

Koroner Anjiyoplasti ve Bypass ile Revaskülarizasyonun Karşılaştırılma Çalışması (CABRI) Protokolü

Doç. Dr. Tuğrul OKAY

Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Koşuyolu, İstanbul

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) 1977'de A. Grüntzig tarafından semptomatik obstrüktif koroner arter hastalarında etkili bir revaskülarizasyon işlemi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Önceleri bu tedavi metodu tek damar hastaları için kısıtlı kalmışken, özellikle son beş altı yıldır giderek artan miktarda çok damar hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu artışta kullanılan malzeme teknolojisindeki gelişmenin yanısıra artan tecrübenin de rolü olmuştur.

Bununla beraber çok damar hastalarında PTCA yapılmasının bypass cerrahisine üstün yanları olup olmadığı bugüne kadar herhangi bir randomize klinik çalışma ile gösterilmemiştir. Çok damar hastalarında cevaplanması gereken çok sayıda soru mevcuttur:

- 1) PTCA bypass cerrahisi kadar revaskülarizasyon sağlayabilmekte midir?
- 2) Her iki tedavi metodu arasındaki "crossover" oranı nedir?
- 3) Her iki işlemin relatif riskleri nedir?
- 4) Her iki işlemde aynı derecede semptomatik düzelme, aynı düzeyde fonksiyonel kapasitede artma, aynı düzeyde iş gücü ve aynı prognostik seyir sözkonusu mudur?
- 5) Takip süresi boyunca olan harcamalar her iki işlemde de aynı mıdır?

PTCA'nın kendine özgü avantajları vardır: İşlem birkaç saat sürmekte, iyi ellerde tek damar hastalarında mortalite % 0.4 gibi düşük bir düzeyde kalmaktadır. Bununla beraber koroner bypass cerrahi-

sindeki teknik gelişmelerin yanısıra, 10 yıllık açıklık oranı % 95 düzeyinde olan internal mammarya arterinin kullanımının yaygınlaşması karşısında, PTCA yapılanların en az beşte birine bir yıl içinde tekrar müdahale gereksinimi olduğu gözönüne alınırsa, her iki tedavi metodunun da avantajları olduğu görülür.

Bu amaçla dünyada hepsi çok merkezli randomize olarak yürütülen 6 tane büyük çalışma mevcuttur (Tablo 1). Bunlardan Coronary Angioplasty Bypass Revascularisation Intervention (CABRI) çalışmasına Şubat 1992 tarihinden itibaren Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi de yirmialtıncı merkez olarak dahil edilmiştir. Bu tür bir çalışmaya Batı Avrupa ülkelerinin yanısıra ülkemizden de hastanemizin dahil edilmiş olması çok gurur vericidir. Bu çalışmanın protokolünün Kardiyoloji camiamıza duyurulması ile, gerekli koşullara haiz olguların daha çok sayıda refere edileceğine ve hekimlerimizin olgularına çekinmeden ülkemizde revaskülarizasyon işlemlerini önermelerini sağlayacağına inanıyoruz. Bilindiği gibi ülkemizde sıklıkla hastalar koroner arter hastalığının oldukça ilerlemiş safhasında koroner anjiyografiye gelmektedir: bunda hastaların olduğu kadar refere edecek olan doktorlarımızın da payı olduğu muhakkaktır. Halen ülkemizde gerek PTCA gerekse koroner bypass cerrahisi açısından yüksek standardta birden çok merkezimiz mevcuttur ve bu merkezlerin daha da gelişmesi hekimlerimizin endikasyonu olan olguları yurt içindeki hastanelere çekinmeden refere etmeleri ile sağlanacaktır.

Tablo 1'deki isimleri ve yürütüldükleri merkezlerin belirtildiği altı ayrı çalışmanın amaçları aynı ol-

Tablo 1. Halen sürmekte olan ve çok damar hastalarında PTCA ile KABG operasyonunun karşılaştırıldığı randomize çalışmalar

Emory Angioplasty or Surgery Trial (EAST) (S. King, MD, Atlanta, Ga.)

Bypass Angioplasty Revascularisation Intervention (BARI) (R. Frye, MD, Rochester, Minn)

Veterans Administration Trial of Angioplasty Compared to Optimal Medical Therap (ACME) (A. Parisi, MD, Providence, RI)

Coronary Angioplasty Bypass Revascularisation Intervention (CABRI) (M. Bertrand MD, Lille, France)

Randomized Intervention Trial of Angina (RITA) (E. Sowton MD, London)

German Angioplasty Bypass Revascularisation Intervention (GABRI) (W. Bleifeld, MD, Hamburg, FRG)

makla beraber protokolleri birbirinden az veya çok farklıdır. Bunlardan İngiltere kaynaklı olan ve bitmek üzere olan (RITA) çalışmasında amaç gerek PTCA gerekse KABG operasyonu ile "komplet revaskülarizasyon" sağlamaktır.

Halbuki BARI ⁽¹⁾ ve CABRI çalışma protokollerinde amaçlanan, cerrah ve kardiyoloğun hastayı bir kez randomize etmeye karar vermelerinden sonra hastaya "optimal revaskülarizasyonu" sağlamalarıdır. Burada "optimal" den kastedilen, operatörün şartları zorlamadan olgunun anatomisine, olgunun işlem esnasındaki seyrine, teknik elverişliliğe göre revaskülarizasyonu yapmasıdır. Bu tür bir çalışma protokolü daha pragmatiktir. Gerçekten de pratikte örneğin, nondominant bir sağ koronere çoğunlukla gerek invaziv kardiyolog gerekse cerrah herhangi bir müdahalede bulunmamakta, veya beslediği bölgenin akinetik olduğu bir artere, özellikle çok geniş bir alan değilse PTCA işlemi yapılmamaktadır.

Çalışmada amaç komplet revaskülarizasyon şartı aranmadan her iki girişimin karşılaştırılmasıdır. Protokole göre her iki revaskülarizasyon işlemi ile elde edilen;

- 1) Semptomatik düzelmenin derecesi
- 2) Yaşam kalitesi
- 3) Egzersiz toleransı
- 4) Bir yıl içinde koroner arter hastalığının progresyon veya regresyonu
- 5) İki yıl içinde morbidite ve mortalite
- 6) İlk yıl içinde her iki işlem nedeniyle yapılan toplam harcamalar saptanacaktır.

Planlanan toplam olgu adeti 2000, olguların takip süresi iki yıldır, fakat çalışmanın total süresi 4 veya 5 yıl olarak düşünülmektedir. Çalışmaya katılacak merkezlerin gerek PTCA gerekse bypass cerrahisi açısından yıllık olgu adetlerinin herbiri için 250'nin altında olmaması şartı aranmaktadır.

Olguların seçim kriterleri

Klinik kriterler: Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması,

- a. İstirahatte ve/veya eforda gelen angina,
- b. Unstable angina; yeni Q dalgası veya enzim yüksekliliği olmadan istirahatte gelen ve ST segment değişikliği (ST segment elevasyonu veya depresyonu veya T dalgası değişikliği) ile seyreden angina atakları,
- c. Treadmill egzersiz testi veya talyum sintigrafisinde miyokard iskemisi saptanan ve atipik göğüs ağrısı veya asemptomatik olan olgular.

Anjiyografik kriterler: Aşağıdaki tüm şartların mevcut olması,

- a. Anlamli koroner arter hastalığının olması (Gözle yorumlamada en az iki projeksiyonda okunduğunda en az % 50 lümen daralması saptanması)
- b. Lezyonların distalindeki damarın en az 2 mm olması,
- c. Tüm olguların en az bir lezyonunun PTCA için uygun olması,
- d. % 35'in üzerinde ejeksiyon fraksiyonu olması.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Klinik kriterler:

- a. 10 günden az akut miyokard infarktüsü
- b. Miyokard iskemisinin yokluğu
- c. Belirgin kalp yetersizliği
- d. Taze serebrovasküler aksidan
- e. Geçirilmiş koroner bypass operasyonu
- f. Geçirilmiş PTCA işlemi
- g. Birlikte ağır başka hastalığın varlığı (Mitril veya aort kapak hastalığı, ciddi sol ventriküler anevrizması, kısa ömür beklenen kanser)
- h. Ağır ventriküler aritmi
- i. Başka bir çalışmaya katılma durumunda bulunma.

Anjiyografik kriterler:

- a. Ana koroner arter hastalığı

- b. Dilate edilecek damarın kalan son damar olması
c. Tek damar hastalığı

Birlikte uygulanacak farmakolojik tedavi: Tedaviden önce, süresince ve sonrasında her klinik kendi arzusuna göre istediği tedavi rejimi uygulanabilmekte. Keza restenozu engelleyebileceği düşünülen ilaç veya rejimler serbestçe kullanılabilir.

Primer analiz

Randomizasyonu takiben operatörün inisiyatifi çerçevesinde yaptığı optimal revaskülarizasyondan sonraki iki yıl boyunca semptomsuz sürenin PTCA ve bypass olguları karşılaştırılarak analiz edilmesidir.

Sekonder analiz: Ayrıca, aşağıdaki parametreler her iki tedavi metodu için karşılaştırılacaktır.

1. Klinik olarak anginanın olmamasının süresi
2. Egzersiz testi ile saptanan fonksiyonel kapasite
3. Yeni bir girişim ihtiyacı olup olmaması ve hospitalizasyon
4. Her iki işlemin masraf/etkinliği
5. Subjektif olarak yaşam kalitesi
6. Koroner lezyonların ilerlemesi (Gözle saptanan)

PTCA ile tedavi edilen olgular daha sonra anjiyografik olarak şu noktalar gözönüne alınarak değerlendirilecektir.

1. Restenoz,
2. Yeni koroner lezyonlar,
3. Yeni akinezi, diskinezi, veya anevrizma,
4. Yeniden girişim ihtiyacı.

Bypass ile tedavi edilen olgular ise anjiyografik olarak şu noktalar gözönüne alınarak değerlendirilecektir.

1. Bir veya daha fazla greftte tıkanma,
2. Yeni koroner lezyonlar (Bypass yapılmayan damarlarda veya greft anastomozunun distalinde)
3. Yeni akinezi, diskinezi, veya anevrizma,
4. Yeniden girişim ihtiyacı.

Veri toplanması ve randomizasyon

Veriler her klinikte kişisel bilgisayarlara yüklenen "software"ler vasıtasıyla yapılmaktadır. Olguların randomizasyon işlemi de cerrah ve kardiyoloğun olgunun anjiyografisini izlemelerini takiben her ikisinin de kendi tedavi metodunu uygulayabileceğini bildirmesinden ve olgu ile bilgilerin bilgisayara yüklenmesinden sonra bilgisayar tarafından yapılmaktadır.

Olguların takip şemaları Tablo 2'de görülmektedir. 15 Ocak 1992 tarihine kadar 25 ayrı merkezde randomize edilmiş bulunan olgu adeti 789'dur. Tablo 3'de çalışmaya katılan merkezler ve verdikleri olgu adetleri görülmektedir.

Tablo 2. Çok merkezli randomize CABRI çalışmasına ait takip şeması

	Bazal	24 saat sonra	1. hafta içinde	Hastane çıkışında	6. ay	12. ay	24. ay
Anamnez	+	-	-	-	+	+	+
Fizik muayene	+	-	-	-	+	+	+
Medikal tedavi	+	-	-	+	+	+	+
Kolesterol ve Trigliserid	+	-	-	-	+	+	+
CPK ve CPKMB	+	+	-	-	-	-	-
Radyografi	+	-	-	-	+	+	+
EKG	+	-	+	-	+	+	+
Egzersiz testi	+	-	-	-	+	+	+
Ventrikülografi	+	-	-	-	-	+	-
Koroner anj.	+	-	-	-	-	+	-
Yaşam kalitesi	+	-	-	-	-	+	-

Tablo 3. CABRI çalışmasına katılan merkezler ve 15 Ocak 1992 tarihi itibarı ile randomize edilmiş bulunan olgu adetleri

	Random. edilenler	PTCA	CABG	Random. tarihi
Harefield	109	60	49	27.07.88
Rotterdam	100	54	46	06.02.89
Yvoir	80	41	39	25.10.90
Liege	49	23	26	24.10.89
Aalst	49	28	21	22.02.90
Lille	45	26	19	04.03.89
Viyana	43	21	22	19.10.89
Eindhoven	35	17	18	15.02.91
Helsinki	35	18	17	03.11.90
Londra Nat. Hosp.	33	17	16	08.09.88
Gothenburg	21	10	11	08.03.91
Roma	21	12	9	11.12.90
Nancy	20	11	9	26.01.90
Nieuwegein	19	9	10	01.05.91
Lozan	19	8	11	25.11.90
Kiel	19	9	10	06.10.89
Torino	17	9	8	15.01.91
Creteil	14	8	6	08.01.91
Paris	12	5	7	18.09.90
Camaxide	11	6	5	07.06.91
Londra Batı	8	5	3	09.05.90
Grenoble	9	4	5	19.07.91
Bologna	9	4	5	19.07.91
Caen	4	2	2	24.06.91
Total (25)	789	410	379	

Çalışmanın organizasyonunda yapılanma

Yönetim komitesi: Dr. Anthony F. Rickards, Londra; Prof. Michel Bertrand, Lille; Prof. Patrick Serruys, Rotterdam; Prof. Rüdiger Simon, Kiel.

Koordinasyon merkezi: Prof. Jacobus Lubsen, Dr. Daniel Brandt, SOCAR S. A., Givvins.

Emniyet komitesi: Prof. Desmond Julian, Londra.

Anjiyografik komite: Prof. P. W. Serruys, Rotterdam; Prof. Rüdiger Simon, Kiel; Dr. Ch. Iisley, Harefield.

Cerrahi komite: Dr. Lex van Herverden, Rotterdam; Prof. M. Yacoub Harefield; Dr. D. Shore, Londra; Dr. G. Venn, Londra.

Masraf-Etkinlik komitesi: Dr. Marcel van den Brand, Rotterdam; Prof. Patrick Serruys, Rotterdam; Prof. C. van Halem, Hoornaar.

KAYNAK

1. Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation: Circulation 84 (Suppl V) V:1, 1991