

Intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided percutaneous coronary intervention in unprotected left main coronary artery disease – The Optimal trial

Dr. Furkan Durak

Dr. Furkan Durak

Intravascular Ultrasound-Guided Versus Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Unprotected Left Main Coronary Artery Disease – The Optimal Trial

Çalışmanın Amacı

Korumasız sol ana koroner arter hastalığı, tanısal koroner anjiyografi yapılan hastaların %4–6'sında saptanır ve miyokard iskemisi ile kötü prognoz açısından yüksek risk taşır. Koroner arter bypass cerrahisi uzun süre bu hasta grubunda tercih edilen revaskülarizasyon yöntemi olmuştur ancak randomize çalışmalar, düşük ve orta derecede anatomik kompleksiteye sahip hastalarda PCI'nin kabul edilebilir bir alternatif olduğunu ve majör advers kardiyak olaylar açısından benzer sonuçlar sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte sol ana koroner arter PCI teknik açıdan zorludur. Yeterli stent ekspansiyonu ve uygun appozisyon uzun dönem sonuçları belirleyebilir. İnvasküler ultrasonografi (IVUS), lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi, stent seçimi ve yerleşiminin yönlendirilmesi ve işlem sonrası sonuçların değerlendirilmesi için yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlar. Gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler, sol ana koroner arter hastalığında IVUS rehberliğinin ölüm, miyokard enfarktüsü ve stent trombozu insidansını azalttığını göstermiştir ve güncel pratikte bu hastalarda PCI işlemlerinin %50'den fazlasında kullanılmaktadır. Ancak korumasız sol ana lezyonlarda IVUS kullanımını değerlendiren büyük randomize çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle OPTIMAL çalışması, IVUS guided PCI'ın, yalnızca anjiyografi guided PCI'ya kıyasla iskemik olaylar veya ölüm riskini azaltıp azaltmadığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Metadoloji

OPTIMAL çalışması; İtalya, İspanya ve Birleşik Krallık'ta yürütülen, uluslararası, çok merkezli, açık etiketli, randomize bir üstünlük çalışmasıdır. Çalışmanın düzenleyici sponsoru European Cardiovascular Research Institute'dür. Çalışma protokolü daha önce yayımlanmıştır ve tüm katılımcı merkezlerdeki bağımsız etik kurullar tarafından onaylanmıştır. Tüm hastalardan randomizasyon öncesinde yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış, acil klinik durumlarda yapılan ad hoc revaskülarizasyonlarda sözlü onam alınmasına izin verilmiş, ardından 24 saat içinde yazılı onam tamamlanmıştır. Çalışma; katılımcı ülkelerden akademik araştırmacılardan oluşan bir yürütme komitesi tarafından tasarlanmış ve yürütülmüştür. Veri toplama, güvenli web tabanlı sistem üzerinden elektronik olgu kayıt formları kullanılarak bağımsız bir sözleşmeli araştırma kuruluşu (Cardialysis) tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm klinik sonuçları, çalışmaya dahil olmayan bağımsız bir klinik olay komitesi tarafından değerlendirilmiştir. Ara analiz yapılmamış ve bağımsız bir veri güvenliği izleme kurulu atanmamıştır. Çalışma finansmanı Philips Image Guided Therapy Devices ve Boston Scientific tarafından sağlanmış, ancak bu kurumlar çalışma tasarımı, veri analizi veya makale hazırlanmasında rol almamıştır.

Hasta Grubu:

18 yaş ve üzerindeki hastalar aşağıdaki kriterleri sağlıyorsa çalışmaya dahil edilmiştir:

- Korumasız sol ana koroner arter hastalığı
- Anjiyografide en az %50 darlık
- Kalp ekibi veya girişimsel kardiyolog tarafından PCI'ya uygun görülmesi
- Non-invaziv testlerde orta veya ciddi iskemi ya da
- Kılavuzlara uygun medikal tedaviye rağmen semptom varlığı

LAD ostiyal, CX ostiyal veya her iki lezyonuda olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Daha önce bypass ameliyatı geçirmiş hastalar, LAD veya LCx'e açık greft yoksa çalışmaya alınabilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

- Son 48 saat içinde STEMI
- Kardiyojenik şok
- 2 yıldan kısa yaşam beklentisi
- Çiftli antiplatelet tedaviye kontrendikasyon
- Everolimus salınımlı stentlere kontrendikasyon

Uygunluk doğrulandıktan sonra, ancak kılavuz tel yerleştirilmeden önce hastalar IVUS guided PCI veya Anjiyografi guided

PCI olacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, merkezlere göre stratifiye edilmiş web tabanlı sistem ile yapılmıştır.

Tüm hastalarda güncel standartlara uygun şekilde Everolimus salınlı stentler (Synergy veya Synergy Megatron) kullanılmıştır. IVUS guided PCI grubunda işlem öncesi IVUS şiddetle önerildi, işlem sonrası ise zorunlu tutuldu. Amaç lezyon morfolojisini değerlendirmek, damar çapını belirlemek ve stent yerleşimini optimize etmektir.

Stent sonrası yeterli lümen alanı:

- Sol ana gövde: $\geq 8 \text{ mm}^2$
- Bifurkasyon (polygon of confluence): $\geq 7 \text{ mm}^2$
- Proksimal LAD veya LCx: $\geq 6 \text{ mm}^2$
- Proksimal LCx: $\geq 5 \text{ mm}^2$

Ek olarak malappozisyon ve anlamlı kenar diseksiyonu olması durumunda ek balon dilatasyonu veya stent uygulanmıştır.

Anjiyografi guided PCI grubunda IVUS kullanımı rutin önerilmemiştir. Ancak komplikasyon şüphesinde kullanılmasına izin verilmiştir Bifurkasyon stratejisi operatör tercihinin bırakılmıştır.

Hastalar 1,12 ve 24. Aylarda değerlendirildi 2025 yılına kadar yıllık telefon takibi yapılmıştır.

Birincil Sonlanım Noktaları; inme, miyokard enfarktüsü, herhangi bir revaskülarizasyon, tüm nedenler bağlı ölüm.

İkincil Sonlanım Noktaları; Kardiyovasküler ölüm, Hedef damar MI, Hedef lezyon revaskülarizasyonu, tüm nedenlere bağlı ölüm

Çalışma, birincil sonlanım noktası açısından IVUS kılavuzluğunun üstünlüğünü saptamak üzere tasarlanmıştır. Gözlemsel veriler ve önceki çalışmalara dayanarak, anjiyografi kılavuzluğunda PCI grubunda birincil sonlanım noktası olaylarının 2 yıllık insidansının %26, IVUS kılavuzluğunda PCI grubunda ise %17 olacağını varsaydık (tehlike oranı, 0,65). 800 hastadan oluşan bir örneklemin, birincil son nokta için 0,05'lik iki taraflı alfa düzeyinde deneye %80 güç sağlayacağını tahmin ettik; bu, %6'lık bir kayıp ve %4'e kadar çapraz geçişe izin verdi. Yeterli sayıda olayın birikmesi için, gözlem süresi bir protokol değişikliğinde randomizasyondan son hastanın 2 yıllık takip süresine ulaşmasına kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Temel Bulgular

Temmuz 2020 ile Haziran 2023 arasında, 28 Avrupa merkezinde toplam **806 hasta randomize edilmiştir:**

- **401 hasta** → IVUS rehberli PCI
- **405 hasta** → anjiyografi rehberli PCI

Gruplar arasında başlangıç özellikleri genel olarak dengeliydi:

- Ortalama yaş: **71.4±10.7 yıl**
- Erkek: **%78.4**
- Diyabet: **%34.7**
- NSTEMI: **%39.1**
- Stabil olmayan anjina: **%10.1**
- Kronik koroner sendrom: **%50.8**

Ortalama SYNTAX skoru: **29.7±12.6**

Prosedürel özellikler:

- Hasta başına hedef lezyon sayısı:
 - IVUS: **1.59**
 - Anjiyo: **1.61**
- IVUS kullanımı:
 - IVUS grubunda: **%97.5**
 - Anjiyo grubunda: **%3.0**
- Stent sonrası dilatasyon:
 - IVUS: **%97**
 - Anjiyo: **%96**
- Proximal optimization (POT):
 - IVUS: **%89.6**
 - Anjiyo: **%85.1**
- Ortalama stent sayısı:
 - IVUS: **2.48**
 - Anjiyo: **2.40**
- Toplam stent uzunluğu:
 - IVUS: **58.7 mm**
 - Anjiyo: **57.6 mm**

- İşlem süresi:
 - IVUS grubu daha uzun
 - Ortalama fark: **+24.7 dakika**
- Periprocedürel komplikasyon:
 - IVUS: **%7.4**
 - Anjiyo: **%7.2**

Medyan takip süresi: **2.9 yıl**

Birincil sonlanım: Anlamlı fark saptanmadı. HR: 1.11 (95% GA 0.87–1.42; P=0.40):

- IVUS grubu:
135 hasta (%33.7)
- Anjiyografi grubu:
125 hasta (%30.9)

İkincil Sonlanım: Tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü, tekrar revaskülarizasyon ve stent trombozu açısından anlamlı fark saptanmadı. **İnme açısından bakıldığında ivus guided uygulanan grupta 12 (%3), anjiyografi guided uygulanan grupta 4 (%1) olay görüldü.** Alt grup analizlerinde hiçbir alt grupta IVUS üstünlüğü gösterilemedi (klinik prezentasyon, cinsiyet, diyabet ve SYNTAX skoru).

Klinik Pratiğe Katkısı

Bu randomize, çok merkezli çalışmada, korumasız sol ana koroner arter hastalığında IVUS guided PCI' in, medyan 2.9 yıllık takipte anjiyografi guided PCI' ya kıyasla klinik sonuçlar açısından anlamlı bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Stent ekspansiyonu, appozisyon ve lezyon kaplanması gibi işleme ilişkili parametrelerde IVUS'un bilinen avantajlarına rağmen, bu teknik kazanımların hasta odaklı klinik sonuçlarına yansımadağı görülmektedir.

Bu durumun birkaç olası açıklaması bulunmaktadır. Öncelikle, güncel PCI pratiğinde kullanılan ikinci nesil ilaç salınımlı stentler, yaygın post-dilatasyon uygulamaları ve artmış operatör deneyimi, anjiyografi rehberli işlemlerde dahi yüksek düzeyde teknik başarı elde edilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle IVUS'un sağladığı ek fayda, modern girişimsel pratikte daha sınırlı hale gelmiş olabilir.

İkinci olarak, çalışmada prosedürel optimizasyon oranlarının her iki grupta da oldukça yüksek olması, iki strateji arasındaki farkın azalmasına yol açmış olabilir. Ayrıca anjiyografi grubunda az sayıda hastada güvenlik gerekçesiyle IVUS kullanılması, gruplar arasındaki potansiyel farkın daha da azalmasına neden olmuş olabilir.

Üçüncü olarak, sol ana koroner arter hastalığı genellikle yaygın aterosklerotik yük, komorbid durumlar ve kompleks anatomik özelliklerle ilişkilidir. Bu nedenle yalnızca lokal mekanik optimizasyon sağlayan bir yöntem olan IVUS'un, tüm bu faktörlerin belirlediği klinik sonuçları tek başına anlamlı düzeyde değiştirmesi sınırlı kalabilir.

Bununla birlikte, bu bulgular IVUS'un değerini azaltan bir sonuç olarak yorumlanmamalıdır. Daha önceki gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler, özellikle stent trombozu ve tekrar revaskülarizasyon açısından IVUS rehberliğinin faydalı olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın nötr sonucu, IVUS'un faydasının hasta ve lezyon seçimine bağlı olabileceğini ve her hastada rutin kullanımının gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak, güvenlik sonuçlarının iki grup arasında benzer olması, IVUS kullanımının ek bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Ancak işlem süresinin uzaması, maliyet ve kaynak kullanımı açısından dikkate alınması gereken bir faktördür.

Güncel pratikte, tüm sol ana PCI hastalarında rutin IVUS kullanımı zorunlu olmayabilir. Deneyimli merkezlerde, deneyimli operatörlerle ve optimal anjiyografik tekniklerle, IVUS olmadan da benzer klinik sonuçlar elde edilebilir. Ancak IVUS özellikle şu durumlarda kritik öneme sahiptir:

- Lezyon ciddiyetinin belirsiz olduğu durumlar
- Kompleks bifurkasyon lezyonları
- Ağır kalsifik lezyonlar
- Stent ekspansiyonu veya appozisyonundan şüphe edilen durumlar
- Sol ana–ostiyal veya uzun segment hastalık
- Operatör deneyiminin az olduğu olgular

Kaynaklar

1. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. N Engl J Med 2019;381:1820-30.
2. De Maria GL, Testa L, de la Torre Hernandez JM, et al. A multi-center, international, randomized, 2-year, parallel-group study to assess the superiority of IVUS-guided PCI versus qualitative angio-guided PCI in unprotected left main coronary artery (ULMCA) disease: study protocol for OPTIMAL trial. PLoS One 2022; 17(1):e0260770.
3. Gao XF, Ge Z, Kong XQ, et al. 3-year outcomes of the ULTIMATE trial comparing intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation. JACC Cardiovasc Interv 2021;14: 247-57.
4. Lee JM, Choi KH, Song YB, et al. In-travascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. N Engl J Med

2023;388:1668-79.

5. Shlofmitz E, Généreux P, Chen S, et al. Left main coronary artery disease re-vascularization according to the SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12(9): e008007.
6. Choi KH, Lee SY, Song YB, et al. Prognostic impact of operator experience and IVUS guidance on long-term clinical outcomes after complex PCI. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:1746-58.