

## İLAÇ SALINIMLI STENT İMPLANTE EDİLEN HASTALARDA STENT TİPİ İLE TAKİPTE GELİŞEN KARDİYAK ADVERS OLAYLARIN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

RELATIONSHIP BETWEEN STENT TYPE AND FOLLOW UP CARDIOVASCULAR ADVERSE EVENTS IN DRUG ELUTING STENT IMPLANTED PATIENTS

Mustafa Aytek ŞİMŞEK<sup>1</sup> Nezihi BARIŞ<sup>2</sup> Özgür ASLAN<sup>2</sup> Sema GÜNERİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Anahtar Sözcükler:** İlaç salımlı stent, koroner arter hastalığı, major kardiyak adverse etki

**Keywords:** Drug eluting stent, coronary artery disease, major adverse cardiovascular event

Yazının alınma tarihi: 17.11.2018

Kabul tarihi:01.02.2019

Online basım: 08.10.2019

### ÖZ

**Giriş:** İlaç salımlı stentler (İSS) güncel girişimsel kardiyoloji pratiğinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu stentlerin yeni kullanılmaya başlandığı döneme ait takip verileri önem arz etmektedir

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2007 ve Aralık 2010 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji bölümünde ilaç salımlı stentimplante edilen 221 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik ve klinik veriler hastane kayıtlarından, takip verileri ise hastane kayıtları ve hastalarla yapılan telefon görüşmelerinden elde edildi. Takip süresince gelişen majör advers kardiyovasküler olay (MAKO) (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış) ve herhangi bir koroner revaskülarizasyon kaydedildi. Primer son nokta stent tipleri ile MAKO arasındaki ilişkinin saptanması olarak belirlendi.

**Bulgular:** Ortalama yaş 62,3± 10,3 idi. Katılımcıların 165 tanesi (%74,7) erkekti. Ortalama takip süresi 24,6±11,0 idi. 153 (%69,2) hastada akut koroner sendrom tanısı ile işlem uygulandı. 113 (%51,1) hastaya zotarolimus salımlı stent implante edildi. Takipte 53 (%23,9) hastada MAKO, 23 (%10,4) hastada ise herhangi bir koroner revaskülarizasyon saptandı. Stent tipleri ile MAKO veya herhangi bir koroner revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Cox regresyon analizi ile diyabet varlığı ve toplam stent uzunluğu MAKO gelişimi için bağımsız prediktörler olarak saptandı. (sırasıyla HR:2.9, 95% CI 1.63-5.19; HR: 1.19, 95% CI 1.038-1.363)

**Sonuç:** İSS tipleri ile MAKO veya herhangi bir damar revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

### SUMMARY

**Introduction:** Drugeluting stents are widely used in contemporary interventional cardiology practice. Their use was relatively new 10 years ago and the followup data of those patients are important to reveal early experience with these stents

**Material and Method:** 221 patients treated with drug eluting stents in Dokuz Eylul University Hospital Cardiology Department Between November 1st 2007 and December 31st 2010 were included. Data were acquired via hospital records and telephone interview. Demographic and clinical data, procedural features were recorded. Followup data included cardiovascular complications defined as major adverse cardiovascular events (MACE) and revascularization of any coronary artery. major cardiovascular events were the combination of cardiovascular

death, nonfatal myocardial infarction, non fatal stroke and hospitalization due to cardiovascular causes. Primary end point was to determine the relationship between stent types and MACE.

**Results:** Mean age was 62,3± 10,3, 165 patients (74.7%) were male. Mean follow up was 24.6±11.0 months. Indication for treatment was acute coronary syndrome in 153 cases (69.2%),. MACE developed in 53 patients (23.9%) and 23 (10.4%) patients had revascularization for any coronary artery during followup. No significant relationship was found between stent types and MACE or any coronary revascularization Cox regression analysis revealed diabetes (HR:2.9, 95% CI 1.63-5.19) and total lesion length in mm (HR: 1.19, 95% CI 1.038-1.363) as independent predictors of MACE.

**Conclusion:** No significant relationship between DES types and MACE or any coronary revascularization during 24 month followup.

## GİRİŞ

İlaç salınımlı stentler (İSS) perkütan yolla revascularizasyon uygulanan koroner arter hastalığı olgularında en sık kullanılan stentlerdir(1). Çıplak metal stentlerde (ÇMS) görülen neointimal hiperplaziye bağlı restenozu ve tekrarlayan koroner işlem sıklığını belirgin olarak azalttıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. (2, 3)

İlk jenerasyon ilaç salınımlı stentlerde endotelizasyonun gecikmesine bağlı geç stent trombozu oranları yüksekken yeni jenerasyonlar ile bu risk belirgin azalmıştır. Aynı zamanda daha ince strut yapısı, artmış radyal güç ve polimersiz stent teknolojileri ile çıplak metal stentler ve ilk jenerasyon stentlere göre yeni jenerasyon İSS'ler işlem sonrası uzun dönem takipte belirgin olarak azalmış advers olaylarla ilişkili bulunmuştur(4).

Literatürde ilk jenerasyon stentler ile yeni jenerasyonların uzun dönem takiplerinin karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur fakat ülkemizden bu konuda yayımlanmış çalışma sayısı azdır.

Bu çalışmada 2007-2011 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde perkütan yol ile İSS implante edilmiş hastaların uzun dönem takip sonuçları ve stent tiplerinin majör advers kardiyovasküler olaylar açısından farklarının olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma popülasyonu ve verilerin elde edilmesi

Çalışmaya 1 Kasım 2007- 31 Aralık 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde perkütan yol ile İSS implante edilmiş 221 ardışık hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik verileri

hastane kayıtları ve hasta dosyalarından elde edildi. Kardiyovasküler risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, aktif sigara kullanımı ve koroner arter hastalığı öyküsü olarak tanımlandı. Hipertansiyon, antihipertansif tedavi kullanımı veya hastane takibinde yapılan kan basıncı ölçümlerinin %80'inden fazlasında 140/90 mmHg üzerinde ölçüm saptanması; diyabet, antidiyabetik tedavi kullanımı veya glikozile hemoglobin (HbA1c) değerinin 6.5 üzerinde saptanması; hiperlipidemi, lipid düşürücü tedavi kullanımı veya düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) değerinin 100 mg/dl üzerinde olması olarak tanımlandı. Stent işlemi ile ilgili veriler kateter sonuç raporundan ve hastaların işlem kayıt görüntülerinden alındı. Stent tipleri sirolimus salınımlı stent (SSS), paklitaksel salınımlı stent (PSS), everolimus salınımlı stent (ESS), zotarolimus salınımlı stent (ZES) ve biolimus salınımlı stent (BSS) olarak tanımlandı. İşlem endikasyonları kararlı anjina pectoris (SAP), kararsız anjina pectoris (UAP) ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) olarak tanımlandı.

### Sonlanım noktaları

Takipte gelişen kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış majör advers kardiyovasküler olay (MAKO) olarak değerlendirildi. Ayrıca takipte herhangi bir koroner damara revascularizasyon da her hasta için değerlendirmeye alındı. Takip verileri hastane kayıtlarından ve hastalara telefon yoluyla ulaşılarak elde edildi. Bu verilerin erişiminde yaşanan kimi aksaklıklar (hastalara ulaşılmamasında yaşanan zorluk, tıbbi kayıtların güncellenmesi gerekliliği vb.) takip süresinin tamamlanması ile

çalışma yazımının bitimi arasında belli bir sürenin geçmesine sebep oldu.

Çalışmanın primer son noktası stent tipleri ile takipte gelişen MAKO arasındaki ilişkinin saptanması olarak belirlendi. Ayrıca MAKO ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki ve herhangi bir damara revaskülarizasyon ile stent tipleri ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki de değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler sayı-yüzde (%), devamlı değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Non parametrik değişkenler ki kare testi, parametrik değişkenler arasındaki ilişki ise Student t testi ve Mann Whitney U testi ile incelendi. Korelasyon analizi için Pearson analizi kullanıldı. MAKO için bağımsız öngördürücülerin belirlenmesi için Cox regresyon analizi, sağ kalım analizi için ise Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 (IBM, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak düzenlendi. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik kurulundan gerekli izin alındı.

### BULGULAR

Katılımcıların ortalama yaşı  $62,3 \pm 10,3$  idi. 165 hasta (%74,7) erkek, 74 (%33,4) hasta ise diyabetikti. 153 hastada işlem endikasyonu akut koroner sendromdu. Toplam tedavi edilen lezyon sayısı 265 hasta başına düşen stent sayısı ise 1,19'du. En fazla sayıda İSS implante edilen damar sol ön inen arter (LAD) (149 adet, %56,2), en sık kullanılan stent tipi ise everolimus salınlı stent -(ESS) (137 adet, %51,7) idi. İşlem özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama takip süresi  $24,6 \pm 11$  aydı. Takipte 53 hastada (%23,9) MAKO, 23 hastada ise (%10,4) herhangi bir koroner revaskülarizasyon gerçekleşti. Stent tipleri ile MAKO veya herhangi bir koroner revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,32 ve 0,11). MAKO için bağımsız ön gördürücüleri saptamak amacıyla uygulanan Cox regresyon analizinde model 1 yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörle-rinden; model 2 ise model 1'e ek olarak sol ön inen artere işlem uygulanması ve toplam

stent uzunluğundan oluşturuldu. Sonuçta diyabet (HR:2.9, 95% CI 1.63-5.19) ve toplam stent uzunluğu MAKO için bağımsız öngördürücüler olarak saptandı. (Tablo 3). Diyabetik olan ve olmayan hasta gruplarında olaysız sağ kalım Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi. Diyabetik olan hastalarda olaysız sağ kalımın belirgin olarak daha az olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ) (Figür 1)

### TARTIŞMA

Çalışmamızda Kasım 2007 ve Aralık 2011 tarihlerinde tek merkezde İSS implantasyonu uygulanan 221 hasta incelenmiştir. Uygulanan stent tipi ile takipte MAKO gelişimi veya herhangi bir koroner revaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmazken, MAKO gelişimi için diyabet varlığı ve toplam stent uzunluğu bağımsız ön gördürücüler olarak bulunmuştur. Diyabetik hasta grubunun diyabeti olmayanlara göre anlamlı olarak daha az olaysız sağ kalımı olduğu da gösterilmiştir.

İkinci jenerasyon ilaç salınlı stent implante edilen hastaların erken dönem kardiyovasküler sonlanımlarına ait birçok çalışma mevcuttur. Mahmoud ve ark. tarafından yapılan 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde ikinci jenerasyon İSS'ler ile çıplak metal stentlere kıyasla ortalama 45,7 aylık takipte belirgin olarak daha az MAKO görülmüştür (RR:0,78; CI: 0,69 - 0,88;  $P < 0,0001$ )(5).

Zotarolimus ve everolimus salınlı stentlerin karşılaştırıldığı 8 çalışmanın yer aldığı başka bir metaanalizde ise everolimus salınlı stentlerin zotarolimus salınlı stentlere göre kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inmeden oluşan MAKO'da belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (RR: 0.65, 95% CI: 0.54–0.78)(6). Bizim çalışmamızda ise stent tipleri arasında MAKO gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir.

Diyabetin perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda kötü kardiyovasküler sonlanım ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda çoğunlukla ikinci jenerasyon İSS implante edilen hastalarda diyabet varlığının MAKO gelişimi açısından bağımsız öngördürücü olduğunu ve MAKO gelişime riskini 2 kattan daha

fazla arttırdığını gösterdik. Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Bavishi ve ark. tarafından yapılan ve 8095 hastanın dahil edildiği bir meta analizde ikinci jenerasyon İSS'ler ile birinci jenerasyon İSS'ler diyabetik hastalarda karşılaştırıldı. ESS'lerin birinci jenerasyon İSS'lere göre MAKO'da %18'lik belirgin bir azalmaya yol açtığı saptandı(7).

Çalışmamızın diğer önemli bir bulgusu ise toplam stent uzunluğunun belirgin olarak MAKO gelişimini arttırmasıdır. Bu bulgu da literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Chandrasekhar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yeni jenerasyon İSS implante edilen 5403 kadın hasta incelenmiştir. Hastalar toplam stent uzunluğuna göre çeyreklik gruplara ayrılmıştır. Ortanca 745 günlük takipte toplam stent uzunluğuna göre en yüksek çeyreklik gruptaki hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonundan oluşan birleşik MAKO'da%82'lik anlamlı bir artış saptanmıştır (HR: 1.82; 95% CI: 1.34 to 2.48)(8). Naidu ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise ESS implante edilen 8061 hasta incelenmiştir. Hastaların %35,8'i diyabetiktir. Univariatanaliz ile toplam stent uzunluğunun 22 mm üzerindeolmasının 1 yıllık takipte kardiyak

ölüm ve miyokard infarktüsünde % 68'lik anlamlı artışa sebep olduğu saptanmış (HR:1.68 CI: 1,38-2,04), çoklu regresyon analizinde ise toplam stent uzunluğunda her 10 mm artışın stent trombozunda %30 kardiyak ölüm ve MI'da %16'lık belirgin bir artışa sebep olduğu saptanmıştır(9).

Hasta seçiminin randomize olarak yapılmamış olması, stent tipleriile MAKO arasındaki ilişkiyi net değerlendirmek için hasta sayısının yetersiz olması, hastaların takibinde kontrol koroner anjiyografi yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

## SONUÇ

Tek merkezde ilaç salınımlı stent implante edilen 221 hastanın incelendiği bu çalışmada, stent tipleri ile takipte gelişen MAKO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diyabet varlığı ve toplam stent uzunluğu MAKO için bağımsız öngördürücüler olarak bulunmuştur. İSS'lerin yaygın kullanılmaya başlandığı dönemlere ait uzun süreli takip çalışmalarının tekniklerin gelişimi ve hasta yönetimine ilişkin bilgilere katkı sağlayacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1242-52.
2. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013; 368(3): 254-65.
3. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119(25): 3198-206.
4. Magliulo F, Piccolo R, Franzone A, Esposito G, Danzi GB. From biodegradable polymers to bioresorbable vascular scaffolds: available evidence in the era of new-generation drug-eluting stents. *Minerva Cardioangiol* 2018; 66(3): 246-61.
5. Mahmoud AN, Shah NH, Elgendy IY, Agarwal N, Elgendy AY, Mentias Aet al. Safety and efficacy of second-generation drug-eluting stents compared with bare-metal stents: An updated meta-analysis and regression of 9 randomized clinical trials. *Clin Cardiol* 2018; 41(1): 151-8.
6. Gu H, Hua K, Li W, Wang Y, Yang J. Safety and efficacy of everolimus-eluting stent versus zotarolimus-eluting stent: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 552-60.
7. Bavishi C, Baber U, Panwar S, Pirrotta S, Dangas GD, Moreno Pet al. Efficacy and safety of everolimus and zotarolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 230: 310-8.
8. Chandrasekhar J, Baber U, Sartori S, Stefanini GG, Sarin M, Vogel B et al. Effect of increasing stent length on 3-year clinical outcomes in women undergoing percutaneous coronary intervention with new-generation drug-eluting stents: patient-level pooled analysis of randomized trials from the WIN-DES Initiative. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(1): 53-65.
9. Naidu SS, Krucoff MW, Rutledge DR, Mao VW, Zhao W, Zheng Q et al. Contemporary incidence and predictors of stent thrombosis and other major adverse cardiac events in the year after XIENCE V implantation: results from the 8,061-patient XIENCE V United States study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(6): 626-35.

## Sorumlu yazar

Mustafa Aytek ŞİMŞEK ( Dr. Öğr. Üye. )  
Tel: +90 216 5784250  
E-posta: m.simsek@gmail.com  
ORCID:0000-0002-3217-4836

Nezihi BARIŞ (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0001-5836-4817  
Özgür ASLAN (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0002-8457-3732  
Sema GÜNERİ (Prof. Dr.) ORCID: 0000-0002-7385-9946

