

# Intrakoroner Stentleme ve Anjiyografik Sonuçlar: Stent İçi Restenozda İlaç Salınlı Stentler – Tedavi Yaklaşımı (ISAR DESIRE-3)

Dr. Günseli Miray Özdemir

## Intrakoroner Stentleme ve Anjiyografik Sonuçlar: Stent İçi Restenozda İlaç Salınlı Stentler – Tedavi Yaklaşımı (ISAR DESIRE-3)

Link: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2013/04/10/16/07/ISAR-DESIRE-3>

Yorumlayan: Dr. Günseli Miray Özdemir

## Giriş

Stent içi restenoz (ISR), koroner arter hastalığının yaygın ve zorlu bir nedeni olmaya devam etmektedir. Biyouyumlu ve yüksek performanslı ilaç salınlı stent (DES) türlerinin piyasaya sürülmesine rağmen, sistematik orta vadeli anjiyografik takip yapılan seçilmemiş hastalarda ISR sıklığı %10'dan yüksek olabilmektedir.

İlaç salınlı stent (DES) stent içi restenoz (ISR) tedavisi için en iyi girişimsel strateji hala belirsizdir. Bu çalışmada DES-ISR'nin perkütan koroner girişiminde (PCI) düz balon (PB), paklitaksel kaplı balon (PEB veya PCB) ve paklitaksel salınlı stentin (PES) 10 yıllık karşılaştırmalı etkinlik ve güvenliğinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Düz balon (PB) anjiyoplasti, paklitaksel kaplı balon (PEB veya PCB) anjiyoplasti ve paklitaksel salınlı stent (PES) implantasyonu, ilaç salınlı stent (DES) in- stent restenozu (ISR) için en yaygın tedavilerdir. Bununla birlikte, cihazlar arasında etkinlik ve güvenliğe ilişkin karşılaştırmalı kanıtlar hala belirsizdir ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen mevcut veriler en fazla 3 yıllık bir takibi ifade etmektedir.

ISAR-DESIRE 3 çalışmasında randomize PB, PEB ve PES'e atanan hastaların klinik takibi 10 yıla uzatılmış ve sonuçlar olaylar bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Birincil sonlanma noktası kardiyak ölüm, hedef damar miyokard enfarktüsü, hedef lezyon trombozu veya hedef lezyon revaskülarizasyonunun bileşimi olmuştur.

Başlıca ikincil güvenlik sonlanma noktası kardiyak ölüm, hedef damar miyokard enfarktüsü veya hedef lezyon trombozu bileşimi olmuştur.

## Amaç

Çalışma ilaç salınlı yapan stentlerde (DES) stent içi restenoz (ISR) için en etkili tedaviyi bulmak ve DES-ISR'nin perkütan koroner girişiminde (PCI) düz balon (PB), paklitaksel kaplı balon (PCB) ve paklitaksel salınlı stentin (PES) 10 yıllık karşılaştırmalı etkinlik ve güvenliğinin tanımlanması amacıyla tasarlanmıştır.

## Yöntemler

ISAR-DESIRE 3; Ağustos 2009 ile Ekim 2011 tarihleri arasında 3 Alman merkezinde (Deutsches Herzzentrum Munchen, Münih; Universitäts Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen, Bad Krozingen; Klinikum rechts der Isar, Münih) yürütülen prospektif, açık etiketli, randomize bir klinik çalışmadır.

## Uygunluk Kriterleri

Kısaca, çalışma, iskemik semptomlar veya indüklenebilir veya spontan miyokardiyal iskemi kanıtı ile birlikte anjiyografik olarak doğal bir damarda bulunan bir limus-DES'in >%50'sinde bir veya daha fazla restenoz ile başvuran 18 yaşından büyük hastaları içermiştir. Temel dışlama kriterleri şu şekilde olmuştur:

- Sol ana gövdede veya koroner baypas greftinde hedef lezyon
- Önceki 48 saat içinde akut ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü
- Kardiyojenik şok
- Glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak
- Maligniteler
- Yaşam beklentisi <12 ay olan veya protokole uyumsuzluğa neden olabilecek komorbid durumlar
- Antiplatelet tedaviye, paklitaksele veya paslanmaz çeliğe karşı kontrendikasyonlar veya bilinen alerji

- Şüphelenilen veya planlanan gebelik

Hastalar 1:1:1 şeklinde PB'li PTCA (SeQuent Please, B Braun, Almanya), PES'li PCI veya tek başına balon PTCA'ya randomize edilmiştir. PB kateterleri, hidrofilitik aralayıcı olarak iopromid içeren (uzunluk 10-30 mm; çap 2,5-4,0 mm) balon yüzeyinin mm<sup>2</sup>'si başına 3 µg paklitaksel ile kaplanmıştır. Prosedürden önce tüm hastalara adenosin difosfat (ADP) reseptör antagonisti verilmiştir.

İşlem sırasında hastalara glikoprotein inhibitörleri veya bivalirudin ile birlikte veya bunlar olmadan intravenöz aspirin ve heparin verilmiştir. Bir hastada birden fazla restenotik lezyon mevcut olduğu durumlarda da aynı stratejinin izlenmesi gerektirir. Tüm hastalara süresiz olarak günde 200 mg aspirin ve 6 ay boyunca ADP-reseptör antagonisti verilmiştir.

Taburcu olduktan sonra, hastalara 6-8 ayda sistematik olarak tekrar anjiyografi yapılmış ve 1. ve 12. aylarda ve 10 yıla kadar her yıl rutin bakım ortamında telefon görüşmesi veya ofis ziyareti yoluyla sistematik olarak değerlendirilmiştir.

On yıllık takip analizinin birincil sonlanma noktası, kardiyak ölüm, hedef damar miyokard enfarktüsü, hedef lezyon trombozu veya hedef lezyon revaskülarizasyonunu içeren cihaza yönelik bileşik bir sonuçtur. Başlıca ikincil güvenlik ve etkinlik sonlanma noktaları sırasıyla kardiyak ölüm, hedef damar miyokard enfarktüsü veya hedef lezyon trombozu bileşimi ve hedef lezyon revaskülarizasyonunun bireysel sonucu olmuştur.

İkincil bireysel sonlanma noktaları arasında tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü, hedef damar miyokard enfarktüsü ve hedef lezyon trombozu yer almıştır. İkincil bileşik sonlanma noktaları arasında ölüm veya miyokard enfarktüsü ve ölüm, miyokard enfarktüsü, hedef lezyon trombozu veya hedef lezyon revaskülarizasyonu yer almıştır.

## Tedavi Yöntemleri

Mevcut çalışma DES ISR tedavisi için üç farklı stratejiyi karşılaştırmayı amaçlamıştır:

- \*Paklitaksel Kaplı Balon (PEB)\*: Bu teknik, restenozu önlemek için kullanılan paklitaksel ilacıyla kaplanmış bir balon kateter içerir. Daralan bölgede şişirilen balon, ilacı arter duvarına salar.
- \*Paklitaksel Kaplı Stent (PES)\*: Bu, restenoz bölgesine paklitaksel ile kaplı yeni bir stent yerleştirilmesini içerir.
- \*Balon Anjiyoplasti\*: Arteri genişletmek için herhangi bir ilaç kaplaması olmadan standart bir balon kateter kullanılır.

## Çalışma Tasarımı

DES-ISR'li toplam 402 hasta (500 lezyon) rastgele olarak PB anjiyoplastiye (134 hasta, 160 lezyon), PCB anjiyoplastiye (137 hasta, 172 lezyon) ve PES implantasyonuna (131 hasta, 168 lezyon) dahil edilmiştir.

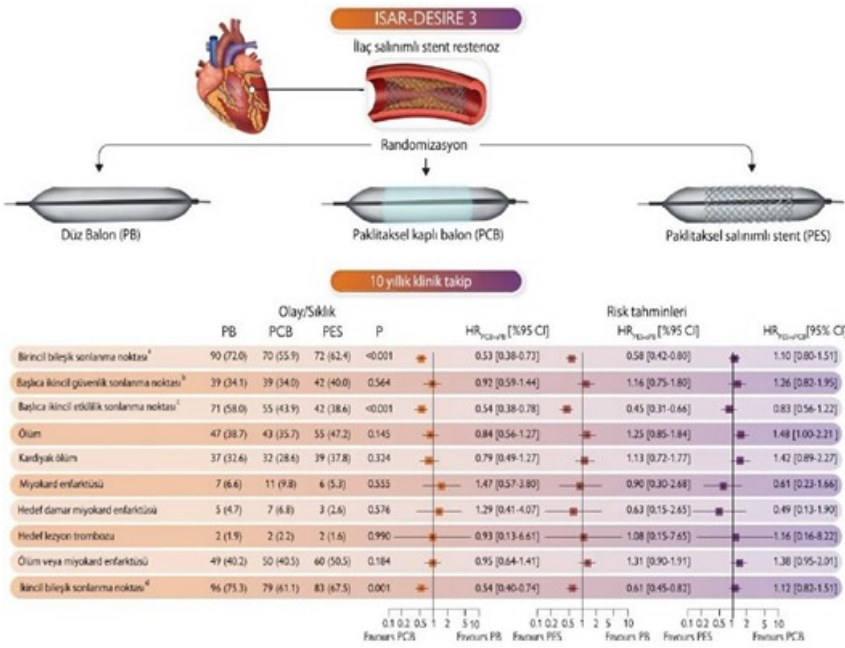
- Katılımcılar: DES'de ISR olan 402 hasta.
- Yaş ve Cinsiyet: Ortalama 68 yaş, %28 kadın katılımcı.
- Yaklaşım: Rastgele, kör, paralel gruplarla.
- Ortalama EF %54

## Ana Sonuçlar

- \*Birincil Son Nokta\*: 6-8 aylık sürede yüzde çap stenozu.

6-8 aylık takip anjiyografisinde ortalama çap restenozun birincil sonlanım noktası PEB ve PES kolları arasında benzerdi (%38,0'a karşı %37,4, non-inferiote için  $p = 0,007$ ), ve hem PEB hem de PES için balon PTCA'ya göre üstünlük göstermiştir (%38,0 vs. %37,4 vs. %54,1, üstünlük için  $P$  her ikisi için  $< 0,0001$ ).

- \*İkincil Son Noktalar\*: Ölüm, miyokard infarktüsü (MI) ve bir yıl içinde hedef lezyon trombozu gibi ölçümleri içerir.
- \*Sonuçlar\*: PEB'in, PES kadar etkili ve sadece balon anjiyoplastiden üstün olduğu bulundu.



## Uzun Vadeli Sonuçlar

Çalışma, bu tedavilerin etkinliği ve güvenliği üzerine 3 ve 10 yıla kadar sonuçları bildirdi.

Üç yıllık sonuçlar: PEB, PES ve balon anjiyoplasti için TLR: %33,3, %24,2 ve %50,8 (PEB'ye karşı PES için p = 0,11; PEB'ye karşı balon anjiyoplasti için p < 0,001). 1 ve 3 yıl arasında: %14,5, %12,4 ve %13,4, p = NS). Ölüm ve ölüm/Mİ PES'e kıyasla PEB için daha düşüktü: %6'ya karşılık %15,3 (p = 0,02) ve %10,4'e karşılık %18,3 (p = 0,08). Hedef lezyon trombozu da yine düşük bulunmuştur (%0,8'e karşı %1,6, p = 0,53).

On yıllık sonuçlar: PEB, PES ve balon anjiyoplasti için birincil bileşik sonuç (kardiyak ölüm, hedef damar miyokard enfarktüsü, hedef lezyon trombozu veya TLR): %55,9, %62,4 ve %72,0 (p < 0,001). TLR: %43,9, %38,6, ve %58 (p < 0,0001). Her iki sonuç açısından PEB ve PES için bir farklılık bulunmamıştır. Genel tüm nedenlere bağlı (%28,6 ve %38,7, p = 0,15) ve kardiyak (%28,6 ve %32,6, p = 0,40) ölüm arasında PEB ve PES için bir fark bulunmamıştır. Ancak, dönüm noktası analizinde, 0-5 yıl arasında PES ile her ikisinde de daha yüksek risk bulunurken, 5-10 yıl arasında bulunmamıştır.

Takip sonunda (10,3 yıl), düz balonda (PB) 82, DCB'de 70 ve DES grubunda 52 olmak üzere 204 lezyonda ilk tekrar TLR (R-TLR) gerekmiştir. Toplam R-TLR sayısı PB'de 162, DCB'de 124 ve DES grubunda 87 olmak üzere 373 olarak bulunmuştur. 1 yıl sonra, toplam R-TLR riski PB ile karşılaştırıldığında DCB ile anlamlı olmayan bir şekilde (risk oranı [HR] 0,77, %95 güven aralığı [CI] 0,51-1,16) ve DES ile anlamlı olarak azalmıştır (HR 0,61 [0,39-0,95]). DCB ve DES grubundaki risk benzer bulunmuştur (HR 1,26 [0,82-1,92]).

## Klinik Sonuçlar

DES-ISR için PKG'den on yıl sonra, PCB ve PES arasında birincil ve başlıca ikincil sonlanma noktaları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bununla birlikte, PES ile ilişkili 5 yıl içinde aşırı ölüm ve kardiyak ölüm ve yarışan risk analizinin sonuçlarını yorumlamak zordur ve daha fazla analiz gerektirir. PES ve PCB, PB ile karşılaştırıldığında hedef lezyon revaskülarizasyonunu anlamlı ölçüde azaltmıştır.

PEB, özellikle belirli tür lezyonlar için DES ISR'da tercih edilen birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

### Yorum

ISAR-DESIRE 3 çalışmasının sonuçları, DES ISR ile başvuran hastalarda paklitaksel kaplı balon ile anjiyoplastinin tekrar PES PCI ile benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. Bu iki yaklaşım da tek başına balon PTCA'ya göre daha üstündür. Bu hastaların çoğunda fokal ISR olduğu unutulmamalıdır. Bu sonuçlar, özellikle fokal lezyonlarda olmak üzere, PEB'in DES ISR için ilk basamak tedavi olarak düşünülmesi için güçlü bir gerekçe oluşturmaktadır.

Etkinlik, PEB ve PES arasında karşılaştırılabilir TLR oranları ile 3 yıllık takipte korunmuştur ve balon anjiyoplasti ile

karşılaştırıldığında her ikisi için de daha iyidir. Fark çoğunlukla ilk yılda bulunmuştur; 1-3. yıllar arasında ise TLR oranları benzerlik göstermiştir. 10 yılda, PEB ve PES arasında bileşik sonlanım noktası ve TLR açısından fark bulunmazken, 0-5 yıl arasında PES ile daha yüksek mortalite riski bulunmuştur.

PEB ile karşılaştırıldığında PES ile daha yüksek ölüm oranları hipotez oluşturmaktadır ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Tüm modaliteler için 10 yıl içinde tekrar TLR yüksek bulunmuştur; DCB ve DES bu amaçla balon PTCA'dan daha iyi sonuç vermiştir. Gelecekteki çalışmalarda, bu endikasyon için PEB'in rutin klinik uygulamada PES'in yerini almış olan yeni nesil DES ile karşılaştırılması gerekecektir.