

## Derleme

# Yeni Nesil İlaç Salınlı Stentler ve Çıplak Metal Stentlerin Etkinlik ve Güvenirliğinin Meta-Analizler ve Kılavuzlar Işığında Değerlendirilmesi

Dr. Serdar FIRTINA\*, Dr. Selami DEMİRELLİ\*\*, Dr. Emrah ERMIŞ\*\*

## Öz

*Girişimsel kardiyoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri koroner arter hastalığının tedavisindeki girişimsel yöntemlerdir. Teknolojik imkanlarla eş zamanlı olarak balon anjiyoplasti ile başlayan girişimsel tedavi serüveni önce çıplak metal stentlerin (ÇMS) üretimi daha sonra da ilaç salınlı stentler (İSS) ile devam etmiştir. Özellikle yeni nesil ilaç salınlı stentlerin, ÇMS'lerle karşılaştırıldığında, restenoz, tekrarlayan angina ve tekrar revaskülarizasyon oranlarını düşürmesi, ölüm oranlarını ve miyokard enfarktüsünü (ME) azaltmada çok daha iyi sonuçlar sağlamasıyla perkütan koroner girişimlerde kullanımı giderek artmaktadır. Günümüzde yeni gelişen koroner stent sistemlerinin etkinlik ve güvenliği koroner baypas ile karşılaştırılır seviyeye gelmiştir. Geniş bir perspektiften bakacak olursak hızla gelişen teknolojiyle orantılı olarak yeni geliştirilen koroner stentlerin revaskülarizasyon tedavisindeki endikasyon sınırları zamanla genişleyerek, daha da ön plana çıkacak gibi görünmektedir. Bu yazımızda yeni nesil ilaç kaplı stentler (İSS) ve ÇMS'lerin metaanalizler ve kılavuzlar ışığında etkinlik ve güvenliklerini değerlendirerek günümüz revaskülarizasyon tedavilerindeki yerini göstermeye çalıştık.*

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, Stent, İlaç kaplı stent, Çıplak metal stent

## Evaluation of Efficacy and Safety of New Generation Drug Eluting Stents and Bare Metal Stents within the Light of the Meta-Analysis and Guidelines

## Abstract

*One of the most important developments in the field of interventional cardiology is the interventional procedures in the treatment of coronary artery disease. Simultaneously with the evolving technological opportunities, the adventure of interventional treatment of coronary stenosis was started with balloon angioplasty and continued with the production of firstly the bare metal stent (BMS) and then the drug eluting stents (DES). The use of especially the new generation DES in percutaneous coronary intervention was increased steadily, owing to the reduced rates of restenosis, recurrent angina and repeat revascularization and also providing much better results in reducing mortality and myocardial infarction (MI) when compared to BMS. Today, efficacy and safety of the emerging coronary stent systems has reached to the level that is compared with the coronary artery bypass grafting. If we look from a wider perspective, it seems that in proportion to the rapidly advancing technology the indication limits of newly developed coronary stent used in revascularization therapy will be wider, thus they will come to the forefront. In this article, we tried to show the place of new generation DES and BMS at today's revascularization therapy by evaluating their efficacy and safety within the light of the meta-analysis and guidelines.*

**Keywords:** Coronary artery disease, Stent, Drug eluting stent, Bare metal stent

\* Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Erzurum, \*\*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Erzurum  
Yazışma Adresi: Selami Demirelli, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Erzurum.  
e-posta: demirelli23@yahoo.com

Geliş Tarihi: 09.03.2015, Kabul Tarihi: 13.05.2015

## Giriş

Koroner arter hastalığında balon anjiyoplasti ile başlayan girişimsel tedavi serüveni günümüzde çok farklı bir boyuta gelmiştir. Anjiyoplasti uygulamasının klinik sonuçları ortaya çıktıkça tedavi etkinliği ve güvenliği ile

ilgili hedefler daha da yükseldi. Teknolojik imkanların da eş zamanlı olarak ilerlemesi sayesinde zaman içinde ÇMS'lerden sonra İSS'ler geliştirildi. Günümüzde yeni gelişen stent sistemlerinin etkinlik ve güvenliği koroner baypas ile karşılaştırılır seviyeye gelmiştir. Bu gelişim

teknolojik imkanlara orantılı olarak ilerleyişini sürdürecektir. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde İSS yaygın olarak kullanılmaktadır. Birinci nesil İSS'ler ÇMS ile karşılaştırıldığında özellikle yüksek riskli popülasyonda çok geç stent trombozu riskinde anlamlı artış ile ilişkili olarak bulunmuştur.<sup>1,2</sup> Bu riskin azaltılabilmesi için ikili antiplatelet tedavinin daha uzun süreli kullanımına ihtiyaç duyulmuştur.<sup>3,4</sup> Birinci nesil stentler olan sirolimus salınlı stent (SSS) ve paklitaksel salınlı stent (PSS) restenoz ve hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) oranlarını ÇMS'ye göre anlamlı derecede düşürmüş olsalar da 1 yıl sonrası dönemde ortaya çıkan çok geç stent trombozu riskinde artışa neden olmaları bunların kullanımı ile ilgili şüpheler ortaya çıkarmıştır. Yapılan kadavra çalışmalarında birinci jenerasyon İSS'lerde kullanılan polimerlerin damarlarda kronik enflamasyon, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ve kronik fibrin birikimine yol açarak stent strutlarında yetersiz endotelizasyona ve bu sebeple damar iyileşmesinin gecikmesine neden olarak çok geç stent trombozu riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.<sup>5,6</sup> İlaç salınlı stentlerin güvenliğinin daha da iyileştirilebilmesi amacıyla biyolojik uyumluluğu daha iyi olan dayanıklı polimerlerin (DP) kullanıldığı ikinci nesil İSS'ler ve sonrasında doku içinde zamanla (2-9 aylık bir sürede) rezorbe olan biodegradable polimer ilaç salınlı stentler (BP-İSS) üretilmiştir. Bu stentlerde planlanan hedef ÇMS'ler gibi uzun dönemde daha güvenilir olmaları ve erken dönemde ise DP-İSS'ler gibi daha etkili olmalarıydı. İkinci nesil İSS'lerin önemli bir özelliği strutlarının daha ince üretilmesi sayesinde polimer kaplamalarının daha ince ve daha homojen yapıda olmasıdır. Bu sayede dokuda enflamasyonu tetiklemeyen, biyolojik uyumu birinci nesil İSS'lere göre çok daha iyi olan bir yapı oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu şekilde üretilen ikinci nesil dayanıklı polimer kaplı ilaç salınlı stentler her ne kadar maliyetleri artmış olsa da çok geç dönemdeki geç lümen kaybı ve bu nedenle yapılan hedef lezyon revaskülarizasyonu gibi klinik sonuçları olumlu yönde etkilemişlerdir.<sup>7</sup> BP-İSS'lerin etkinliğinin ÇMS'lerden daha üstün olduğu gösterilmiş,<sup>8</sup> hatta çok geç stent trombozu riskini azaltarak birinci kuşak İSS'lere göre daha güvenli oldukları ortaya konulmuştur.<sup>9</sup> Bunun yanında ikinci nesil DP-İSS'lerin de, özellikle kobalt-krom kaplı everolimus salınlı stent (CoCr-ESS), birinci nesil İSS ve ÇMS ile karşılaştırıldığında erken, geç ve çok geç stent trombozu riskinde anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür.<sup>7,10</sup> EXAMINATION (Everolimus-eluting stent vs. BMS in ST-segment elevation myocardial infarction) çalışmasında CoCr-ESS'nin

hem 1 yıllık hem de 2 yıllık takipte stent trombozu riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür.<sup>11,12</sup> Önceki çalışmalarda yeni üretilen stentlerin güvenliği değerlendirilirken ÇMS'lerin stent trombozu riski referans alınırken, mevcut bilgiler ışığında hem güvenlik hem de etkinlik değerlendirmesi açısından referans olma özelliği CoCr-ESS'ye geçmiş gibi görünmektedir.

Bangalore ve arkadaşları<sup>7</sup> tarafından koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan ÇMS ve farklı İSS tiplerinin karşılaştırıldığı orijinal randomize çalışmalar (77 çalışma incelenmiş), derleme makaleleri ve metaanalizler değerlendirilerek toplam 117.762 adet hastanın verileri üzerinden stentlerin karşılaştırmalı olarak kısa ve uzun dönemdeki etkinlik ve güvenliğini incelemişlerdir. Kısa dönem ( $\leq 1$  yıl) sonuçlarda tüm İSS tiplerinin ÇMS'ye göre HDR riskini %52-74 oranında azalttığı bulunmuştur. Hedef damar revaskülarizasyonu açısından farklı İSS tiplerinin değerlendirilmesinde; everolimus salınlı stent (ESS), SSS ve zotarolimus salınlı stent-resolute (ZSS-R) tipi İSS'ler benzer etkinliğe sahip olup, PSS ve ZSS'e göre daha etkili bulunmuştur. En düşük HDR oranının SSS'te olduğu görülmüştür. Hedef lezyon revaskülarizasyonu (HDR) açısından değerlendirildiğinde de yine benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kısa dönem güvenlik değerlendirilmesinde ÇMS ile karşılaştırıldığında İSS tiplerinin hiçbirinde ölüm oranında artış tespit edilmemiştir. Miyokard enfarktüsü oranlarının değerlendirilmesinde ÇMS ile karşılaştırıldığında PSS hariç tüm İSS tiplerinde %33-45 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. İSS'lerin kendi aralarındaki karşılaştırmasında en düşük ME görülme oranı sırasıyla ZSS-R ve ESS'de görülmüştür. Önemli bir güvenlik parametresi olan stent trombozu açısından değerlendirildiğinde İSS'ler ile stent trombozu riskinde ÇMS'ye göre artış tespit edilmemiştir. İSS'ler arasında en düşük stent trombozu riski ESS'de tespit edilmiştir. Uzun dönem ( $> 1$  yıl) sonuçlarının karşılaştırılmasında sonuçlar şu şekildedir; etkinlik değerlendirilmesinde ÇMS ile karşılaştırıldığında İSS'lerde %39-64 oranında HDR'de düşüş sağlanmıştır. HDR oranındaki düşüş en fazla ESS kullanımı ile sağlanmıştır. Sirolimus salınlı stent ve ZSS-R da yakın etkinliğe sahip olup ZSS ve PSS'ye göre daha üstün bulunmuştur. Uzun dönem güvenlik değerlendirmesinde de kısa döneme benzer şekilde hiçbir İSS ile ölüm oranında artış tespit edilmemiştir. Paklitaksel salınlı stent hariç tüm İSS'lerle ME oranlarında istatistiksel olarak anlamlı (%18-37 oranında) azalma saptanmıştır. Paklitaksel salınlı stent ile ÇMS miyokard enfarktüsü oranları benzer seviyede

çıkıştır. En düşük ME oranı ESS'de görülmüştür, peşinden ZSS ve ZSS-R onu takip etmişlerdir. Uzun dönem stent trombozu oranları açısından ESS hariç birçok İSS ile ÇMS arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Everolimus salınlı stent, SSS'ten daha etkin, SSS ise PSS'ten daha etkin bulunmuştur. Sonuç olarak İSS'ler ÇMS ile karşılaştırıldığında hem kısa hem de uzun dönem HDR/HLR açısından daha etkin olarak bulunmuştur. Çıplak metal stentlere göre ölüm, ME ve stent trombozu riskini artırmadan bu etkinliklerini göstermişlerdir. Kısa ve uzun dönem stent trombozu açısından en etkili İSS, ESS olarak tespit edilmiştir. İSS tipleri arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ESS, SSS ve ZSS-R en iyi etkinlik ve güvenliğe sahip olarak bulunmuştur. Yine Bangalore ve ark.<sup>13'</sup>nün sonradan yayınladığı bir meta-analizde 126 randomize çalışmada toplam 258.544 hastanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada FDA tarafından onay almış DP-İSS'lerin (SSS, PSS, CoCr-ESS, PtCr-ESS, ZSS-Endeavor, ZSS-Resolute), BP-İSS'lerin ve ÇMS'lerin birbirlerine göre etkinlik ve güvenlik sonuçları değerlendirilmiştir. Etkinlik sonuçları HDR ve HLR olarak, güvenlik sonuçları ölüm, ME ve stent trombozu (kesin ST, kesin/muhtemel ST, herhangi bir ST olarak sınıflandırılmış-Akademik Araştırma Konsorsiyum tanımlarına göre) olarak belirlenmiştir. Etkinlik sonuçlarına bakıldığında tüm DP-İSS'lerin ve BP-İSS'lerin ÇMS'ye göre HDR oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. BP-İSS'lerin HDR oranı ÇMS, PSS ve ZSS-Endeavor'a oranla daha düşük bulunurken, diğer İSS'ler ile benzer oranlarda saptanmıştır. Güvenlik sonuçlarına bakıldığında CoCr-ESS'nin ÇMS'ye göre ölüm oranlarında %28'lik düşüş sağladığı görülmüştür. BP-İSS ile diğer stent tipleri ile karşılaştırıldığında ölüm oranlarında anlamlı düşüş sağlamadığı görülmüştür. Olasılık analizlerinde CoCr-ESS, PtCr-ESS (platin krom everolimus salınlı stent), ZSS-Resolute'ün en düşük ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Miyokard enfarktüsü sonlanımı incelendiğinde ÇMS ile karşılaştırıldığında PSS hariç tüm stent tiplerinin ME oranlarında anlamlı düşme sağladığı görülmüştür. BP-İSS'lerin ME oranları ÇMS ve PSS'ye göre daha düşük bulunsada, CoCr-ESS'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Olasılık analizlerinde CoCr-ESS, PtCr-ESS, ZSS-Resolute kullanımının en düşük ME oranları ile ilişkili olarak bulunmuştur. Stent trombozu sonlanımı açısından bakıldığında ÇMS ile karşılaştırıldığında sadece CoCr-ESS'nin kesin stent trombozu riskinde düşme sağladığı görülmüştür. BP-İSS, PSS'ye göre daha düşük kesin ST riskine sahipken, CoCr-ESS'ye göre kesin ST riski daha yüksek

olarak bulunmuştur. Olasılık analizlerinde CoCr-ESS'nin en düşük kesin ST riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bir yıldan sonraki geç dönem sonuçlara bakıldığında; ÇMS ile karşılaştırıldığında BP-İSS'nin HDR riskinde %33 azalma saptanırken, DP-İSS'lerle karşılaştırıldığında BP-İSS'in HDR riskinde düşme saptanmamıştır. Ölüm sonlanımına bakıldığında BP-İSS ile ÇMS arasında anlamlı fark saptanmamasına karşın, CoCr-ESS'ye göre BP-İSS ile ölüm riskinde %53'lük bir artış saptanmıştır. Miyokard enfarktüsü sonlanımında BP-İSS'lerin ÇMS veya DP-İSS'lere göre anlamlı düşüş sağlamadığı görülmüştür. Kesin stent trombozu riski sonlanımına bakıldığında BP-İSS'ler ÇMS'lere göre anlamlı bir düşüş sağlamazken, SSS'ye göre %71 oranında düşüş sağladığı görülmüştür. Bu sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde BP-İSS'lerin ikinci nesil İSS'lere göre etkinlik ve güvenlik açısından daha üstün olmadığı görülmüştür. CoCr-ESS, PtCr-ESS, ZSS-Resolute en düşük yeniden revaskülarizasyon oranlarına sahip olmaları, çok geç stent trombozunda artışa yol açmamaları ve ME riskinde anlamlı azalmaya neden olmaları açısından en etkili ve güvenilir stentler olarak görülmektedir. Dahası CoCr-ESS kullanımında kesin stent trombozu, ölüm ve ME riskinde ÇMS'lere göre azalma sağladığı görülmüştür.<sup>13</sup> Biolimus salınlı stentlerin (BP-BSS) diğer İSS ve ÇMS'ye göre etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek için Palmarini ve ark.<sup>14</sup> toplam 85.490 adet hastayı içeren 89 adet randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yapmışlardır. Yalnızca FDA (Food and Drug Administration - Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onay almış stentlerin [BP-BSS (biodegradable polymer biolimus salınlı stent), SSS, PSS, CoCr-ESS, PtCr-ESS, PC-ZSS (hızlı zotarolimus salınlı), ZSS (yavaş zotarolimus salınlı)] incelendiği çalışmalar meta-analize dahil edilmiştir. Güvenlik sonlanımı ölüm, kardiyak ölüm, ME, ölüm veya ME, kardiyak ölüm veya ME ve stent trombozu (ST) olarak belirlenmiş, etkinlik sonlanımı ise HDR olarak belirlenmiştir. Bir yıllık sonuçlar incelendiğinde BP-BSS ile diğer İSS tipleri arasında mortalite veya kardiyak mortalite açısından fark olmadığı görülmüş, ÇMS ve PSS ile karşılaştırıldığında 1 yıllık ölüm / ME, ME ve HDR oranları ve 1 yıllık kesin/muhtemel ST oranları daha düşük bulunmuştur. BP-BSS'nin PC-ZSS'ye göre 1 yıllık HDR oranı daha düşük bulunmuştur. Bir yıllık kesin ST oranları CoCr-ESS'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, diğer İSS tipleri ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Uzun dönem (>1 yıl) sonuçlar incelendiğinde 1 yıllık süredesine benzer şekilde hiçbir stent tipi arasında mortalite veya kardiyak mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bir yıl sonrası kesin ST açısından değerlendirildiğinde CoCr-ESS'nin BP-İSS'ye göre daha düşük ST oranlarına sahip ve daha güvenli olduğu tespit edilmiş, yine 1 yıl sonrası dönemde BP-BSS'lerde CoCr-ESS'ye göre ölüm ve ME oranlarında artış olduğu görülmüştür.<sup>14</sup> SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) verilerindeki 94384 adet stent implantasyonundan Stefanini ve ark.<sup>9</sup>'nın yaptığı meta-analizde, ayrıca Sarno ve ark.<sup>15</sup> ve Navarese ve ark.<sup>16</sup> yaptığı metaanalizlerde de yeni nesil İSS'lerin etkinlik ve güvenliği açısından benzer sonuçlar bulunmuştur ve bu metaanalizlerin sonuçlarında da BP-BSS'lerin birinci nesil İSS'lere göre daha üstün olduğu gösterilmiş olsa da ikinci nesil İSS'lere göre etkinlik ve güvenliklerinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Biodegradable polimer İSS'lerin üretim mantığı DP-İSS'lerin etkinliğini sağlamak ve polimer rezorbe olduktan sonra da ÇMS'lerin güvenliğini sağlamak olsa da, metaanalizlerin sonuçlarında görüldüğü gibi BP-İSS'lerin kullanımı ikinci nesil İSS'lere göre avantaj sağlamamaktadır. Sonuç olarak BP-İSS ve ikinci nesil İSS'ler, birinci nesil İSS ve ÇMS'lere göre daha güvenli ve daha etkindir. BP-İSS'lerin etkinlik ve güvenlikleri ikinci nesil İSS'lere yakın olmasına rağmen biyoabsorbable polimer temelli stentler teorik açıdan düşünüldüğü gibi en düşük stent trombozu oranlarına henüz sahip değiller. İn vitro deneylerde CoCr-ESS ve PtCr-ESS'in diğer polimerlerle ve çıplak metal stent ile karşılaştırıldığında daha az trombojenik olduğu ve bu sayede daha düşük seviyede trombosit aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür.<sup>17,18</sup> BP-İSS'lerin yeni nesil İSS'lere göre maliyet açısından daha düşük olması ve daha kısa süre ikili antiplatelet tedavi gerektirmesi düşünülürse bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Ancak mevcut veriler ikili antiplatelet tedavinin 6 aydan daha kısa süreli kullanılabilmesi yönünde bir veri sunmamıştır. Çünkü şu ana kadarki çalışmalarda en az 6 aylık kullanım uygulanmış ve mevcut kılavuzlarda da ikili antiplatelet tedavinin 1 yıllık kullanımı önerilmektedir.<sup>19,20</sup> Bu açıdan kısa süreli antiplatelet tedavinin yeterli etkinlik ve güvenliği sağlayıp sağlamayacağı belirli değildir.

### ***ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsünde ilaç salınlı stent kullanımı***

Sirolimus salınlı stent ve PSS kullanımı ile birlikte çok geç stent trombozu riskinde artış görülmesiyle şüphe uyandıran önemli konulardan birisi de ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsünde (STEMİ) bu stentlerin kullanımı olmuştur. STEMİ durumunun stabil koroner

arter hastalığından ayıran önemli özelliği artmış trombüs aktivitesi ve trombüs oluşumudur. Bu da bu hasta grubunda geç stent trombozu riskinin stabil koroner arter hastalığı (KAH) grubuna göre daha yüksek olmasına yol açan önemli özelliklerden biridir.<sup>21</sup> STEMİ'de yüksek trombojenik bir ortam olması ve çok miktarda koroner içi trombüs oluşumu, trombüs rezole olduktan sonra stent malapozisyonuna neden olarak stent restenozu ve stent trombozu olasılığını artırır.<sup>22</sup> Ayrıca akut ME durumunda stent implantasyonu ile gelişen gecikmiş damar iyileşmesinin de geç stent trombozu riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Antiplatelet ve antiagregan tedavideki gelişmeler sayesinde perkütan koroner girişim (PKG) sırasında ÇMS kullanımının balon anjiyoplasti işlemine göre ölüm ve tekrarlayan ME oranlarını artırmadan restenoz oranlarında azalma sağladığı görülmüş ve güvenliği ortaya konulmuştur. ÇMS'ler günümüzde primer PKG işlemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Birinci nesil İSS'lerin ÇMS'lere göre etkinliği gösterilmiş olsa da bir yıldan sonraki çok geç stent trombozu riskinde artışa yol açmaları nedeniyle uzun dönem güvenliği açısından şüphe oluşmuştur.<sup>1</sup> Son dönemde STEMİ durumunda yapılan çalışmalarda ESS ile ÇMS kıyaslandığında; ESS'nin ölüm veya ME oranlarını artırmadan restenoz ve HDR oranlarında anlamlı azalma sağladığı görülmüştür.<sup>11,24</sup> Bangalore ve ark.<sup>25</sup> STEMİ hastalarında FDA onaylı PSS, SSS, ZSS, ZSS-R, ESS'lerin kullanıldığı 28 randomize çalışmanın metaanalizini yapmışlardır. Toplam 34.068 adet hastanın verileri analiz edilerek kullanılmış olan İSS'ler ile ÇMS ve İSS'ler kendi aralarında etkinlik ve güvenlik açısından değerlendirilmiştir. ÇMS ile kıyaslandığında İSS'lerin kullanılan stent tipine göre değişmekle birlikte ölüm, ME veya stent trombozu riskini azalttığı görülmüştür. Daha önceki çalışmaların verileriyle korele bir şekilde SSS ve PSS kullanımıyla ÇMS'lere göre çok geç stent trombozu riskinin arttığı görülmüştür. Everolimus salınlı stentinin 1. nesil İSS ve ÇMS'ye göre stent trombozu oranlarını anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Hedef damar revaskülarizasyonu, ölüm, stent trombozu ve çok geç stent trombozu sonuçları açısından diğer stentlerle karşılaştırıldığında ESS'nin en düşük riske sahip olduğu görülmüştür. Sonuçta kullanılan stentler arasında en etkin ve güvenli olarak ESS ön planda görülmektedir.<sup>25</sup> Palmerini ve ark.<sup>26</sup>'da FDA onaylı ÇMS, SSS, PSS, CoCr-ESS (Xience, Abbott Vascular, Santa Clara, California), PC-ZSS (fosforilkolin temelli ZSS, Endeavor, Medtronic, Santa Rosa, California) stentlerinin karşılaştırıldığı 12.453 hastayı içeren 22 adet randomize kontrollü klinik çalışmanın metaanalizini yapmış-

lardır. Önemli sonuçlardan birisi STEMI durumunda kobalt-krom kaplı everolimus salınlı stentin ÇMS ile karşılaştırılmasında 1 yıllık kardiyak ölüm/ME, ME ve ST riskini azaltmış olmasıdır. Kobalt-krom kaplı everolimus salınlı stent, ÇMS ile karşılaştırıldığında görülen düşük ST riskinin ilk 30 günden başlayarak 2 yıla kadar devam ettiği görülmüştür.<sup>26</sup> Birinci nesil İSS'ler STEMI'de 1 yıllık HDR oranlarını anlamlı derecede azaltmış olsa da kardiyak ölüm veya ME riskinde anlamlı bir düşüş sağlamamışlardır.<sup>27,28</sup> STEMI sonrasında enfarkt ilişkili arterin tekrar tıkanması artmış mortalite ile ilişkilidir.<sup>29</sup> Kobalt-krom kaplı everolimus salınlı stentin ÇMS ile karşılaştırıldığında kardiyak ölüm/ME oranlarında anlamlı düşme sağlamanın muhtemel nedeni erken dönem, 1 yıl ve 2 yıllık sürelerde stent trombozu ve HDR oranlarını anlamlı şekilde azaltmış olmasıdır.<sup>26</sup> Stent trombozu riskinin STEMI durumunda stabil hastalara göre daha yüksek olduğu ve CoCr-ESS'nin erken dönemde başlayıp, 2 yıllık döneme kadar uzanan bu olumlu etkileri düşünülürse akut koroner sendrom durumlarında da ikinci nesil İSS'lerin kullanımı makul görünmektedir. Sebate ve ark.<sup>30</sup>'da EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION) ve COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) çalışmalarının meta-analizi sonucunda STEMI'de yeni nesil İSS'ler ile ÇMS kullanımını etkinlik ve güvenliğini ortaya koymuş çalışmışlardır. Bilindiği gibi birinci nesil İSS'ler ÇMS'ye göre daha iyi etkinlik gösterirken uzun dönemde güvenlik açısından şüpheli sonuçlar ortaya çıkartmışlardır. Yeni nesil İSS'ler klinik çalışmalarda birinci nesil İSS'lere göre daha olumlu sonuçlar göstermişlerdir. EXAMINATION çalışmasında STEMI hastalarında CoCr-ESS ile ÇMS karşılaştırılmıştır. Çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm, reenfarktüs ve herhangi bir revaskülarizasyon oranlarında iki stent arasında belirgin bir fark saptanmazken, hedef lezyon revaskülarizasyonu ve kesin stent trombozu riski ESS grubunda daha düşük olarak tespit edilmiştir. COMFORTABLE-AMI'da ise STEMI hastalarında BP-BSS ÇMS ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada biolimus grubunda kardiyak ölüm, ME, HLR ve kesin stent trombozu riski daha düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar 2 yıllık süre boyunca görülmüş olup, her iki çalışmanın ortak analizinde yeni nesil İSS'lerin stent trombozu ve reenfarktüs riski ÇMS'ye göre daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar STEMI'de PKG işlemi sırasında İSS'lerin ÇMS'ye göre daha etkili ve potansiyel olarak daha güvenilir olduklarını düşündürmektedir.<sup>30</sup> STEMI

de İSS kullanımı ile ilgili güncel Avrupa ve Amerika kılavuzlarına baktığımızda; ACCF/AHA 2013 kılavuzlarında yeni nesil İSS'lerin STEMI'de sınıf 1 endikasyon olarak kılavuzlara girdiklerini görüyoruz. Çıplak metal stente göre ön planda tercih edilmesi vurgulanmıştır. Ancak hastada kanama riski yüksekse, hastanın uzun süreli ikili antiplatelet tedaviye uyum sağlayamayacağı düşünülüyorsa veya 1 yıllık süreçte yapılması planlanan cerrahi veya girişimsel bir işlem durumu varsa stent tercihinin ÇMS yönünde yapılması önerilmiştir. Hastanın ikili antiplatelet tedaviye uyum sağlayamayacağı düşünülüyorsa İSS kullanımı sınıf 3 endikasyon olarak belirtilmiştir yani İSS kullanımı hastaya zarar verebileceği için -artmış stent trombozu riski olması dolayısıyla kullanılmaması gerekmektedir.<sup>20</sup> ESC/EACTS 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda da yine STEMI'de sınıf 1 endikasyon olarak yer verildiği görülmektedir. Bu kılavuzda da yeni nesil İSS'nin ön planda tercih edilmesi önerilmektedir.<sup>19</sup> Heriki kılavuzda da akut koroner sendrom durumunda ikili antiplatelet tedavinin stent tipinden bağımsız olarak 1 yıl süreyle kullanımı önerilmektedir. Bu açıdan STEMI durumunda hastanın revaskülarizasyonu için genel klinik durumu kapsamlı bir şekilde sorgulanırken, işlem sonrası tedavi uyumu, planlanan bir cerrahi veya invazif girişim durumu ve hastanın kanama risk profili de mutlaka değerlendirilmelidir.

### **Sol ana koroner arter hastalığında ilaç salınlı stent kullanımı**

Sol ana koroner arter hastalığının iki önemli özelliği bulunmaktadır; birincisi lezyonların %80 kadarının bifurkasyon bölgesinde bulunması, diğeri ise LMCA lezyonuna %80 oranında multipl koroner lezyonun eşlik ediyor olmasıdır. Bifurkasyon bölgesinin dezavantajı işlemin teknik açıdan zor olması ve restenoz oranının yüksek olmasıdır. Multipl koroner arter hastalığının önemi de LMCA tutulumundan bağımsız olarak CABG'nin PKG'ye göre sağ kalım avantajı sağlıyor olmasıdır.<sup>19</sup> SYNTAX (The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) çalışmasının sonuçları koroner arter revaskülarizasyon tedavisini yönlendirmesi açısından önem arz etmektedir. Bu çalışma sonucunda lezyonların anatomik özelliklerinin değerlendirildiği SYNTAX risk skoru ortaya çıkmıştır ve bu skora hastanın revaskülarizasyon tedavisini yönlendiren önemli parametrelerden birisi haline gelmiştir.<sup>31</sup> ESC 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzlarında da LMCA lezyonu değerlendirilirken SYNTAX skoru hesaplanması önerilmektedir. Düşük ( $\leq 22$ ) ve orta<sup>22-32</sup>

SYNTAX skorunda PKG, CABG'ye alternatif bir tedavi seçeneği iken, yüksek SYNTAX skorunda ( $\geq 32$ ) CABG öncelikli seçenek olarak önerilmektedir. SYNTAX skorunun düşük olduğu durumda PKG işlemi bu kılavuzda sınıf 1 endikasyon olarak görülmektedir.<sup>19</sup> 2014 ACCF / AHA / ACP / AATS / PCNA / SCAI / STS STEMI kılavuzunda, UA/NSTEMİ kılavuzunda ve stabil koroner arter hastalığı kılavuzu güncellemesinde de ESC kılavuzuna benzer şekilde risk değerlendirilmesi önerilmiştir. Revaskülarizasyon işleminin kardiyolog ve kalp damar cerrahisi uzmanlarının ortak görüşüyle verilmesi ve hastanın revaskülarizasyon seçenekleri hakkında bilgilendirilmesi önerilmektedir. Koroner arter hastalığının yaygınlık ve ciddiyeti, cerrahi mortalite, sol ventrikül disfonksiyonu, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş koroner baypas operasyonu (CABG) ve ikili antiplatelet tedaviye hastanın uyumunun değerlendirilmesi gerektiği açık bir şekilde vurgulanmıştır. Koroner arter hastalığı ne kadar kompleks ve yaygın bir anatomiye sahipse o kadar cerrahi revaskülarizasyonun tercih edilmesi önerilmektedir. Sol ana koroner arter (LMCA) lezyonlarında özellikle cerrahi riskin yüksek olduğu ve anatomik olarak PKG riskinin düşük olduğu durumlarda (osteal veya gövde lezyonu, SYNTAX skoru  $\leq 22$ , vb), UA/NSTEMİ durumunda LMCA lezyonu sorumlu lezyon olarak düşünülüyorsa ve hasta CABG adayı olarak düşünülüyorsa, STEMI durumunda ise LMCA lezyonu sorumlu lezyon olarak düşünülüyorsa ve akımın TIMI 3 akımdan daha düşük olduğu durumda PKG işlemi CABG'ye göre daha hızlı ve güvenli bir şekilde yapılabilecekse sınıf IIa endikasyon olarak önerilmektedir.<sup>32</sup> Korunmasız LMCA hastalığında İSS'ler ile CABG karşılaştırmasının yapıldığı çalışmaların metaanalizinde 1 yıllık ölüm, ME, stroke sonlanım noktaları açısından yakın sonuçlar elde edilmiş olup, İSS'lerin kullanılabilirliğinin lehine olumlu bir sonuç ortaya çıkmıştır. Ancak hedef damar revaskülarizasyon açısından CABG, PKG işlemine göre daha üstün bulunmuştur.<sup>33-35</sup> Buchanan ve ark.<sup>36</sup> yaptığı veritabanı analizinde 2006 ve 2010 yılları arasında LMCA'ya PKG uygulanan hastalarda yeni nesil İSS'ler ile eski nesil İSS'lerin etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Dört yıllık süreçteki majör istenmeyen kardiyovasküler olayların yeni nesil İSS kullanımı ile daha düşük olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Kesin stent trombozu ve kardiyak mortalite yeni nesil İSS takılan hastalarda daha düşük oranlarda tespit edilmiş, yine ME ve HDR açısından yeni nesil İSS kullanımı ile daha olumlu sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bernelli ve ark.<sup>37</sup> yaptığı veritabanı analizinde 2007 ve 2010 yılları arasında toplam 154

adet LMCA hastasında yeni nesil İSS kullanımının etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmişlerdir. Burada da benzer şekilde 2 yıllık majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE) oranlarında yeni nesil İSS kullanımı ile göreceli olarak düşük olduğu görülmüştür. Genel mortalite, kardiyak mortalite kesin ST oranları ve HLR oranları da daha düşük olarak saptanmıştır. LEMAX çalışması da LMCA lezyonunda ESS implantasyonu sonrasında olumlu sonuçlar ortaya çıkartmıştır.<sup>38</sup>

Çalışmalarda genel olarak LMCA lezyonlarında ikinci kuşak İSS'lerin kullanımı ile olumlu sonuçlar ortaya konulmuş olsa da, LMCA revaskülarizasyonu açısından halen devam etmekte olan EXCEL (The Evaluation of XIENCE PRIME Everolimus Eluting Stent System (EECSS) or XIENCE V EECSS Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) çalışması ESS ile CABG'yi karşılaştırması açısından önem taşımaktadır. Mevcut kılavuzlarda LMCA revaskülarizasyonunda İSS kullanımı ile ilgili net bir öneri ortaya konulmamıştır. Ancak korunmasız LMCA lezyonuna PKG uygulamasının kardiyolog ve kalp damar cerrahinin ortak kararı ile hastanın bilgilendirilerek verilmesi, hastanın CABG riski, PKG işlem riski, hastanın genel klinik değerlendirmesi gibi birçok parametrenin değerlendirilerek etkinlik ve güvenlik dengesine göre uygun revaskülarizasyon yönteminin belirlenmesi önerilmektedir. Yeni nesil İSS'lerin de etkinlik ve güvenliği eski nesil İSS'lere göre daha üst seviyeye taşınmış olsa da korunmasız LMCA lezyonunda yeni nesil İSS'lerin kullanımı konusunda hasta ve revaskülarizasyonla ilgili risklerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak, uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından ikinci nesil DP-İSS'ler, özellikle CoCr-ESS, mevcut veriler ve kılavuzlar ışığında ÇMS, birinci nesil İSS'ler ve BP-İSS'lere göre daha üstündür. Ancak ikinci nesil İSS'lerin kullanımı açısından halen hasta ile ilgili engelleyici parametreler bulunmaktadır. Lezyonların koroner anatomik riski, hastada multipl komorbiditelerin bulunması, hastanın kanama riski, ikili antiplatelet tedaviye adapte olup olamayacağı ve bir yıllık süreç için planlanmış cerrahi bir işlemin bulunup bulunmaması gibi parametreler revaskülarizasyon öncesinde detaylı bir şekilde değerlendirilip, ilaç salınlı stent ile revaskülarizasyonun uygun şartlar sağlandığında yapılması akıldan çıkartılmamalıdır.

## Kaynaklar

- De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012;172:611-21.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-19.
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873-91.
- Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308:777-87.
- Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISARTEST4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1214-22.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-402.
- Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482-90.
- Sabate M. EXAMINATION 2-year: a prospective, randomized trial of everolimus-eluting vs. bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:64-71.
- Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;347:6625.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:299-307.
- Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-13.
- Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:6530.
- Chinn JA, Sauter JA, Phillips RE Jr, et al. Blood and tissue compatibility of modified polyester: thrombosis, inflammation, and healing. *J Biomed Mater Res* 1998;39:130-40.
- Liu T, Lin W, Huang L, Chen S, Yang M. Surface characteristics and hemocompatibility of PAN/PVDF blend membranes. *Polym Adv Technol* 2005;16:413-9.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:362-425.
- Daemen J, van Twisk PH, Kukreja N, et al. The relative safety and efficacy of bare-metal and drug-eluting stents in low and high-risk patient subsets. An epidemiological analysis of three sequential cohorts of consecutive all comers (n ¼ 6129). *Euro Interven* 2009;4:464-74.
- Guo N, Maehara A, Mintz GS, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Circulation* 2010;122:1077-84.
- Nakazawa G, Finn AV, Joner M, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites

- after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008;118:1138-45.
24. Bhatt DL. EXAMINATION of new drug-eluting stents–top of the class! *Lancet* 2012;380:1453-55.
25. Bangalore S, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Feit F. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:378-90.
26. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:496-504.
27. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with BalLOON angioplasty). *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:14-23.
28. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008;299:1788-99.
29. Bauters C, Delomez M, Van Belle E, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct-related lesion is a powerful predictor of long-term mortality. *Circulation* 1999;99:2243-50.
30. Sabat  M, R ber L, Heg D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INFArCTION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:55-63.
31. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-204.
32. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-49.
33. Lee MS, Yang T, Dhoot J, et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2010;105:1070-75.
34. Jang JS, Choi KN, Jin HY, et al. Meta-analysis of three randomized trials and nine observational studies comparing drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1411-18.
35. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1426-32.
36. Buchanan GL, Chieffo A, Bernelli C, et al. Two-year outcomes following unprotected left main stenting with first vs. new-generation drug-eluting stents: the FINE registry. *Euro Interven* 2013;9:809-16.
37. Bernelli C, Chieffo A, Buchanan GL, et al. New-generation drug-eluting stent experience in the percutaneous treatment of unprotected left main coronary artery disease: the NEST registry. *J Invasive Cardiol* 2013;25:269-75.
38. Salvatella N, Morice MC, Darremont O, et al. Unprotected left main stenting with a second-generation drug-eluting stent: one-year outcomes of the LEMAX Pilot study. *Euro Interven* 2011;7:689-96.