

Çok damar koroner arter hastalığında ilaç salınımlı stentler: Cerrahinin önemli kalelerinden biri fethedildi mi?

Drug-eluting stents in multivessel coronary artery disease: Was one of the important fortresses of surgery conquered?

Arda Şanlı Ökmen, Ertan Ökmen¹

Istanbul Memorial Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

¹Anadolu Sağlık Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

İlaç salınımlı stentlerin, çıplak metal stentlerle karşılaştırıldığında, restenoz ve tekrar revaskülarizasyon açısından daha iyi sonuçlar sağlanmasıyla perkütan koroner girişimler giderek artan oranlarda daha kompleks darlıklara uygulanmaktadır. Bununla birlikte ilaç salınımlı stentler, sağkalımda ve miyokard infarktüsünü önlemede avantaj sağlamamıştır. Henüz çok damar hastalarında ilaç salınımlı stentlerin koroner baypastan üstün ya da eşdeğer etkinlik ve güvenlikte olduğunu gösteren sonlanmış randomize kontrollü çalışma yoktur. İlaç salınımlı stentlerin uzun dönem sonuçları ile ilgili bilgiler de net değilken, her gün giderek artan sayıda çok damar hastasına ilaç salınımlı stent ile perkütan koroner girişim uygulanmaktadır. Bu derlemede ilaç salınımlı stentlerin çok damar hastalarında etkinlik ve güvenliklerinin tartışılması amaçlanmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 325-30*)

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, stent, ilaç salınımlı stent, çok damar hastalığı, koroner baypas cerrahisi

ABSTRACT

Since the drug eluting stents have provided better results concerning restenosis and repeat revascularization comparing to bare metal stents, percutaneous coronary interventions are performing increasingly in more complex stenoses. However, drug eluting stents did not show any advantage on prevention of myocardial infarction and survival. Currently there is no any completed controlled randomized study showing the superiority or equality of drug eluting stents over coronary bypass surgery by means of efficacy and safety. While the long-term results of drug eluting stents still unclear, everyday progressively more patients with multivessel disease are undergoing percutaneous coronary intervention with drug eluting stent implantation. The aim of this review is to discuss the efficacy and safety of drug eluting stents in patients with multivessel disease. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 325-30*)

Key words: Coronary artery disease, stent, drug-eluting stent, multivessel disease, coronary bypass surgery

Kısaltmalar

SYNTAX: Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery,
CARDIA: Coronary Artery Revascularization in Diabetes
FREEDOM: Future revascularization evaluation in patients with
diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease
BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study
ERACI: Revascularization strategies of coronary multiple
vessel disease in the Drug Eluting Stent Era
MASS: The Medicine Angioplasty or Surgery Study
SoS: Stent or Surgery Trial

Giriş

Sadece balon uygulaması ile koroner arter baypas cerrahisini karşılaştıran çalışmalarda revaskülarizasyon yöntemi ne olursa olsun bir ve iki damar hastalarında sağkalım kabaca az çok birbirine yakınken, balon hastalarında daha az fonksiyonel iyileşme, daha fazla angina ve tekrar girişim ihtiyacı gözlenmiştir. Balon ile oluşan yüksek yeniden daralma 1990'ların sonunda stentler ile aşılabilecek gibi görünmüştür. İşlem esnasında diseksiyon ve "recoil" komplikasyonlarını gidermesi, acil cerrahi ihtiyacını oldukça azaltması ve girişimi daha güvenli hale getirmesine rağmen, stentlerin ölüm ve miyokard infarktüsünden

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Doç. Dr. Ertan Ökmen, Anadolu Sağlık Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 262 678 50 86 Faks: +90 262 654 05 38 E-mail: ertanokmen@hotmail.com

© Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

(Mİ) koruma açısından etkinliği sadece balon uygulamasından farklı bulunmamıştır. Balona göre daha iyi olan tekrar revaskülarizasyon oranı koroner baypas ile karşılaştırıldığında ise hâlâ oldukça yüksek oranda devam etmiş ve baypasa göre daha kötü angina kontrolü sağlamıştır. Stent girişimi esnasında oluşan miyokard hasarının uzun dönemdeki olumsuz sonuçlardan kısmen sorumlu olabileceği de düşünülmüştür (1). Bu hasarın -tekrarlayan majör kardiyak olaylar hesaba katıldığında- olaysız sağkalımı açıkça etkilediği de gösterilmiştir. Özellikle plak yükü fazla olan lezyonlarda stent girişimi esnasında oluşan mikroembolileri önleyici tedaviler kısmen fayda sağlamaktadır (2). Buna rağmen, baypas ve özellikle iyi miyokardiyal koruma ile uzun döneme etki eden bu tür miyokard hasarlarının da önlenememiş olması olaysız sürvi avantajını stentlere karşı korumuş olabilir. Stentlerin koroner içi yerleştirilmesinden kaynaklanan girişime ait mekanik problemler, stentlerin en önemli dezavantajı olan yeniden daralmada etkili olan endotel hasarı (3) çeşitli tekniklerle, örneğin; direkt stent uygulaması, girişim öncesi glikoprotein IIb-IIIa inhibitörü kullanımı, klopidogrel kullanımı ile aşılmaya çalışılmıştır (2, 4-6). Ancak halen uzun dönem tekrarlayan olaylar stent gruplarında yüksek seyretmektedir.

Bunun yanında özellikle diyabetik hastalar gibi özel alt gruplarda (7-9) ve bazı tek merkezli çalışmalar ve geniş ölçekli çalışmalarında koroner baypasın 3-5-10 yıla ulaşan takiplerde stentlere göre sağkalım açısından üstün olduğu gösterilmiştir (10-12). Koroner baypasın özellikle mortalite açısından üstün olduğunu gösteren tüm bu kanıtlar ilaç salınımlı stentlerle (ISS) değil, çıplak metal stentlerle (ÇMS) veya sadece balon uygulamalarından elde edilmiştir. Bu eski çalışmaların uzun dönem sonuçları henüz yeni yeni belirginleşirken, teknoloji gelişimi bu çalışmaların hızla geçerliliğini yitirmesine neden olmuştur.

İlaç salınımlı stentlerle ÇMS'ler karşılaştırıldığında miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm oranı açısından fark saptanmamıştır (13, 14). Önceleri geniş çaplı, bir ya da iki damardaki basit, sınırlı darlıklarda uygulanan ISS'ler, tekrar revaskülarizasyon açısından ciddi avantaj sağladığının görülmesi ile karmaşık darlıklarda da kullanılmaya başlanmıştır. Çoğu kişisel deneyimlerle başlayan uzun darlık, ince damar, bifurkasyon, diyabetik damar hastalığı, çok damar hastalığı (ÇDH), hatta tabu olan sol ana koroner (LM) darlıklarına girişimi de içeren bu "off-label" uygulamalar revaskülarizasyon stratejisini daha sıklıkla stent lehine kaydırmıştır. Özellikle diyabetik hastalarda ISS kullanımı ile çıplak stentlere göre ve baypas ile karşılaştırıldığında daha başarılı sonuçları girişimsel kardiyoloji açısından son zamanların en önemli gelişmelerinden olmuştur (15).

Çoğu kanıta dayalı olmayan bu girişimsel uygulamalar randomize ve kontrollü olmayan gözlemsel kayıt çalışmaları ile güçlenme zemini bulmuştur. İlaç salınımlı stentlerin özellikle ÇDH, LM hastalığı ve diyabetiklerde baypas ile benzer etkinlikte olup olmadığını araştıran ve hâlihazırda devam eden randomize kontrollü SYNTAX ve CARDIA çalışmalarının birinci yıl sonuçları Eylül 2008'de Avrupa Kardiyoloji Derneği Kongresi'nde açıklandı (16, 17). Diyabetik ÇDH'da koroner baypas ve ISS etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü diğer iki büyük çalışma FREEDOM ve BARI 2D (18, 19) çalışmaları da halen devam etmektedir. Bu makalede 5-10 yıl uzun dönem takip sürelerine ulaşan önemli ve büyük ölçekli ÇMS-koroner baypas çalışmalarının yeni verileri

irdelendikten sonra İSS'lerin ÇDH'da koroner baypas ile karşılaştırılması ve güncel kullanımı tartışılacaktır.

Çıplak metal stent ve koroner baypas uzun dönem sonuçlar

Koroner baypas ile perkütan koroner girişimin (PKG) karşılaştırıldığı, 1966-2006 yılları arasında yapılmış 23 randomize kontrollü çalışmanın analizinde 5019 baypas ve 4944 PKG uygulanan hastanın 10 yıllık takiplerinde sağkalım oranları arasında %1'den az fark saptanmıştır (20). Bunların arasında diyabetik hastaları inceleyen altı çalışmada sağkalım farkı saptanmamış ve girişim ile ilişkili inme baypasta daha sık rastlanmıştır (%1.2 - %0.6, p:0.0002). Mutlak angina giderilmesi beş yılda PKG ile %79, baypas ile %84 oranında baypas lehine daha iyidir. Tekrar revaskülarizasyon beş yılda balon anjiyoplasti ile %46, stent ile %40 ve baypas ile %9.8 oranındadır. Aynı meta-analizde gözlemsel çalışmalar incelendiğinde ölüm açısından baypas-PKG risk oranı hastalık ciddiyeti hafif olanlarda PKG için iyi, hastalık ciddiyeti artıkça baypas için daha iyi saptanmıştır. İlaç salınımlı stent kullanılan sadece bir çalışmanın dâhil edildiği bu analizde PKG ile karşılaştırıldığında baypas daha az tekrar revaskülarizasyon ve daha az angina nedeni ile daha etkin, ancak daha yüksek inme riskine sahiptir. Daha önce yapılan meta-analizlerden farklı olarak 10 yıllık sağkalımın her iki tedavide de benzer oranlarda saptanmış olması ayrıca oldukça önemlidir.

Çok damar hastalığında stent-koroner baypas uzun dönem takiplerini inceleyen ÇMS kullanılan ARTS, ERACI-II, MASS-II, SoS'den oluşan randomize dört çalışmanın meta-analizinde beşinci yılda PKG ve koroner baypasın güvenlik ve etkinlik açısından benzer olduğu gösterilmiştir (21). Tekrar revaskülarizasyon oranı beklendiği üzere PKG grubunda daha yüksek saptanmıştır. Toplam 1533 baypas ve 1518 stent uygulanan hastanın karşılaştırıldığı bu analizde cerrahi uygulanan hastalarda üç damar hastalığı daha siktir ve tam revaskülarizasyon baypas hastalarında %89.4, stent uygulanan hastalarda ise ancak %62 oranında uygulanabilmiştir. Stent grubunda daha sık angina ve tekrar revaskülarizasyon ihtiyacının kısmen tam olmayan revaskülarizasyondan kaynaklandığını düşünmek yanlış olmaz. Beş yıl sonunda birincil sonlanma noktası ölüm, inme ve miyokard infarktüsü PKG ve baypas grubunda benzer saptanırken, tekrar revaskülarizasyonun da işin içine katıldığı kombine tüm nedenlerden ölüm, inme, Mİ incelendiğinde PKG hastaları daha fazla istenmeyen olay yaşamışlardır (tekrar revaskülarizasyon %29 - %7.9, kombine son nokta %39.2-%23). İki ve üç damar hastalarında sonuçlar benzer saptanırken diyabetik olan ya da diyabetik olmayan hastalar arasında da birincil sonlanım noktası açısından fark saptanmamıştır. Yine tekrar revaskülarizasyon diyabetik hastalarda yaklaşık üç kat daha yüksek saptanmıştır (%29.7-%9.2). İlk bir yılda tüm çalışmalarda baypas anlamlı derecede anginayı önlerken, beş yıl sonunda ARTS, ERACI-II ve MASS-II'de angina sıklığı iki grupta benzerdir.

Çok damar hastalığı olan 488 hastanın PKG ve 500 hastanın koroner baypasa randomize edildiği ve daha önce 2 yıllık sonuçlarında ölüm veya ölümcül olmayan Q dalgalı miyokard infarktüsü kombine sonlanım noktalarında fark saptanmayan (%9.4-%9.8), ancak tekrar revaskülarizasyon (%20.7-%6.0) ve ölüm (%4.5-%1.6) tek başına değerlendirildiğinde PKG uygulanan hastalarda daha yüksek oranlarda saptanan SoS çalışmasının (22) altı yıllık sonuçlarında yine mortalite üstünlüğünün baypas lehi-

ne olduğu gösterilmiştir (23). Perkütan koroner girişim grubunda %10.9 hasta ölüm ile kaybedilirken, koroner baypas hastalarında bu oran %6.8'dir (risk oranı 1.66, $p=0.022$). Tekrar revaskülarizasyon oranları özellikle güncel İSS oranları dikkate alındığında oldukça yüksektir. Başlangıç angina derecesi ve koroner hastalığın ciddiyeti dikkate alınarak mortalite üzerine tedavi etkinliği karşılaştırıldığında yine aynı sonuç elde edilmiştir. Bununla beraber ilginç olarak kardiyovasküler olmayan ve özellikle kanser nedenli ölümler PKG grubunda daha fazladır. SoS çalışması cerrahi grubundaki sağkalım diğer benzer koroner baypas çalışmalarının cerrahi gruplarındakinden oldukça düşüktür. Beş yıllık baypas mortalitesi sadece %4.3 saptanmıştır, ilginç olarak cerrahi mortalite ARTS çalışmasında %7.6, ERACI II'de %11.5'tir. Sol iç meme arterinin kullanımı ve tam revaskülarizasyon açısından da bu çalışmalar farklı değildir. Bu durumda beş yıllık %8.1 olan PKG mortalitesinin diğer benzer çalışmalarla (ARTS %8.0, ERACI: %7.1) aynı olması, beklenenden çok daha az baypas mortalitesinin bu farka yol açtığını göstermektedir. Yine de hem PKG, hem de baypas grubunda ölen mutlak hasta sayısı çok düşüktür ve mortalite bu durum da dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Malenka ve ark.ları (24) baypas ve PKG gözlemsel kayıt çalışmasında 10.198 koroner baypas ve 4295 PKG uygulanan hastanın ortalama 3.6 yıl takip süresinde üç damar hastaları için baypas ile sağkalım oranını daha iyi bulurken; iki damar uygulamalarında fark olmadığını göstermiştir. Üç damar hastalarındaki bu sağkalım avantajı kadınları, diyabetikleri ve yaşlıları da içeren hemen tüm alt gruplarında mevcuttur.

Hannan ve ark.ları (12) New York Eyalet gözlemsel kayıt çalışmalarında çok damar hastalığı olup koroner baypas uygulanan 37.212 hasta ile PKG uygulanan 22.102 hastayı karşılaştırmış ve işlemden sonraki üçüncü yılda ölüm ve tekrar revaskülarizasyon oranlarını hasta damar sayısı ve sol ön inen (LAD) arterinin hastalığı olup olmamasına göre gruplara ayırarak incelemiştir. Risk ayarlı sağkalım tüm anatomik alt gruplarda belirgin derecede, baypas grubunda daha yüksek saptanmıştır. Örneğin LAD başlangıç kısmının dâhil olduğu üç damar hastalığında uzun dönem ölüm için baypas-PKG ayarlı risk oranı 0.64, LAD'nin başlangıcında yerleşik olmayan darlığın olduğu iki damar hastalarında 0.76 saptanmıştır. Üç yıllık tekrar revaskülarizasyon oranları da stent grubunda belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara göre iki veya daha fazla sayıda damar tutulumu olan hastalarda koroner baypas stente göre daha yüksek sağkalım sağlamaktadır.

İlaç salınımlı stent ve koroner baypas karşılaştıran kayıt çalışmaları ve randomize olmayan çalışmalar

İlaç salınımlı stent ve baypasın üç yıllık takiplerinin aktarıldığı 3042 çok damar hastasını içeren Park tarafından incelenen gözlemsel kayıt çalışmasında iki tedavi yönteminin de mortalite faydalarının benzer olduğu, ancak İSS kullanımının daha fazla tekrar revaskülarizasyon oranı ile sonuçlandığı gösterilmiştir (risk oranı: 2.81) (25). Kore'de yapılan bu çalışmada 1547 hasta-ya İSS kullanılırken, 1495 hastaya koroner baypas uygulanmış ve başlangıç özelliklerine göre ayarlama yapıldığında da İSS ile baypas arasında ölüm oranının benzer olduğu gözlenmiştir. Özellikle proksimal olmayan LAD arterini içine alan iki damar hastalarında İSS ile daha iyi mortalite belirgindir (risk oranı: 0.23). Tekrar revaskülarizasyon oranı ise baypastan daha yüksektir (risk oranı: 2.81).

Mortalitede fark olmadığını gösteren bu çalışmanın aksine Hannan ve ark.ları (26) New York Eyaleti kayıt verilerinde 7437 koroner baypas ve 9963 İSS uygulanan iki ve üç damar hastalarında ölüm ve ölüm/Mİ sıklığını karşılaştırmıştır. Randomize olmayan bu gözlemsel çalışmada, 18 aylık baypas mortalitesi anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Gerçek hayatı yansıtan bu çalışma İSS ile baypas arasında mortalite farkı göstermeyen diğer çalışmalardan bu yönü ile ayrılmaktadır. Üç damar hastalarında 18 aylık sağkalım baypas ile %94, İSS ile %92.7 ($p=0.03$), iki damar hastalarında %96-%94.6 ($p=0.003$), miyokard infarktüsüz sağkalım üç damar hastalarında %92.1-%89.7 ($p<0.001$), iki damar hastalarında %94.5-%92.5 ($p<0.001$) oranındadır. Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan ve 80 yaş üstü hastalarda da miyokard infarktüsüz sağkalım koroner baypas ile daha iyidir. İlginç olarak diyabetik PKG ya da baypas grupları arasında fark yoktur. Üç damar hastalarında baypas ile 18 ay sonunda ölüm için ayarlı risk oranı 0.80, iki damar hastalarında 0.71 saptanmıştır. Risk oranı ölüm/Mİ için benzerdir. Aslında mutlak risk farkına bakılırsa iki strateji arasında çok büyük fark yoktur: Üç damarda ölüm oranı %1.3, ölüm/Mİ-%2.4, iki damar ölüm-%1.3, ölüm/Mİ-%2.0 oranında farklıdır. Bu çalışmanın randomize olmadığı, ölümlerin tüm nedenlerden ölümler olarak karşılaştırıldığı ve aslında mutlak mortalite farkının az olduğuna dikkat çekicidir. Tüm nedenlerden ölüm hesaba katılıp, stente bağlı koroner ölümlerin kesin olarak ayrılamamış olması, baypas olamayacak kadar ağır hastaların, komorbiditesi olanların, hatta kanser nedeni ile baypas yapılmamış hastaların PKG'e gitmiş olabileceği konularında spekülasyon yaratabilir. Tekrar revaskülarizasyon oranları bu çalışmada da anlamlı derecede baypasta düşük gözlenmekle beraber, PKG grubundaki %28.4 oranındaki tekrar revaskülarizasyonun sadece %7'sinin hedef damar revaskülarizasyonu olması da dikkate değerdir.

Güncel cerrahi yöntemleri, kalp akciğer pompası olmadan uygulamalar ile cerrahi mortalitenin ve özellikle serebrovasküler olayların çok daha iyi olabileceği düşünceleri Mack ve ark.nın (27) çok damar hastası olup İSS ile ya da ÇMS ile girişim uygulanan ve kalp akciğer pompası ile ya da pompa olmadan baypas uygulanan 4336 hastayı içeren ileriye dönük kayıt çalışmasında bu konuyu incelemelerine neden olmuştur. İlaç salınımlı stent 2249 hastada kullanılırken (%73.1) 596 koroner baypas pompasız uygulanmış (%47.8) ve majör kardiyovasküler olay sıklığı 18 ayda baypas grubunda %14.7, PKG grubunda %23.3, $p<0.001$ saptanmıştır. Kardiyak ölüm ve Mİ benzer oranlardayken, tekrar revaskülarizasyon baypasta daha az gözlenmiştir (%6.2-%13.6, $p<0.001$). Pompa ile ya da pompasız baypas sonuçları arasında da beklendiğinin aksine fark saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada revaskülarizasyon PKG'de daha sık, mortalite ve Mİ aynıdır. İlaç salınımlı stent, çıplak metal stent, pompa ile ya da pompasız cerrahi arasında da bu sonuçlar açısından anlamlı fark yoktur.

Çok damar hastalarında iki taraflı iç göğüs arteri kullanımı ve İSS tedavisini karşılaştıran 16 aylık takip süresi olan bir çalışmada da baypas uzun dönem sonuçlar açısından özellikle anginasız sağkalım ve girişimsiz sağkalım açısından daha iyi uzun dönem sonuçlara sahipken yine mortalite oranları farklı saptanmamıştır (28).

Yang ve ark.ları (29), ÇDH olan 441 İSS ve 390 koroner baypas ile tedavi edilen hastanın 12 aylık takiplerinde mortalite oranının %2.1 ve %3.2 ile farklı olmadığını tespit etmiştir. Kombine ölüm, serebrovasküler olay, Mİ yine farklı değildi. Toplam majör kardiyak

olay yine tekrar revaskülarizasyon için içine katılınca İSS'de daha fazla gerçekleşmiştir (%13.0-%4.2, $p<0.0001$). Çalışma geriye dönük, tek merkezlidir ve randomize değildir. Koroner baypas yaygın damar hastaları, iki ya da daha fazla kronik tam tıkanma, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ve diyabetik hastalarda daha çok tercih edilmiş ve balon %40, balon+stent %71 hastada uygulanmıştır.

Korunmasız ana koroner hastalığında, seçilmiş hastalarda stentleme (ÇMS veya İSS) ile koroner baypas karşılaştırıldığında ölüm, Q dalgalı MI ve inmeden oluşan kombine sonlanma noktalarında eğilim eşlemeli kohortta fark saptanmamıştır (30). Ortalama takip süresi PKG grubunda 2.8 yıl ve baypas grubunda 3.2 yıl olan bu çalışmada 4.76 risk oranı ile tekrar revaskülarizasyon stent grubunda çok daha sık gözlenmiştir.

ARTS I'in baypas ve ÇMS grubu ile İSS uygulanan yeni 225 hastanın karşılaştırıldığı ARTS II çalışmasında majör kardiyovasküler olaylarda fark saptanmazken, bir yılda diğer sonuçlarda da fark yoktu (31). ARTS II çalışmasında daha fazla diyabet, daha fazla üç damar hastası ve daha sık C tipi lezyonlar vardı. Randomize olmaması ve güncel olmayan baypas tedavisi ile karşılaştırması nedeni ile bu çalışma eleştirilmektedir. Daha küçük ölçekli ERACI III çalışmasında birinci yılda kombine sonlanma noktalarında İSS daha iyi iken üçüncü yılda İSS'nin baypasa olan üstünlüğü ortadan kalkmıştır (32).

Görüldüğü üzere kayıt çalışmalarında, randomize olmayan çalışmalarda ortak ve net tek sonuç tekrar revaskülarizasyon oranının İSS'lerde daha yüksek olduğudur. Ciddi sonlanım noktası olan ölüm veya miyokard infarktüsünde bazı çalışmalar baypası daha üstün bulurken, çoğu araştırmada her iki tedavi şekli arasında fark olmadığı saptanmıştır. Günlük hayatı yansıtan bu kayıt çalışmaları değerlendirirken nispeten yüksek riskli özelliklere sahip hastaların doğrudan baypasa gittiği, özellikle anatomik olarak daha düşük riskli, hastaların da PKG'e gittiği, bazen de baypasa engel ilave hastalıkları olan ağır hastalara da PKG uygulandığı unutulmamalıdır. Kayıt çalışmaları ve randomize, kontrollü olmayan çalışmalarda bir risk ikilemi vardır. Her ne kadar pek çok çalışmada klinik ve anatomik risk faktörlerine göre ayarlama yapılarak karşılaştırmalar yapılsa da randomize çalışmalar kadar homojen risk dağılımı sağlanamamaktadır. Şu açık ki iki tedavi yönteminin başa baş değerlendirilmesi için iki tedavi yöntemine de uygun hastaların seçilip daha sonra birine randomize edilmesi hangi stratejinin daha üstün olduğunu ortaya koyacaktır. Buna benzer çalışmalardan birisi SYNTAX çalışmasıdır.

SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) Çalışması

İlaç salınımlı stent ile uygulanan PKG'nin çok damar hastalarında koroner baypas cerrahisinden daha az etkin olmadığını (noninferior) göstermeyi amaçlayan bir çalışmadır (16). Klinik sonuçların büyük bir kısmı her iki grup arasında benzer saptanırken, PKG ile tekrar revaskülarizasyon oranı baypasa göre çok daha yüksek saptanmıştır. Her bir hastanın cerrahi riski, klinik özellikleri hastanenin kardiyolog ve cerrahi tarafından Euroscore, Parsonnet skoru ve koroner lezyon kompleksitesine göre yeni geliştirilen SYNTAX skoru ile değerlendirilen bu çalışmada, dâhil edilme kriteri ana koroner hastalığı ya da her üç damar bölgesini tutan damar hastalığı olması şeklinde belirlenmiştir. Böylece çok katı olmayan dâhil edilme kriterleri ile güncel hayatı yansıtan ve tüm hastaları içine alabilecek bir düzenleme oluşturulmuştur. Bu

sayede benzer randomize çalışmalarda taranan hastaların ancak %4'ü çalışmaya dahil edilebilmişken, bu çalışmada taranan hastaların %70'i çalışmaya dâhil edilmiştir. Her iki tedavi yöntemine de uygun olan 897 hasta koroner baypas cerrahisine ve 903 hasta İSS (Taxus) ile revaskülarizasyon tedavisine randomize edilmişlerdir. Buna ilave olarak baypas uygun olmadığı için PKG uygulanan 198 hasta PKG kayıt; PKG'e uygun olmadığı için baypas uygulanan 1077 hasta da baypas kayıt gruplarını oluşturmuşlar ve takip edilmişlerdir. Bir yıllık takipte majör kardiyak ve serebrovasküler olay İSS ile %17.8 saptanırken baypas ile %12.1'dir. Mutlak fark her ne kadar %5.5 olsa da "noninferiority" yani "daha güçsüz değil" kriteri olarak önceden hesaplanmış olan %6.6 düzeyine ulaşamamıştır. Yani "daha güçsüz"dür. Tekrar revaskülarizasyon hesaptan çıkarıldığında tüm nedenlerden ölüm, serebrovasküler olay ve miyokard infarktüsü 12 ayda eşit saptanmıştır (%7.7-%7.6). Fark anlamlı olmamakla birlikte hastalık kompleksitesi ile sonuçlar değişmektedir. Örneğin; tek başına LM hastalığı olan veya LM+1 damar hastalığı olanlar PKG ile daha iyi olma eğilimindeyken, LM+ iki damar - üç damar hastalığı olanlarda baypas ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Üç damar hastalığında (1095 hasta) 12 aylık majör kardiyak ve serebrovasküler olay baypas ile %11.5, PKG ile %19.2 olarak saptanmıştır. Daha az inme, daha kısa süre hastanede kalma, LM ve LM+1 damar için oldukça uygun olma açılarından PKG'in avantajlı olduğu görülmüştür. Diğer taraftan baypas daha az tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı gerektirmekte, daha yüksek oranda tam revaskülarizasyon sağlamakta ve LM+ 2-3 damar hastalığında daha etkin olabilmektedir.

İstatistiksel olarak İSS baypasa en azından tüm nedenlerden ölüm, serebrovasküler olay, MI ve tekrar revaskülarizasyondan oluşan birincil sonlanım noktası açısından daha güçsüzdür. Ancak kombine ciddi sonlanma noktalarında yani ölüm, MI ve inme dikkate alındığında gruplar arasında fark yoktur. İkincil sonlanım noktası bulgusu olarak da PKG ile tedavi edilen hastalar daha düşük olasılıkla inme geçirmektedir. Araştırmanın her ne kadar çok kısa bir takip süresi tamamlanmış ve uzun dönem takipleri devam ediyor olsa da önceleri girişimsel kardiyologlar tarafından neredeyse hiç dokunulmamış olan LM ve çok damar-üç damar hastalarının tekrar daha sık revaskülarizasyon riski göze alınarak mortalite, MI ve inme farkı olmadan PKG yapılabilirliği gerçeği de yavaş yavaş kabul görmeye başlayacaktır. Perkütan koroner girişimin adayı olmayan hasta grubunda baypas sonuçları mükemmel, ancak baypas adayı olmayan hastalar için de PKG'in ciddi bir seçenek olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir. Hem baypas, hem de perkütan koroner girişim çok kompleks, riskli hasta grubuna uygulanmalarına rağmen özellikle eski çalışmalarda karşılaştırıldığında ikisi de oldukça iyi sonuçlar vermiştir. Pek çok İSS çalışmasında güncel olmayan baypas yöntemleri ile stentler karşılaştırılırken (örn: ARTS II, ERACI III) bu araştırmada iki stratejinin de eş zamanlı ve güncel yöntemlerle uygulanmış olması stentler gibi cerrahi yöntem ve tekniklerin de değişmiş ve gelişmiş olması nedeni ile önemlidir. Arteriyel greftlerin %97, bilateral iç göğüs arterinin %27 oranında kullanılmış olması bu durumu yansıtan verilerden biridir.

SYNTAX erken sonuçlarından cerrahlar mutlu olmalı; çünkü cerrahi, daha iyi sonuçlar vermiştir. Kardiyologlar da mutlu; çünkü ciddi sonlanma noktalarında PKG daha kötü değil. Bu çalışmada vurgulanması gereken önemli konulardan biri de

cerrah ve kardiyologun hastayı birlikte değerlendirmesi, klinik ve anatomik özellikleri dikkate alarak skorlama ve baypas ya da PKG'e uygunluk değerlendirmesi yapmasıdır.

Kayıt çalışması hastalarından (PKG 192 hasta) 12 ayda majör kardiyak ve serebrovasküler olay oranı %20.4, baypasta (644) %8.8 olarak gerçekleşmiştir. Aslında baypasa uygun olmayan hastalar yani Euroscor, Parsonnet skoru yüksek hastalar PKG grubuna alınmışlardı ve bu grupta yüksek olay zaten beklenmekteydi. Oysaki PKG'e uygun olmadığı için baypasa giden hastalar klinik olarak değil özellikle yüksek SYNTAX skoru ile ifade edilen kompleks anatomiye sahip olmaları ile yüksek riskliydi ve nispeten daha az majör olay yaşama ihtimalleri vardı.

CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) Çalışması

Pekütan koroner girişim ve baypasa uygun ÇDH diyabetiklerde yapılan çalışmanın yeni açıklanan bir yıllık sonuçlarında PKG'in ölüm, MI ve inme açısından baypas kadar iyi olduğu gösterilmiştir (17). Diyabetik çok damar ya da kompleks tek damar hastası olup %71 oranında İSS uygulanmış 256 hasta PKG grubuna ve 254 hasta da baypas cerrahisine randomize edilerek yapılan çalışmada birincil sonlanma noktası ölüm, inme, MI açısından birinci yılda fark saptamamıştır (%10.2 - %11.6). Tekrar revaskülarizasyon oranı PKG grubunda daha sık gerçekleşmiştir (%9.9 - %2.0, p<0.001). İlaç salınımlı stent alt grup analizinde benzer şekilde birinci yıl birincil sonlanma noktasında fark saptanmamıştır. Tekrar revaskülarizasyon yine İSS grubunda baypas grubuna göre %7.2'ye karşılık %2.0 ile daha yüksektir.

Çalışmanın uygulayıcıları ilk kez güncel, modern tedavi uygulanmış bir randomize çalışmada PKG'in çok damar hastası diyabetiklerde güvenli revaskülarizasyon sunabileceği kanıtları edindiklerini ifade etmektedir. Hastalar ana koroner ve çok damar hastalarından oluşan ciddi koroner arter hastalarıdır ve PKG'in bu gruptaki başarısı oldukça iyidir. Sonuçlar ön sonuçlardır ve "daha az güçsüz değil" ölçütlerinin bu çalışmada da sağlanmadığına dikkat çekmek yerinde olur. Bir yıllık takibin oldukça kısa olduğu ve çalışmanın çok güçlü olmadığı konusunda eleştiriler de mevcuttur. Gelecek beş yıl ve belki daha ötesinde bu çalışmanın sonuçları ve hastaların durumlarını görmek çok daha önemli olacaktır.

Sonuç

Çok damar hastalarında "onaylanmış" - "on-label" endikasyonlarla nispeten basit tipteki lezyonlara uygulanan İSS gerçekten etkili ve güvenlidir. Ancak kompleks morfolojide lezyonlara sahip, yaygın hastalık nedeni ile çok sayıda, stent gerektiren, özellikle diyabetik çok damar hastalarında, sol ana koroner darlıklarında muhtemelen cerrahi -en azından randomize çalışmaların uzun dönem sonuçları elde edilene kadar- hâlâ en uygun tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Hastaların 1/3'ünün yukarıda bahsi geçen randomize çalışmalarda, özellikle anatomik özellikleri nedeni ile PKG'e uygun olmadığı için tarama esnasında baypasa randomize edilmiş olduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle SYNTAX çalışmasında baypas kayıt çalışması stent kayıt çalışmasında daha fazla hasta içermektedir.

Klinik uygulamada İSS çağında olmamıza rağmen baypas ile daha fazla fayda görecektir çok damar hasta grupları mevcuttur. Buna karşılık İSS ile iyileştirilebilecek, hatta baypastan daha

fazla fayda görecektir hasta grupları da mevcuttur. Randomize çalışmalar sonuçlandıkça bu hasta grupları arasında ayrımlar daha rahat ve net olarak yapılabilecektir. SYNTAX çalışmasından başlayan bir gelenekle ülkemizde birçok merkezde zaten uygulandığı üzere, özellikle çok damar hastaları için ciddi risk düzeyi değerlendirilmesi, kardiyolog ve cerrahın bir araya gelerek her bir hasta için en uygun revaskülarizasyon yöntemini belirlemesi, hastanın sanal ortamda değil; bir bütün olarak değerlendirilmesi klinik uygulamamızda çok daha önemli bir yer alacaktır. Her ne kadar kağıt üzerinde ana koroner ve üç damar hastalığından bahsediyor olsak da, çok rahat stent uygulanabilecek ana koroner lezyonu ya da üç damar hastalığı olabileceği gibi; girişime hiç uygun olmayan ana koroner lezyonu veya üç damar hastalığı olabilir ve burada cerrah-kardiyolog ortak değerlendirmesi karar verdirici olacaktır. Belki de SYNTAX skoru ile belirlenen skor ve stentlenecek darlığın uzunluğu koroner baypas ya da stent seçimine daha önemli rol oynayacaktır.

Kayıt çalışmaları, randomize olmayan çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalardan alınan erken sonuçlar ÇDH'da İSS ile baypasın mortalite farkı olmaması nedeni ile güvenlik açısından benzer olduğunu ancak etkinlik açısından karşılaştırılabilir bir etkinlikte olmadığını göstermektedir. Sonuçları yeni açıklanan iki randomize çalışma hasta sayıları, takip süreleri açısından henüz kesin karar verdirici güçte değildir. Sunulan sonuçlar klinik sonuçlardır. Günlük pratikte önemli olan, her ne kadar klinik sonuç olsa da anjiyografik sonuçların da değerlendirilmesi gereklidir. Şimdilik genel anestezi sıkıntısı olan ve büyük cerrahi girişimi istemeyen ya da ilave hastalıkları nedeni ile yüksek mortalite riski olan ÇDH'da İSS kesinlikle ciddi bir alternatif imkânı sunmaktadır. İlaç salınımlı stentlerin ÇDH'da diyabetiklerde, ana koroner arter hastalarında güvenlik ve etkinliğini net bir şekilde değerlendirmek için FREEDOM, SYNTAX, CARDIA, BARI 2D (16-19) gibi randomize çalışmaların "uzun dönem sonuçlarını" beklemek gerekmektedir.

Uzun dönem sonuçlarda revaskülarizasyon yönteminin yanı sıra klinik özellikler, risk durumları, tıbbi tedavi gibi pek çok değişken de etkilidir. Örneğin statin kullanımının koroner baypas operasyonu sonrasında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (33, 34). Her ne kadar son yıllarda cerrahlar da en az kardiyologlar kadar sık statin kullanıyor olsa da eski çalışmalar esnasında statinlerin baypas sonrasında günümüzdeki kadar yüksek oranda kullanılmadığı göz ardı edilmemelidir. Benzer şekilde baypas ile gözlenen yüksek inme oranlarında peroperatif gelişen atriyal fibrilasyonun muhtemel kolaylaştırıcı etkisi olurken, PKG hastalarının güçlü antiplatelet tedavi almalarıyla bazı iskemik inmelelerin önlenmiş olmasının da kombine sonuçlara katkısı olabilir.

İlaç salınımlı stentlerin çok damar hastalarında baypasın yerini alabilmesi için "en azından baypas ile eşit uzun dönem sonuçları" olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmelidir.

Kaynaklar

1. Ökmen E, Kaşıkçıoğlu H, Şanlı A, Uyarel H, Tartan Z, Cam N. Correlations between cardiac troponin I cardiac troponin T and creatine phosphokinase MB elevation following successful percutaneous coronary intervention and prognostic value of each marker. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 63-7.
2. Ökmen E, Şanlı A, Kaşıkçıoğlu H, Dayı S, Çam N. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition with tirofiban on minor myocardial injury in successful coronary angioplasty. *Cardiology* 2004; 102: 18-23.

3. Ökmen E. Endotel ve koroner girişimler. In: Şan M, Editör. Yaşamın Gizli Gücü: Endotel ve Sistemlerimiz. İstanbul: Printaş Basım AŞ; 2005. p. 201-26.
4. Ökmen E, Kaşıkçıoğlu H, Uyarel H, Erdem I, Vural M. The effects of direct stent implantation and conventional stent implantation on minor myocardial injury in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 320B.
5. Ökmen E, Şanlı A, Tartan Z, Uyarel H, Kaşıkçıoğlu H, Çam N. Long-term follow-up after angiographically successful coronary stenting: Direct stent versus conventional stent implantation. *Jpn Heart J* 2004; 45: 53-61.
6. Ökmen E, N Cam. Direct stent implantation: Feasibility advantages and disadvantages. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 3: 237-43.
7. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
8. RITA Trial participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
9. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery: Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
10. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1420-9.
11. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109: 2290-5.
12. Hannan EL, Raczy MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary artery by-pass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174-83.
13. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-13.
14. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al; TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215-23.
15. Ökmen E. Did drug eluting stents change the management of coronary artery disease in diabetic patients?. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 16: 198-204.
16. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. for the SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
17. Kapur A, and CARDIA investigators. Coronary Artery Revascularization in Diabetes (CARDIA) trial. ESC Congress 2008, 30 Aug 2008 - 03 Sep 2008, Munich - Germany. Available at: URL: <http://resources.escardio.org/Webcast/ESC%2D2008/1694/>
18. FREEDOM Investigators. Future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease (FREEDOM). Available at: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450>.
19. Brooks MM, Frye RL, Genuth S, Detre KM, Nesto R, Sobel BE, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial Investigators. Hypotheses, design, and methods for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl 12A): 9G-19G.
20. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. The comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007; 147: 703-16.
21. Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery by-pass surgery for multivessel coronary artery disease: A meta-analysis with 5-year patient-level data from ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trails. *Circulation* 2008; 118: 1146-54.
22. The SoS investigators. Coronary artery bypass surgery percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease Stent or Surgery Trial (SoS). A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.
23. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. SoS Investigators. Randomized controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: Six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008; 118: 381-8.
24. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI. Analysis of BARI-like patients in Northern New England. *Circulation* 2005; 112 [suppl 1]: I-371-I-6.
25. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008; 117: 2079-86.
26. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. Coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 331-41.
27. Mack MJ, Prince SL, Herbert M, Brown PP, Katz M, Palmer G, et al. Current clinical outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 496-503.
28. Herz I, Moshkovitz Y, Loberman D, Uretzky G, Braunstein R, Hendler A, et al. Drug-eluting stents versus bilateral thoracic grafting for multivessel coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2086-90.
29. Yang JH, Gwon HC, Cho SJ, Hahn JY, Choi JH, Choi SH, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2008 85; 65-70.
30. Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main N Engl J Med 2008; 358: 1781-92.
31. Serruys PW, Ong ATL, Morice MC, de Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al. on behalf of the ARTS II Investigators. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II - Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroInterv* 2005; 2: 147-56.
32. Rodriguez A, O Maree A, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Alemparte MR, et al. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in the Drug Eluting Stent Era: one year follow-up results of the ERACI III Trial. *EuroInterv* 2006; 2: 53-60.
33. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dörge, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1548-59.
34. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA Jr, Crumbley A 3rd, Kratz JM, Stroud MR, et al. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 679-85.