

Femoro-Popliteal Arter Girişimlerinde İlaç Salınımlı Balonların Kullanım Endikasyonları ve Mortalite Üzerine Etkileri

Yusuf ÇEKİCİ¹

1. Giriş

Koroner ve aort dışındaki damarların aterosklerozu periferik arter hastalığı (PAH) olarak tanımlanır. Dünyada PAH prevalansı % 3-12 arasındadır. Alt ekstremité periferik arter hastalığı (AEPAH), genel popülasyona göre mortalite riskinde 3-5 katlık bir artışla ilişkilidir. Her ne kadar semptomatik femoropopliteal PAH'li hastalarda endovasküler veya açık cerrahi revaskülarizasyon önerilse de optimal tedavi stratejisi konusunda halen fikir birliği bulunmamaktadır. Femoro-popliteal PAH için geleneksel tedaviler; kaplanmamış balon anjiyoplasti (PTA), stent yerleştirme ve aterektomidir.⁽¹⁾ Son yıllarda kemoterapötik bir ajan olan paklitaksel kullanılarak ilaç salınımlı stentler (İSS) ve ilaç salınımlı balonlar (İSB'ler) geliştirilmiştir. İSS ve İSB'lerin femoropopliteal lezyonlarda kullanımı PTA'ya⁽²⁾ kıyasla belirgin açıklık oranlarını sağlasa da femoropopliteal PAH için paklitaksel cihazlarının kullanımının mortalite ile ilişkisi tartışmalıdır.

2. Femoropopliteal Periferik Arter Hastalığında Revaskülarizasyon

Femoropopliteal hastalıkta tedavinin amacı; semptomları hafifletmek, fonksiyonel kapasiteyi artırmak, uzuv olaylarını (örneğin amputasyon) ve kardiyovasküler olayları önlemektir (örneğin, miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm). Hastaların yaşam tarzı değişikliği, tıbbi tedavi, egzersiz tedavisi, eğitim ve/veya diğer destekleyici önlemlere (örneğin,

yara bakımı) rağmen dirençli semptomları varsa, cerrahi veya endovasküler revaskülarizasyon önerilir. Femoro-popliteal tıkalıcı lezyonların revaskülarizasyonu için öneriler Tablo1'de⁽³⁾ özetlenmiştir.

2.1. Aralıklı Kladikasyonda Tedavi Yönetimi

AEAH klinik olarak Fontaine veya Rutherford sınıflamalarına göre birkaç farklı şekilde karşımıza çıkabilir. (Tablo2).⁽³⁾ Femoropopliteal PAH'da en sık semptom kladikasyondur. Arteriyel lezyonların anatomik yerleşimi ve uzunluğu, revaskülarizasyon seçeneklerine etki eder. Aralıklı kladikasyonu olan hastaların tedavisinde; eğer profunda femoral arterin dolaşımı normal ise, egzersiz terapisi ile kladikasyon rahatlayabilir bu lezyonlara müdahale edilmesi çoğunlukla gereksizdir. Eğer revaskülarizasyon gerekliyse kısa (<25 cm) stenoz/tıkanıklıklarda endovasküler tedavi ilk seçimdir. Eğer tıkanma/darlık uzun ise (> 25 cm) endovasküler rekanalizasyon hala mümkündür ancak cerrahi bypass özellikle büyük safen ven grefti kullanılan hastalarda daha iyi uzun süreli açıklık sağlar.

2.2. Ekstremitéyi Tehdit Eden Kronik İskemide Tedavi Yönetimi

2017 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunda 'kritik ekstremité iskemisi' yerine 'ekstremitéyi tehdit eden kronik iske mi (ETKİ)' terimi kullanılmış; amputasyon riskini belirlemede iskeminin şiddetinin yanında yaranın durumu ve enfeksiyon

¹ Uzman Doktor, Şanlıurfa SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi, yusufcekici78@gmail.com

olduğunu göstermiştir (paklitaksel mg-yılı başına% 0.4 aşırı ölüm riski; $P < 0.001$).

Ouriel ve ark.⁽⁵⁾ yaptığı İSB anjiyoplasti ($n = 1,093$) ve kaplanmamış PTA ($n = 250$) sonuçları; LEVANT 1 de (Femoropopliteal Restenozun Önlenmesi İçin Lutonix Paklitaksel Kaplamalı Balon), LEVANT 2 de (Femoropopliteal Arterlerin Tedavisinde Moxy İlaç Kaplamalı Balon - Standart Balon Anjiyoplasti), ve LEVANT Japonya Klinik Araştırmasını içeren meta-analizde İSB anjiyoplasti ve PTA arasında 5 yıllık tüm nedenli mortalite oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir. Birincil analiz, 5 yıl süren en uzun takip süresine sahip randomize çalışmaların en büyüğü olan LEVANT 2 randomize çalışmasına odaklanmıştır. LEVANT 2 nin bir sağkalım analizi, İSB koluna kıyasla ($80,8 \pm 2,3$), PTA kolunda ($\% 87,7 \pm 2,7$) sayısal olarak 5 yıllık daha yüksek bir sağkalım ortaya çıkardı, fakat gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p = 0,084$). Ayrıca bu metaanalizde mortaliteyi öngören bazal değişkenler ve diğerleri arasında; yaş (HR: yıllık 1,03; $p < 0,0001$); hedef lezyonun daha önceki tedavisi (HR: 1,67; $p = 0,022$); aritmi (HR: 1,65; $p = 0,031$) ve diyabet (HR: 1,18; $p = 0,047$), dahil olmak üzere, 2 kol arasında fark görülmemiştir. Çok-değişkenli analizlerde, paklitaksel mortalitenin bir prediktörü olarak saptanmadı, doz ve risk arasındaki ilişki, prediktör ayarlamaları yapıldıktan sonra açık değildi. Hiçbir kategoride ölüm kümelenmesi yoktu, İSB ve PTA gruplarında kardiyovasküler ölümler dengelenmiştir. Kardiyovasküler olmayan ölümler de her iki grupta dengelenmiştir.

Katsanos ve ark.ları derlemesinde yer alan çalışmaların hiçbirisinin; özellikle takip eden yıllarda, bir mortalite sinyali tespit etmek veya değerlendirmek için tasarlanmadığını dikkate almak gerekir.⁽⁶⁾

Lutonix verileri, paklitaksel ve ölüm arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir.⁽⁵⁾ Olaylar, paklitaksel'in vücuttan ayrılmasından yıllar sonra meydana gelmiştir. Mortalite sinyali, paklitaksel'in vücuttan atılmasından birkaç yıl sonra ortaya çıkar, ancak preklinik çalışmalar birkaç saat sonra kan dolaşımında paklitaksel'in bulunmadığını ve birkaç ay içinde arter duvarından ve organlarından uzaklaştığını göstermektedir. Eğer bir ajan bir olaya neden oluyor ise, bir doz-yanıt ilişkisi

olmalıdır. Lutonix çalışmalarında yapılan çok değişkenli analizlerde, doz, yan etkiler veya ölümler için bir prediktör olarak tanımlanmamıştır.⁽⁵⁾ Sonuç olarak İSB kullanımının mortalite ile olan ilişkisi tartışmalıdır. Bu ilişkinin tam olarak ortaya konması için uzun süre takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Femoropopliteal Periferik Arter Hastalığı, İlaç Salınlı Balonlar, Mortalite

KAYNAKÇA

1. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, et al. Drug-eluting stent implantation and long-term survival following peripheral artery revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 2019, 73(20):2636-2638.
2. Micari A, Cioppa A, Vadalà G, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013, 6(3):282-289.
3. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LE, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European stroke organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal* 2017, 39(9):763-816.
4. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association* 2018, 7(24):e011245.
5. Ouriel K, Adelman MA, Rosenfield K, et al. Safety of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2019. 12(24), 2515-2524.
6. Gray WA, Olin JW. Pushing Pause on the Paclitaxel Debate: Applying Appropriate Scientific Inquiry and Publication Processes to Inform Clinical Decision-Making. In.: *Journal of the American College of Cardiology*; 2019. 2775-2779