

Dizaltı Periferik Arter Hastalığı Bulunan Olgularda İlaç Salımlı Balon ile Çıplak Balon Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Drug Eluting Balloon versus Standard Balloon Results in Patients with Below Knee Peripheral Artery Disease

Özcan GÜR*, Mehmet Okan DONBALOĞLU, Selami GÜRKAN

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD, Tekirdağ

ÖZ

Amaç: Dizaltı aterosklerotik periferik arter hastalığı ile sıklıkla kritik bacak iskemisi tablosuyla karşılaşılmaktadır. Lezyonlarında farmakolojik ajanların yararlarına rağmen günümüzde en etkili tedavi yöntemi revaskülarizasyondur. Bu çalışmada dizaltı endovasküler tedavi yöntemlerinden ilaç salımlı balonlar ile çıplak balon sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde, Ocak 2015 ve Haziran 2017 tarihleri arasında infrapopliteal revaskülarizasyon yapılan 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma sırasında 100 hasta ilaç salımlı balon ile (Lutonix, Bard, USA) ile tedavi edilirken, 96 hasta standart balon (Nanocross, Medtronic, USA) ile tedavi edildi. İki grup arasında bir yıllık açık kalma oranları karşılaştırıldı. Hastalar işlem sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda kontrole çağrılarak Ayak bileği-Kol indeksi (ABI) ölçümleri ve Rutherford sınıflaması ile takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya 83 kadın, 113 erkek hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $63,56 \pm 11,21$ idi. Rutherford sınıflamasına göre ilaç salımlı balon grubunda başlangıç Rutherford evrelemesi ortancası 4 (3-5) iken çıplak balon grubunda da 4 (3-5) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında işlem sonrası 12 aylık takiplerde ekstremitte kurtarma oranı ilaç salımlı balonlarda %82,0 (n=82) olarak tespit edilirken çıplak balonlarda bu oran %65,6 (n=63) olarak tespit edildi. Ampütasyon oranları açısından ilaç salımlı balon grubu istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (p=0,009).

Sonuç: Çalışma sonucunda 12 aylık açık kalma oranları ve klinik takiplerde ilaç salımlı balonlar çıplak balonlara göre daha üstün olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Periferik arter hastalığı; dizaltı; ilaç salımlı balon; çıplak balon.

ABSTRACT

Aim: Atherosclerotic peripheral arterial disease is frequently seen with critical leg ischemia. Despite the benefits of pharmacological agents in the lesions, the most effective treatment method is revascularization. In this study, we aimed to compare the results of drug-eluting balloon and standard balloon endovascular treatment methods.

Material and Methods: One hundred and ninety-six patients who underwent infrapopliteal revascularization in Cardiovascular Surgery clinic in Namık Kemal University Hospital between January 2015 and June 2017 were included in the study. During the study, 100 patients were treated with drug-eluting balloon (DEB) (Lutonix, Bard, USA), while 96 patients were treated with standard balloon (PTA) (Nanocross, Medtronic, USA). The one-year patency rates were compared between the two groups. The patients were followed up at 1st, 3rd, 6th and 12th months after the procedure and followed by Ankle-Brachial Index (ABI) measurements and Rutherford classification.

Results: Eighty three female and 113 male patients were included in the study. The mean age of the patients was 63.56 ± 11.21 . The median Rutherford classification was 4 (3-5) in the drug-eluting group according to the Rutherford classification and 4 (3-5) in the naked balloon group. During the 12-month follow-up period, limb salvage rate was 82.0% (n=82) in drug-eluting balloons and this rate was found to be 65.6% (n=63) in naked balloon group. In terms of amputation rates, the drug-eluting balloon group was found to be statistically superior (p=0.009).

Conclusion: In this study, 12-month patency rates were found to be superior to naked balloons at 12-month patency rates and clinical follow-up.

Keywords: Peripheral artery disease; below the knee; drug coating balloon; standard balloon.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özcan GÜR, ozcangur@hotmail.com, ORCID: orcid.org/0000-0001-9321-1699

Geliş Tarihi / Received: 18.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 09.12.2018

GİRİŞ

Dizaltı aterosklerotik periferik arter hastalığı ile sıklıkla kritik bacak iskemisi tablosuyla karşılaşılmaktadır. Dizaltı lezyonlarında farmakolojik ajanların yararlarına rağmen günümüzde en etkili tedavi yöntemi revaskülarizasyondur (1). Revaskülarizasyon yöntemleri arasında cerrahi revaskülarizasyon çok etkili olsa da yüksek cerrahi risk, yara yeri enfeksiyonu, venöz conduit bulunmaması, runoff'un zayıf olması perkütan tedavi yöntemlerinin yükselmesine sebep olmuştur. Yaygın dizaltı lezyonu bulunan olgularda cerrahi tedavi öncelikli olarak düşünülmeyle beraber (2), son zamanlarda gelişen yeni medikal cihazlar ile perkütan tedavi yöntemleri de öncelikli yöntemler arasında yerini almıştır (3). Kritik bacak iskemisi bulunan olgularda revaskülarizasyon sonrası ekstremitte kurtarılma oranı %70-75 civarında (4,5) olsa da balon anjioplasti sonrası açık kalma oranları 3 aylık dönemde %60 olarak (6,7) saptanmıştır. Son zamanlarda popüler olan dizaltı lezyonlarda ilaç salınımlı balon uygulaması ile ilgili literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada dizaltı lezyonu bulunan olgularda, standart çıplak balon ve ilaç salınımlı balon uygulaması sonrasında açık hastaların klinik takiplerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde 2015 Ocak ve 2017 Haziran ayları arasında periferik arter hastalığı tanısı ile başvuran ve infrapopliteal endovasküler revaskülarizasyon yapılan 196 hasta çalışmaya retrospektif olarak alındı. Bu hastaların 100'ü ilaç salınımlı balon ile (Lutonix, Bard, USA) ile tedavi edilirken, 96 hasta standart çıplak balon (Nanocross, Medtronic, USA) ile tedavi edildi. Olguların demografik verileri, 12 aylık açık kalma oranları ve klinik durumları iki grup arasında karşılaştırıldı. Bu çalışma için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruldan (2016/111/10/01) onay alındı. Proksimal lezyonu bulunan hastalar aynı seansta proksimal lezyonlarda revaskülarize edildi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak hayat tarzını kısıtlayıcı intermitan klodikasyon veya kritik bacak iskemisi olması (Rutherford sınıf 3 veya daha fazla) belirlendi. Hastalar işlem sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda kontrole çağrılarak Ayak bileği-Kol indeksi (ABI) ölçümleri ve Rutherford sınıflaması ile takip edildi. Ayrıca bir yılın altında hayat beklentisi, paklitaksel alerjisi ve antiplatelet tedavisinin kontrendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı. İşlem sırasında ipsilateral veya kontralateral femoral arter giriş yolu amacıyla kullanıldı. 6F sheat yerleştirilmesini takiben hastalara 100 IU/kg heparin standart olarak yapıldı. İlaç salınımlı balon grubunda lezyonun guidewire ile geçilmesini takiben standart balon ile predilatasyon yapıldı. Balon çapı olarak 2,5-3,5 mm aralığında, uzunluğu ise 50-200 mm uzunluğundaki balonlar kullanıldı. İlaç salınımlı balon ve çıplak balon grubunda inflation süresi ortalama 2 dk olarak belirlendi. Akım kısıtlayıcı diseksiyon veya ≥ 30 rezidüel stenoz olması durumunda inflation süresi uzatıldı. Teknik başarı hedef bölgede lezyon işlem sonrası ≤ 30 stenoz olması ve direkt akımın sağlanması olarak tanımlandı. Beraberinde proksimal lezyon bulunan olgular standart teknik kullanılarak tedavi edildi. İşlem sonrası 300 mg klopidogrel yüklemesini takiben günlük 75 mg klopidogrel ve 100 mg aspirin ile 3 ay dual antiplatelet tedavi uygulandı. Üçüncü ay sonunda hastalar 100 mg aspirin ile takip edildi. ABI'nın düşmesi, Doppler ultrasonografi (DUS) veya periferik anjiyografi ile restenosis saptanması durumunda tekrar girişim uygulandı. Bir yıllık primer patensi sağlanması, klinik düzelleme (Rutherford sınıflamasında düzelleme), yara yeri iyileşmesi durumunda işlem başarılı olarak kabul edildi. Periferik anjiyografide %50 ve üzerinde darlık gelişmesi, DUS ile peak sistolik akım hızı $\geq 2,5$ olması veya distalde monofazik akım olması durumunda işlem başarısız olarak kabul edildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası 1 yıllık primer patensi ve sekonder sonlanım noktası ise majör amputasyon olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for mac v.20 istatistik paket programı (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler parametrik testlerle (Student t test) karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ise nonparametrik testlerle (Mann Whitney U) karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) değerleri verildi. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0,05 altında olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 196 hasta alındı. Hastaların 113 (%57,7)'ü erkek, 83 (%42,3)'ü kadın ve ortalama yaş 63,56±11,21 idi. Doksan altı hasta çıplak balon ile tedavi edilirken 100 hasta ilaçlı balon ile tedavi edildi. Çıplak balon grubunda yaş ortalaması 64,27±10,45 iken ilaçlı balon grubunda 62,83±11,94 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,371). Hastalar demografik ve klinik verileri (cinsiyet, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler hastalık) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. İlaç salınımlı balon ve çıplak balon uygulanan olguların demografik verileri, n (%)

	Çıplak Balon (n=96)	İlaçlı Balon (n=100)	p
Cinsiyet			
Erkek	55 (57,3)	58 (58,0)	0,920
Kadın	41 (42,7)	42 (42,0)	
Sigara	60 (62,5)	70 (70,0)	0,267
Diyabetes mellitus	52 (54,2)	54 (54,0)	0,981
Hipertansiyon	45 (46,9)	55 (55,0)	0,255
Hiperlipidemi	58 (60,4)	54 (54,0)	0,364
Koroner arter hastalığı	60 (62,5)	52 (52,0)	0,138
Kronik böbrek yetmezliği	3 (3,1)	5 (5,0)	0,721
Serebrovasküler hastalık	11 (11,5)	13 (13,0)	0,742

Olgular işlem öncesi lezyon tipleri ve lokalizasyonu açısından karşılaştırıldı. Proksimal lezyonu bulunan ve aynı anda işlem yapılan olgular belirtildi. İki grup iliak lezyon açısından karşılaştırıldığında işlem sırasında çıplak balon grubunda 2 hasta (%2,1) iliak stentleme yapılmasına karşın istatistiksel fark saptanmadı (p=0,239). Her iki grup arasında popliteal lezyon sayısı açısından anlamlı fark mevcuttu. Çıplak balon grubunda 52 hastanın popliteal lezyonu bulunurken, ilaçlı balon uygulanan grupta 27 hastada popliteal arter lezyonu mevcuttu. İstatistiksel olarak çıplak balon grubunda popliteal lezyonun anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,001). Diğer lezyon özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Lezyon özellikleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak görülmektedir. İşlem sonrası klinik iyileşmenin takibinde Rutherford sınıflaması ve ayak bileği kol indeksi kullanıldı. İki grup arasında başlangıçta anlamlı fark saptanmazken bir yıl sonunda ilaçlı balon grubunda klinik iyileşme anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca ilaç salınımlı balon grubunda ekstremitte kurtarılma oranı bir yıl sonunda %82,0 (18 amputasyon) olarak saptanırken, çıplak balon grubunda %65,6 (33 amputasyon) olarak saptandı. Amputasyon oranları açısından ilaç salınımlı balon grubu istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (p=0,009). Her iki grubun klinik özellikleri Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2. Endovasküler balon anjioplasti uygulanarak tedavi edilen lezyonların uzunlukları ve bulunduğu yerler

Lezyon Özellikleri	Çıplak Balon (n=96)	İlaçlı Balon (n=100)	p
Ekstremité (Sol)	43 (%44,8)	48 (%48,0)	0,653
İliak lezyon	2 (%2,1)	0 (%0,0)	0,239
Aterektomi	14 (%14,6)	10 (%10,0)	0,328
SFA Stent İmplantasyonu	15 (%15,6)	14 (%14,0)	0,749
SFA Lezyon	130 (100-180)	110 (100-150)	0,187
Popliteal Lezyon	65 (45-85)	30 (27-35)	0,001
ATA Lezyon	80 (65-100)	80 (70-90)	0,216
PTA Lezyon	90 (75-100)	90 (90-100)	0,367
Peroneal Arter Lezyon	90 (70-120)	90 (80-100)	0,391

SFA: Süperfişyel Femoral Arter, ATA: Anterior Tibial Arter, PTA: Posterior Tibial Arter, Lezyon uzunlukları için ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) değerleri verilmiştir

Tablo 3. Olguların klinik verilerinin karşılaştırılması

Klinik Takip	Çıplak Balon (n=96)	İlaçlı Balon (n=100)	P
Rutherford			
Başlangıç	4 (3-5)	4 (3-5)	0,195
Düzelme	1 (0-2)	1 (1-2)	0,014
ABI (12.ay)	0,74±0,24	0,86±0,22	0,001
Mortalite	5 (%5,2)	7 (%7,0)	0,601
Ampütasyon	33 (%34,4)	18 (%18,0)	0,009
Tekrar girişim	9 (%9,4)	12 (%12,0)	0,553

ABI: Ayak bileği-kol indeksi, Düzelme: 12.ay sonunda Rutherford sınıflamasındaki azalma, Rutherford sınıflaması için ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) değerleri verilmiştir

TARTIŞMA

Periferik arter hastalığının prevalansı yaşla beraber atmakta olup 70 yaş üstünde %20 civarındadır (8). Diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve yaş arttıkça lezyon tipi değişmekte ekstremitenin birçok bölgesi etkilenmektedir. Dizaltı lezyonlarda ekstremitenin diğer bölgelerinde lezyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu çalışmada da çıplak balon uygulanan olgularda süperfişyel femoral arter (SFA) lezyonu görülme sıklığı %45,8 iken ilaçlı balon uygulanan olgularda %47 olarak saptandı. Lezyonların komple olması özellikle uzun dönem sonuçların başarısını konusunda olumsuz etki yaratmaktadır. Kritik bacak iskemisi olan olgularda dizaltı endovasküler revaskülerizasyon uygulanması ekstremité kurtulma oranını artırmaktadır (9). Dizaltı lezyonlarda safen ven kullanımı ile tedavi edilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (10). Yaşlı, birçok komorbiditesi bulunan ve cerrahi olarak yüksek riskli hastalarda, cerrahi yapılamayan hastalarda veya safen ven grefti bulunmayan olgularda endovasküler yöntemler ekstremité kurtarıcı olmaktadır. Endovasküler revaskülerizasyon kolay ve lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. Özellikle acil vakalarda hızlıca uygulanabilmesi ve hızlı cevap alınması, kritik bacak iskemisi bulunan olgularda endovasküler tedavinin tercih edilmesini sağlamaktadır (11). Dizaltı lezyonlarının uzun, kalsifik ve sıklıkla oklüde lezyonlar olması açık kalma oranlarını etkilemektedir (12). Dizaltı lezyonlarda stent ve standart balon ile istenen sonuçların elde edilememiş olması ilaç salınımlı balon uygulamasına umut bağlamıştır (13). Fernandez ve ark. (14) yapmış olduğu çalışmada, çıplak balon uygulaması sonrası bir yıllık tekrar girişim oranını %50 olarak vermişlerdir. Dizaltı balon ile ilgili yapılan çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır. İlaçlı balon uygulamasının olumlu sonuçlar verdiğini belirten yayınlar olduğu gibi, her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (15,16). Bu çalışmada dizaltı lezyonu bulunan olgularda ilaçlı balon ve çıplak

balon uygulaması sonrası 12 aylık takipleri retrospektif olarak taranarak karşılaştırılmıştır. On iki ay sonunda ilaç salınımlı balon grubunda elde edilen klinik sonuçlar çıplak balon uygulamasına göre daha üstün bulunmuştur. Çalışmada ilaçlı balon olarak lutonix (bard) ilaçlı balon kullanılmıştır, bu balon 2 mg/mm² konsantrasyonunda paklitaxel ile kaplıdır (17). Paclitaxel sayesinde elde edilen biyolojik etki ile özellikle intimal hiperplazinin oluşumu 6. aydan sonra ilacın antirestenotik etkisi sayesinde azalmaktadır (18). Bu durum 6. ve 12. aydan sonra ilaç salınımlı balon uygulamalarının üstünlüğünü açıklamaktadır. Sonuç olarak dizaltı lezyonu bulunan olgularda ilaçlı balon uygulanması uzun dönemde başarılı sonuçlar vermekte ve ekstremité kurtarılmasına olumlu katkıları bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(9):1383-97.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(suppl 1):S1-75.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9501):1925-34.
- Conrad MF, Crawford RS, Hackney LA, Paruchuri V, Abularrage CJ, Patel VI, et al. Endovascular management of patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;53(4):1020-5.
- Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, Klaffl C, Bausback Y, Bräunlich S, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(7):1047-54.
- Baumann F, Willenberg T, Do DD, Keo HH, Baumgartner I, Diehm N. Endovascular revascularization of below-the knee arteries: prospective short-term angiographic and clinical follow-up. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(12):1665-73.
- Balzer JO, Khan V, Thalhammer A, Vogl TJ, Lehnert T. Below the knee PTA in critical limb ischemia results after 12 months: single center experience. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):37-42.
- Zeller T. Current state of endovascular treatment of femoropopliteal artery disease. *Vasc Med.* 2007;12(3):223-34.
- Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2009;16(2 Suppl 2):II31-62.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, 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). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.

11. Conte MS. Understanding objective performance goals for critical limb ischemia trials. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(3):129-37.
12. Abola MT, Bhatt DL, Duval S, Cacoub PP, Baumgartner I, Keo H, et al. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):527-35.
13. Yokoi Y. The effectiveness of endovascular therapy for critical limb ischemia. *J Jpn Soc Limb Salvage Podiatric Med* 2012;4(1):3-11.
14. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, et al. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):834-42.
15. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-42.
16. Schwarzalder U, Zeller T. Below-the-knee revascularization. Advanced techniques. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50(5):627-34.
17. Steiner S1, Schmidt A2, Bausback Y2, Bräunlich S2, Ulrich M2, Banning-Eichenseer U, et al. Single-Center Experience With Lutonix Drug-Coated Balloons in Infrapopliteal Arteries. *J Endovasc Ther.* 2016;23(3) 417-23.
18. Gongora CA, Shibuya M, Wessler JD, McGregor J, Tellez A, Cheng Y, et al. Impact of paclitaxel dose on tissue pharmacokinetics and vascular healing: a comparative drug-coated balloon study in the familial hypercholesterolemic swine model of superficial femoral in-stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1115-23.