. 2006;152:1168-74.
9. Stone GW, et al. Circulation, 2009;119:680-6.

על הסטנט Exella, וכן Myolimus על הסטנט Epitome, סטנטים חדשים אלה נמצאים בעיצומם של מחקרים קליניים ומציגים פרופילי יעילות/בטיחות מבטיחים ביותר (LL של 0.15 מ"מ ודסטנינוס אפסי).

מרכיב הפולימר שבו נספגת התרופה נחשב בעייתי במיוחד, ורבים תולים בו את הסיבה העיקרית להפרעה של האנדתולזיה התקינה של קורי הסטנט, שהיא הגורם לטרומבוזיס המאוחר בתוך הסטנט, על השלכותיו החמורות. הבעיות העיקריות עם הפולימר בדור הראשון היו הציפוי הבלתי אחיד של הסטנט, והיותו מקור התנגדות לפרישה מלאה ואופטימלית של הסטנט. לפעמים הפולימר נקרע וניתק מהסטנט בזמן ניפוח הבלון. הפולימר מפריש תרופה גם לצד הנהור, ובהיותו מעכב התרבות תאים הוא מנע את תהליך כיסוי הסטנט בתאי אנדותרל. כל אלה גרמו לכך שהפולימר היה מקור לתהליך דלקתי מתמשך, שעיצב ואף מנע את כיסוי קורי הסטנט בתאי אנדותרל חודשים ושנים אחר פרישתו. קורי מתכת חשופים אלה מהווים גרעין להווצרות קריש דם העלול לגדול עד לחסימה מלאה של העורק, על השלכותיה החמורות.

קיימים כמה פתרונות לבעיית הפולימר, המפלסים את דרכם בעולם הסטנטים המצופים. הפשוט ביותר קיים בסטנטים שבהם התרופה צמודה ישירות למתכת, ללא פולימר. אם זה לתוך חורים זעירים בצד האבלומינלי של הסטנט (Translumina, BioMatrix Freedom) או בחריץ לאורך הקורים המתכתיים בצד האבלומינלי שלהם. תשובה נוספת לבעיית הפולימר היא סטנטים המצופים בפולימר הנספג תוך 3-4 חודשים, וכך אינו מהווה יותר מקור לדלקת והפרעה לריפוי העורק (Nobori-Terumo BioMatrix, שניהם למעשה אותו הסטנט על בלון שונה, וכן Nevo של קורדיס-ג'ונסון, שהוא הסטנט Conor המשופר). בסטנט חדש נוסף (-Jactax Labcoat) הפולימר עם התרופה מוצמד לחלק האבלומינלי של הסטנט בטיפות קטנות המנקדות את חלק הסטנט הצמוד לעורק. בכל טיפת פולימר ניתן להכיל תרופה אחרת, כך שכמות התרופה והפולימר מינימלית, ושטח הפנים של קורי הסטנט שאינם נוגעים בעורק מתנהגים למעשה כ-BMS.

המרכיב השלישי הוא הסטנט, שנוסף לתפקידו הראשוני – לתמוך בדופן העורק ולשמור עליו פתוח – הוא משמש פלטפורמה מתוחכמת לשחרור מבוקר וממוקם של התרופה. השיפור העיקרי בעיצוב הסטנט טמון ביכולת להקטין את

השאלה הקרדינאלית הייתה אם אין לנו מחליפים מחלה מטרידה אך לא קטלנית, ה־in-stent restenosis, במחלה שהינה אמנם פחות שכיחה אך קטלנית הרבה יותר – Late in-stent thrombosis

עובי קורי המתכת. הוכח שככל שעובי זה קטן, כן נגרם פחות נזק ופחות דלקת לדופן העורק, ולכן נפח שכבת הנאואיטימה שגורמת להיצרות החוזרת קטנה. בנוסף, שטח המתכת שאמור לעבור ציפוי אנדותליאלי קטן

יותר, ותהליך חשוב זה שהשלמתו דרושה למניעת טרומבוזיס מסתיים בזמן קצר יותר. כדי להשיג ירידה בעובי הקורים תוך שמירה על יכולת תמיכה רדיאלית, הוחלפה פלדת האל-חלד 316 ששימשה בייצור הדור הראשון (Cypher עובי 140 מיקרון, ו־Taxus עובי 132 מיקרון) בחומרים חזקים ועמידים יותר, דוגמת סגסוגת של קובלט כרומיום (Endeavour 91 מיקרון ו־Xience 81 מיקרון). סטנטים מסוימים מגיעים עד לעובי של 60 מיקרון בלבד. דיווחים ראשוניים מציגים