

Koroner Girişimlerde İlaç Kaplı Balonlar: Mekanizmalar, Klinik Kanıtlar ve Gelecek Perspektifler

Gökhan Cabri¹

Özet

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde perkütan koroner girişimler, balon anjiyoplastiden ilaç salınımlı stentlere (DES) uzanan önemli bir evrim süreci geçirmiştir. DES'ler restenoz oranlarını anlamlı ölçüde azaltmış olsa da orta ve uzun dönemde in-stent restenoz (ISR), stent trombozu ve uzamış çiftli antiplatelet tedavi (DAPT) gereksinimi gibi sorunlar devam etmektedir. Bu bağlamda, kalıcı bir intravasküler implant bırakmadan lokal antiproliferatif ilaç iletimini mümkün kılan ilaç kaplı balonlar (drug-coated balloons, DCB), alternatif bir revaskülarizasyon stratejisi olarak geliştirilmiştir.

DCB'ler, başta paklitaksel ve son yıllarda sirolimus olmak üzere antiproliferatif ajanları balon şişirilmesi sırasında doğrudan damar duvarına aktararak neointimal hiperplaziyi baskılamayı hedeflemektedirler. Bu yaklaşım, “leave nothing behind” felsefesi doğrultusunda vasküler iyileşmeyi desteklerken metal iskeleyle bağlı geç komplikasyonları ve uzun süreli DAPT ihtiyacını azaltma potansiyeli sunmaktadır. Klinik kanıtlar, DCB'lerin özellikle ISR tedavisinde düz balon anjiyoplastiye üstün, DES ile ise karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir. On yıla varan uzun dönem takip verileri, uygun hasta ve lezyon seçimi yapıldığında DCB yaklaşımının sürdürülebilir klinik sonuçlar sağlayabildiğini ortaya koymuştur.

ISR dışında, DCB'lerin küçük damar hastalığı, bifurkasyon lezyonları, uzun difüz lezyonlar ve yüksek kanama riski taşıyan hasta gruplarında potansiyel kullanım alanları giderek genişlemektedir. Bununla birlikte, özellikle büyük damar de novo lezyonları ve kompleks anatomilerde etkinlik ve güvenliğin net olarak tanımlanabilmesi için daha büyük, randomize ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Bu bölümde, DCB teknolojinin mekanizmalarını, mevcut klinik kanıtları ve gelecekteki olası uygulama alanlarını ele almaktayız.

1 Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kardiyoloji Anabilimdalı, gokhancabri@gmail.com, ORCID: 0009-0008-1120-4216

1. Genel Bilgiler

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde katetere dayalı revaskülarizasyon yaklaşımları, 1970'lerin sonlarında balon anjiyoplastinin (plain old balloon angioplasty, POBA) klinik uygulamaya girmesinden bu yana önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Ancak, POBA'nın ani tıkanma ve erken restenoz gibi doğal sınırlamaları ve çıplak metal stentlerin (bare-metal stent, BMS) yüksek in-stent restenoz (ISR) oranları, ilaç salınımlı stentlerin (drug-eluting stent, DES) geliştirilmesine yol açmıştır [1, 2].

DES'lerin neointimal hiperplaziyi baskılayarak restenozu azaltmadaki yüksek etkinliğine rağmen, DES kullanımında dahi orta ve uzun dönemde ISR ve stent trombozu gibi stent başarısızlıkları hala görülmektedir. Mevcut veriler, ABD'de gerçekleştirilen perkütan koroner girişim (PKG) işlemlerinin %10'undan fazlasının ISR tedavisini içerdiğini göstermektedir [3, 4]. Bu klinik yük, kalıcı metal iskele bırakmadan damar açıklığını sürdürülebilmesini hedefleyen alternatif revaskülarizasyon stratejilerine ilgiyi artırmıştır.

Bu terapötik ihtiyaca yanıt olarak, ilaç kaplı balonlar (drug-coated balloon, DCB) geliştirilmiştir. DCB'ler, PKG sırasında antiproliferatif ajanları (çoğunlukla paklitaksel veya sirolimus) damar duvarına lokal olarak aktarımını sağlayan özel koroner cihazlardır [5]. DCB'lerin temel ilkesi, kalıcı bir metal protez bırakmadan yeterli lümen kazanımı ve vasküler iyileşmenin desteklenmesi, metal iskeleye bağlı trombotik risklerin ve uzatılmış çiftli antiplatelet tedavi (dual antiplatelet therapy, DAPT) gereksinimlerini en aza indiren "leave nothing behind" stratejisini sunmaktır [5].

DCB'lerin kullanımına ilişkin en güçlü kanıtlar, PKG'nin en sık ve klinik açıdan sorunlu tablolarından biri olan ISR tedavisi alanında toplanmıştır [6]. Yapılan çalışmalar, DCB'lerin standart balon anjiyoplastiye kıyasla ISR tedavisinde üstün olduğunu ve geç lümen kaybını ve hedef lezyon revaskülarizasyonu (target lesion revascularization, TLR) ihtiyacını azalttığını göstermektedir [6]. Ayrıca, DCB ile müdale edilen ISR olgularında, on yıla varan uzun dönem izlem verilerinde dahi, DES implantasyonu ile karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olabileceği bildirilmiştir [7].

ISR'nin ötesinde, DCB'ler de novo lezyonlar, küçük damar hastalığı, bifurkasyon lezyonları ve uzun difüz lezyonlar gibi teknik olarak zorlu anatomilerin yönetiminde tamamlayıcı bir seçenek olarak değerlendirilmektedir [5]. Bifurkasyon lezyonları, PKG sırasında teknik zorluklar ortaya çıkartmaktadır. Bu bağlamda DCB'lerin, özellikle provizyonel stentleme stratejisinde sırasında risk altındaki yan dalın (side

branch, SB) tedavisinde düz balon anjiyoplastiye (balloon angioplasty, BA) kıyasla hedef damar miyokard enfarktüsü (MI) riskini azaltabildiği gösteren çalışmalar mevcuttur [8]. Ayrıca, DCB'ler, kalıcı metal iskele bırakmaması ve DAPT süresinin kısaltılabilmesi olasılığı nedeniyle, yüksek kanama riski taşıyan hastalarda DCB yaklaşımı teorik ve pratik avantajlar sunabilir [9].

Bununla birlikte, DCB'lerin ISR dışındaki geniş endikasyon alanlarında etkinlik ve güvenliğinin net biçimde tanımlanabilmesi için; standardize yöntemlere sahip, daha büyük örneklemli ve uzun süreli takip içeren ilave randomize klinik çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Bu bölüm, DCB'lerin KAH tedavisindeki gelişimini ve etki mekanizmalarını ele almakta; özellikle ISR yönetimindeki kanıta dayalı rolünü merkeze alarak, mevcut literatür ışığında gelecekteki potansiyel uygulamaları ve mevcut zorlukları tartışmayı amaçlamaktadır.

2. Tanım ve Temel Prensipler

DCB'ler, PKG sırasında antiproliferatif ajanların lokal olarak damar duvarına iletilmesini sağlamak üzere geliştirilmiş özel koroner cihazlardır. Bu cihazlar, kalıcı bir intravasküler implant bırakmadan, düz kas proliferasyonunu baskılayarak restenoz gelişimini önlemeyi amaçlamaktadır [10].

2.1 Yapı ve Bileşenler

DCB'ler, genellikle yarı uyumlu poliüretan veya naylon balonlardan oluşur ve bu balonların yüzeyi antiproliferatif ilaçlarla kaplanmıştır. Söz konusu ilaçlar çoğunlukla biyouyumlu ve lipofilik polimer bir matriks içerisinde taşınarak balon yüzeyine bağlanır ve balonun şişirilmesi sırasında damar duvarına transfer edilir [11].

DCB teknolojisinin temel bileşenleri şunlardır:

2.1.1 Balon Kateteri:

Balon kateteri: ilaç kaplı balon sisteminde antiproliferatif ilacın taşınması ve hedef lezyona ulaştırılmasını sağlayan, sistemin iskeletini oluşturan temel bileşendir.

2.1.2 Aktif Antiproliferatif Ajan:

İlk kullanılan aktif farmakolojik ajan paklitakseldir. Paklitaksel, hidrofobik ve lipofilik özellikleri sayesinde balon şişirilmesini takiben dokuya etkin şekilde penetre olur ve damar duvarına yüksek ilaç tutulmasını sağlar [12]. Paklitaksel etki mekanizması, mikrotübüllere geri dönüşümsüz olarak

bağlanmasıyla, mitoz sırasında hücre proliferasyonunun inhibisyonudur [13].

Son yıllarda sirolimus (rapamisin), birolimus ve everolimus gibi alternatif antiproliferatif ajanların kullanımı da gündeme gelmiştir. Sirolimus, güçlü antiproliferatif ve immünoşüpresan özelliklere sahip olup, memeli rapamisin hedefi (mammalian target of rapamycin, mTOR) yolaklarını geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bu etki, hücre döngüsünün G1/S geçişinde ilerlemenin durmasına yol açarak neointimal proliferasyonu baskılar [14].

2.1.3. Taşıyıcı ve Yardımcı Maddeler (Eksipiyenler):

Aktif farmakolojik ajan ve ek yardımcı maddeleri içeren polimer matris, ilacın çözünürlüğünü artırarak damar duvarına etkin transferini kolaylaştırır ve ilacın hızla eliminasyonunu (wash-off) azaltır [10]. Klinik etkinliği kanıtlanmış taşıyıcı maddeler arasında, düşük osmolaliteli bir kontrast ajanı olan iopromid ile endojen bir metabolit olan üre yer almaktadır [5].

2.2 Temel Prensip ve Etki Mekanizması

DCB'lerin temel yaklaşımı, kalıcı bir metal iskele bırakmaksızın damar açıklığını korunmasını hedefleyen ve literatürde “leave nothing behind” olarak tanımlanan stratejiye dayanmaktadır. Bu strateji, kalıcı metal protezlerin varlığına bağlı olarak uzun süreli kullanılan DAPT süresini kısaltmayı, trombotik riskleri ve artan kanama riskini en aza indirmeyi amaçlamaktadır [5].

DCB'lerin etki mekanizması, balonun hedef lezyon bölgesinde şişirilmesiyle başlar, bu süreçte balon yüzeyindeki ilaç kaplaması doğrudan damar duvarına transfer edilmektedir. İlaç iletimi hem uygulanan basınca hem de balonun şişirilme süresine bağlıdır. Bu nedenle, ilaç transferini optimize etmek amacıyla balonun nominal basınçta en az 60 saniye süreyle şişirilmesi önerilmektedir [5].

Optimal koşullarda bile, balonda bulunan ilacın yalnızca yaklaşık %15'i damar duvarına iletilir. Ancak bu lokal yüksek doz maruziyet, arter düz kas proliferasyonunu engelleyen uzun süreli bir antiproliferatif etki yaratmak için yeterlidir [10].

DCB'ler tarafından sağlanan lokal ilaç iletimi, sistemik uygulama ile elde edilecek düzeylerin yüzlerce kat üzerinde ilaç konsantrasyonlarının damar duvarında oluşmasına olanak tanımaktadır. Bu lokalize antiproliferatif etki, düz kas hücrelerinin aşırı proliferasyonunu baskılayarak neointimal

hiperplazinin gelişimini önleyerek vasküler açıklığın korunmasını sağlar [15].

DCB'lerin davranışı içerdikleri ilaca göre değişebilir. Örneğin paklitaksel, hızlı ve yoğun doku penetrasyonu ile kısa temas süresinde etkinlik sağlarken; sirolimus bazlı balonlar daha kontrollü hücre döngüsü inhibisyonu ve potansiyel olarak daha fizyolojik iyileşme profili sunmayı hedeflemektedir [16].

3. İlaç kaplı Balonun Teknolojisinin Evrimi Ve Tarihsel Gelişimi

KAH'nın tedavisinde kullanılan kateter temelli girişimler, 1929 yılında Alman hekim Werner Forssman'ın kendi üzerinde gerçekleştirdiği sağ kalp kateterizasyonunu ile başlayan uzun soluklu bir gelişim sürecidir [17]. Bu alandaki temel adımlar, 1963 yılında Dr. Charles Dotter'ın daralmış sağ iliak artere uyguladığı translüminal anjiyoplasti olup, oklüzif arteriyel hastalıkların kateter aracılığıyla tedavisinin temelini oluşturmuştur [1].

Kardiyovasküler alanda en başarılı terapötik müdahaleler arasında yer alan girişimsel teknikler, Dr. Andreas Grüntzig'in 1974 yılında aterosklerotik plağı damar duvarına komprese ederek lümen açıklığını arttırmayı amaçlayan "Grüntzig balon kateter prensibini" tanımlaması ve 1977'de insanlar üzerinde ilk koroner balon dilatasyonunu gerçekleştirmesiyle bir ivme kazanmıştır [1].

Bununla birlikte, saf balon anjiyoplastiye dayanan yaklaşımın (POBA) ani lümen tıkanması ve erken restenoz gibi sınırlamaları nedeniyle, 1964'te Dotter tarafından tanımlanan endovasküler "splint" konseptinin hızla gelişmesine zemin hazırlamıştır [18]. Bu doğrultuda 1986 yılında ilk koroner stent Dr. Jacques Puel tarafından implante edilmiş ve BMS balon anjiyoplastinin kısıtlılıklarını aşmak amacıyla klinik kullanıma girmiştir [19]. Ancak, BMS uygulamalarında gözlemlenen yüksek ISR oranları, neointimal proliferasyonu baskılayan ajanların damar duvarına lokal olarak iletilmesini sağlayan DES geliştirilmesine yol açmıştır [20].

DES'lerin neointimal hiperplaziyi baskılayarak restenoz oranlarını anlamlı ölçüde azaltmasına karşın, ikinci nesil DES'lerde bile stent trombozu, neointimal hiperplazi ya da neoateroskleroz gibi mekanizmalarla ilişkili ISR başta olmak üzere orta ve uzun vadeli stent başarısızlıkları devam etmiştir [21]. ABD'deki güncel veriler PKG prosedürlerinin %10'undan fazlasının halen bir ISR tedavisini içermesi, kalıcı bir metal iskele bırakmadan damar açıklığını sürdürebilecek yeni revaskülarizasyon yöntemlerine olan ilgiyi artırmıştır [3].

DCB teknolojisinin temelleri, 1990'lı yılların sonlarında Almanya'nın Tübingen kentinde yürütülen deneysel çalışmalarla atılmıştır [12]. Bu araştırmalarda, paklitakselin arter duvarı üzerindeki etkileri incelenmiş ve ilaca maruziyetin neointimal oluşumu doz bağımlı bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir [22]. Paralel olarak, Dr. Ulrich Speck ve Dr. Bruno Scheller, düşük osmolaliteli kontrast maddelerinin paklitaksel için taşıyıcı görevi görerek ilacın damar duvarına transferini kolaylaştırdığını kanıtlamıştır [23]. Bu öncü deneysel ve translasyonel çalışmalar, kalıcı bir intravasküler implant bırakmaksızın antiproliferatif ajanların lokal olarak iletilmesini temel alan DCB teknolojisinin geliştirilmesine ve klinik uygulamaya taşınmasına zemin hazırlamıştır [24].

DCB'lerin ilk geliştirilen ve onaylanan versiyonları, hidrofobik ve lipofilik özellikleri sayesinde kısa şişirme sürelerinden sonra bile dokuda tutulabilen bir ajan olan paklitakseli kullanmıştır [25]. Takip eden dönemde, sirolimus, birolimus ve everolimus gibi alternatif antiproliferatif ajanları içeren yeni balon teknolojileri geliştirilmiştir [26, 27]. İlacın damar duvarına transferini arttırmak ve hızlı eliminasyonu (wash-off) azaltmak amacıyla iopromid ve üre gibi taşıyıcı maddeler ile çeşitli yardımcı maddeler (eksipiyanlar) balon tasarımının temel bileşeni haline gelmiştir [10].

DCB'lerin klinik kullanımı, başlangıçta DES'lerin baskınlığı nedeniyle yavaş olsa da, koroner alanda kullanımları son on yılda yeniden ilgi görmüştür. DCB'lerin kullanımını destekleyen en güçlü kanıtlar, en yaygın ve zorlu PKG sorunlarından biri olan ISR alanında toplanmıştır [28].

Mevcut klinik çalışmalar, DCB'lerin POBA'ya kıyasla ISR tedavisinde üstün klinik sonuçlar sağladığı, geç dönem lümen kaybı ve hedef lezyon revaskülarizasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [29]. Bu bağlamda, 2013 yılında yayımlanan *ISAR-DESIRE 3* çalışmasının 10 yıllık takip sonuçları, paklitaksel kaplı balonların ve paklitaksel salınımlı stentlerin ISR tedavisinde benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olduğunu göstermiştir [7].

İlaç kaplı balonların tarihi evrimi, kısaca, balon anjiyoplastinin sınırlamalarını aşma çabasıyla başlayıp, stentlerin restenoz sorununa verdiği yanıtın kalıcı implant bırakma zorluğunu DCB'lerin “*leave nothing behind*” felsefesiyle çözüme arayışına dönüşmesini temsil etmektedir.

4. Koroner Anatomiye Göre İlaç Kaplı Balon Kullanım Alanları

4.1 Stent İçi Restenoz (ISR)

ISR, DCB'lerin kullanımını destekleyen en güçlü ve kapsamlı klinik kanıtların bulunduğu birincil endikasyondur ve bu alanda birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir¹⁴. Mevcut epidemiyolojik veriler, Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen perkütan koroner girişimlerin %10'undan fazlasının ISR tedavisini kapsadığını göstermektedir [3, 29].

4.1.1 Çıplak Metal Stent Restenozu (BMS-ISR):

BMS-ISR'nin baskın patofizyolojik mekanizması neointimal hiperplazidir ve bu süreç DCB'lerdeki antiproliferatif ajanlara iyi yanıt vermektedir. Klinik çalışmalar, BMS-ISR tedavisinde ilaç kaplı balonların, ek bir metal stent katmanını yerleştirilmesine gerek kalmaksızın, ilaç salınımlı stentler (DES) ile karşılaştırılabilir düzeyde etkinlik sağladığını göstermiştir [30, 31].

4.1.2 İlaç Salınımlı Stent Restenozu (DES-ISR):

DES-ISR, neointimal hiperplazinin yanı sıra neoateroskleroz gibi daha heterojen doku bileşenleriyle karakterize olduğundan, klinik olarak daha karmaşık bir tablo sergilemektedir. ISAR-DESIRE 3 randomize çalışmasının 10 yıllık sonuçları, DCB anjiyoplasti ve paklitaksel salınımlı stent implantasyonunun DES-ISR tedavisinde birincil ve majör ikincil sonlanım noktaları açısından anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir [7, 32].

Her iki tedavi stratejisinde, düz balon anjiyoplastiye kıyasla TLR oranlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ancak, nüks eden veya çok katmanlı stentlerin bulunduğu zorlu anatomik senaryolarda, ilave metal implantasyon yapılması riskini arttırabileceğinden DCB tercih edilen bir seçenek olmaya devam etmektedir [7].

Genel olarak DCB'ların. ISR tedavisinde olan etkinliği; POBA'ya kıyasla üstün klinik sonuçlar sağladığı ve geç dönem lümen kaybını ve TLR gereksinimini önemli ölçüde azaltması olarak özetlenebilir [33].

4.2 Bifurkasyon Lezyonları

Koroner bifurkasyon lezyonları, PKG prosedürlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur ve teknik açıdan zorlayıcı bir klinik senaryodur [34]. Bifurkasyon lezyonlarının tedavisinde güncel ve tercih edilen yaklaşım, ana dalın geçici stentlenmesi sonrasında, yalnızca klinik veya anjiyografik olarak risk altına giren yan dalın tedavi edilmesidir. Konvansiyonel balon anjiyoplasti, yan dalda diseksiyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonlara

yol açabilir ve bu durum ikinci bir stent implantasyonunu zorunlu hale gerektirebilir [35].

DCB kullanımı, geçici stentleme stratejisi sırasında risk altındaki yan dalların tedavisinde, düz balon anjiyoplastiye kıyasla MI riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Risk Oranı [RR] = 0.56) [8].

Yapılan meta-analizlerde, DCB uygulanmasının yan dal geç lümen kaybını, TLR'yi, Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olayları (major adverse cardiovascular events, MACE) ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından balon anjiyoplastiye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Ayriyeten DCB'ler, yan dal açıklığının korunmasında düz balona göre daha iyi sonuçlar gösterebilmektedir [8, 36].

4.3 De Novo Koroner Lezyonlar

DCB'ler, kalıcı bir metal iskeleden kaçınan “leave nothing behind “ stratejisi nedeniyle *de novo* (yeni oluşmuş) lezyonların tedavisinde de ilgi görmektedir.

4.3.1 Küçük Damar Hastalığı (Referans Damar Çapı < 3.0 mm)

Küçük çaplı koroner damarlar, stent implantasyonu sonrasında daha yüksek ISR oranları ile ilişkili olduğundan, DCB'ler bu alanda umut vaat etmektedir [37].

Birçok randomize klinik çalışma (BASKET-SMALL 2, PICCOLETO II ve RESTORE SVD), DCB'lerin, *de novo* küçük damar lezyonlarının tedavisinde DES'e karşı klinik ve anjiyografik sonuçlar açısından non-inferior sonuçlar gösterdiğini ortaya koymuştur [38-40].

BELLO çalışması gibi bazı veriler, DCB uygulamasının geç lümen kaybını azaltma açısından paklitaksel salınımlı stentlere göre daha üstün olduğunu ve uzun dönem klinik fayda sağlayabileceğini göstermiştir [41].

Başarılı DCB uygulamaları, yetersiz lezyon hazırlığı, rezidüel stenoz gibi teknik faktörlerden olumsuz etkilenebilmektedir. Bu nedenle, tutarlı ve optimal klinik sonuçların elde edilebilmesi için işlem öncesinde optimal lezyon hazırlığının kritik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır [39].

4.3.2 Büyük Damar Hastalığı (Referans Damar Çapı ≥ 3.0 mm)

Büyük çaplı koroner damarlardaki *de novo* lezyonların tedavisinde DCB kullanımına ilişkin klinik kanıtlar, küçük damar hastalığına kıyasla çok daha sınırlıdır. *DEBUT* ve *PEPCAD-NSTEMI* çalışmaları, yüksek kanama riski taşıyan NSTEMI hastalarında DCB kullanımının BMS veya DES ile benzer

klinik ve anjiyografik sonuçlar sonuçlar verdiğini göstermiştir [39,40]. Bu hasta gruplarında DCB, kalıcı metal iskele bırakmaması, daha kısa süreli DAPT potansiyeli uygulanabilmesine olanak tanır [42, 43].

Bununla birlikte, büyük damar de novo lezyonlarında DCB'lerin, güncel altın standart olarak kabul edilen DES implantasyonu ile karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenlik açısından üstünlüğünü veya eşdeğerliğini kesin biçimde ortaya koyacak, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü klinik çalışmalar halen yetersizdir.

4.4 Diffüz Uzun Lezyonlar

Uzun ve difüz koroner lezyonlar, sıklıkla uzun stent segmentleri veya üst üste binen stent implantasyonlarını gerektirmeleri nedeniyle artmış ISR riski ile ilişkilidir. Bu nedenle DCB'ler, söz konusu lezyonlarda toplam stent yükünü ve stent uzunluğunu azaltmak amacıyla tek başına strateji veya hibrid yaklaşım (DES ve DCB kombinasyonu) olarak araştırılmaktadır. Mevcut klinik veriler, hibrid yaklaşımın (DES + DCB), medyan stent uzunluğunda azalma sağlamasının yanı sıra hedef lezyon başarısızlığını ve TLR'yi azalttığı gözlemlenmiştir [44].

DCB bazı yaklaşımlar (tek başına veya hibrid), uzun lezyonlarda DES'e kıyasla benzer TLR oranları gösterirken, DCB uygulanan gruplarda stent trombozu olgularının bildirilmediği rapor edilmiştir [45].

Kavramsal açıdan DCB teknolojisi, kalıcı bir mekanik iskele yerleştirmek yerine damar duvarına doğrudan farmakolojik bir etki sağlayarak iyileşmeyi destekleyen bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bu özellik, özellikle uzun segmentli, hassas veya daha önce tedavi edilmiş (ISR) damar yapılarında, kalıcı intravasküler implantların beraberinde getirebileceği yapısal kısıtlamaları ve uzun dönem riskleri azaltma potansiyeli sunmaktadır.

5. Güvenlik Ve Komplikasyonlar

DCB teknolojisi, sunduğu önemli klinik avantajlarına rağmen, klinik uygulamalarında dikkate alınması gereken güvenlik sonuçları, potansiyel komplikasyonlar ve teknolojik sınırlamalar mevcuttur. Bu nedenle DCB'lerin güvenlik profili, uygulandığı koroner anatomiye ve karşılaştırıldığı tedavi yöntemine göre değerlendirilmektedir.

5.1 Stent İçi Restenoz (ISR) Tedavisinde Güvenlik

On yıllık takip sonuçları bulunan ISAR-DESIRE 3 çalışması, ilaç salınımlı stent kaynaklı in-stent restenoz tedavisi için Paclitaxel Kaplı Balon

ile Paclitaxel Salınlı Stent arasındaki uzun vadeli güvenliği karşılaştırmıştır [7].

5.1.1 Sekonder Sonlanım Noktası: 10 yıl sonunda, kardiyak ölüm, hedef damar miyokard enfarktüsü (MI) veya hedef lezyon trombozunu içeren majör sekonder güvenlik sonlanım noktası açısından Paclitaxel Kaplı Balon (%34.0) ve Paclitaxel Salınlı Stent (%40.0) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($P=0.564$).

5.1.2 Mortalite Endişesi: Konvansiyonel analizde Paclitaxel Kaplı Balon ve Paclitaxel Salınlı Stent arasında 10 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha ayrıntılı alt grup ve duyarlılık analizleri, uzun dönem mortaliteye ilişkin bazı potansiyel güvenlik endişelerini gündeme getirmiştir.

5.1.3 Erken Mortalite Fazlalığı: İşlemden sonraki ilk 5 yıl içinde Paclitaxel Salınlı Stent uygulanan hastalarda toplam mortalite ve kardiyak mortalite oranlarında sayısal bir artış eğilimi gözlemlenmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekle birlikte, klinik açıdan dikkat çekici bulunmuştur.

5.1.4 Competing Risk Analizi: Competing eden risk regresyonunda, Paclitaxel Salınlı Stent implantasyonunun ile Paclitaxel Kaplı Balon anjiyoplastiye ile karşılaştırıldığında mortalite riski ile ilişkili olduğu ve bu riskin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (HR 1.99, 95% CI 1.18–3.34)7. Bu bulgular yoruma açık olsa da, DES-ISR için tekrar Paclitaxel Salınlı Stent implantasyonunun uzun vadeli güvenliği konusunda ek analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1.5 Genel Güvenlik: Mevcut veriler ışığında, Paclitaxel Kaplı Balon anjiyoplastinin kardiyak ölüm, hedef damar MI, hedef lezyon trombozu ve bireysel iskemik sonlanım noktaları açısından belirgin bir uzun dönem güvenlik sorunuyla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

5.2 Bifurkasyon Lezyonlarında Güvenlik

Koroner bifurkasyon lezyonlarında yan dal tedavisinde DCB ile konvansiyonel balon anjiyoplastiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, DCB'ler:

DCB'lerin Majör Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar (MACE) (RR = 0.70, $P = 0.070$), TLR (RR = 1.19, $P = 0.720$) ve tüm nedenlere bağlı mortalite (RR = 2.35, $P = 0.210$) açısından balon anjiyoplastiye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

DCB, balon anjioplasti ile karşılaştırıldığında hedef damar MI riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır (RR = 0.56, P = 0.010). Bu koruyucu etki özellikle işlemden 48 saat sonra gelişen spontan miyokard enfarktüsleri açısından daha belirgin olduğu görülmüştür [36, 46-48].

5.3 Koroner Diseksiyon

DCB uygulamalarında karşılaşılabilecek potansiyel komplikasyonlardan biri koroner diseksiyondur. Bununla birlikte, bildirilen olguların büyük çoğunluğunda DCB ile ilişkili diseksiyonların akım kısıtlayıcı nitelikte olmadığı ve konservatif tıbbi tedavi ile yönetilebildiği belirtilmiştir. Diseksiyon gelişme riski, özellikle balon–damar çapı oranının yüksek olduğu durumlarda ve nominal basıncın üzerinde balon şişirilmesi uygulandığında artış göstermektedir [49].

5.4. Paklitakselle İlişkili Geç Güvenlik Endişeleri

KAH tedavisinde DCB'lerin uzun dönem güvenlik profili genel olarak olumlu görülse de, periferik arter hastalığı tedavisinde Paclitaxel Kaplı Balon kullanımının uzun vadeli sağkalımı azalttığına dair daha önce endişeler ortaya çıkmıştır [50]. Ancak, KAH için yapılan büyük meta-analizler ve ISAR-DESIRE 3'ün 10 yıllık takibi, PCB'nin koroner alanda artmış uzun vadeli mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir [7].

6. Sınırlılıklar Ve Gelecekteki Zorluklar

DCB teknolojisinin yaygınlaşmasını sınırlayan ve gelecekteki araştırmaların odaklanması gereken başlıca zorluklar aşağıda özetlenmiştir.

6.1. Optimal Lezyon Hazırlığının Zorunluluğu

DCB anjiyoplastinin klinik başarısı, yeterli lezyon hazırlığına son derece bağlıdır. Yetersiz lezyon hazırlığı, antiproliferatif ajanın damar duvarına homojen ve etkin biçimde dağılamaz bu da tedavi etkinliğini olumsuz yönde etkiler [51].

Optimal lezyon hazırlığı, damar içi görüntüleme intravasküler ultrason (IVUS) veya optik koherens tomografi (OCT) rehberliğinde agresif predilatasyon, kesici balonların kullanılmasını, belirgin kalsifik lezyonlarda kalsiyum modifikasyonu amaçlayan tekniklerin (rotasyonel atarektomi veya intrakoronar litotripsi) uygulanmasını içerebilir [52].

6.2 Sınıf Etkisinin Olmaması

DCB'ler, kullanılan aktif farmakolojik ajanın türü (çoğunlukla paklitaksel veya sirolimus), yardımcı maddeler (eksipiyenler), ilaç formülasyonu ve ilacın damar duvarına transfer kinetiğindeki farklılıklar nedeniyle homojen bir sınıf sergilememektedir. Bu durum, belirli bir platformunda gözlenen klinik etkinlik ve güvenlik sonuçların, farklı bir aktif ajan veya alternatif bir taşıyıcı sistem kullanan başka bir cihaz için doğrudan genellenemeyeceğini düşündürmektedir [53].

6.3 Kanıt Yetersizliği ve Çalışma Kısıtlılıkları

DCB'lerin genişleyen endikasyon alanlarındaki potansiyel rolleri umut verici olmakla birlikte, bazı klinik senaryolarda etkinlik ve güvenliğin kesin olarak ortaya konabilmesi için mevcut kanıtlar halen sınırlıdır. Özellikle aşağıdaki alanlarda bilgi boşlukları dikkat çekmektedir:

6.3.1 Büyük Damar De Novo Lezyonları: DES'in altın standart kabul edildiği bu hasta grubunda, DCB'nin etkinlik ve güvenlik profillerini doğrudan DES ile doğrudan karşılaştıran, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü klinik çalışmaların eksikliği sürmektedir [43].

6.3.2 Kompleks Lezyonlar: Mevcut çalışmalar, DCB kullanımını çoğunlukla karmaşık durumlar yerine, nispeten basit bifurkasyon lezyonları ile sınırlı tutmakta, ileri derecede kalsifik, uzun segmentli veya çok kompleks lezyonlarda DCB performansına ilişkin kanıtlar yetersiz kalmaktadır. Bu durum, elde edilen sonuçların daha karmaşık vakalara genellemesini sınırlamaktadır [8].

6.3.3 Standartlaştırılmış Veri İhtiyacı: DCB'lerin daha geniş klinik kullanım alanlarında güvenlik ve etkinliğinin net biçimde doğrulanabilmesi için, standartlaştırılmış prosedürel protokollere sahip, daha büyük ölçekli ve uzun dönem takip sürelerini içeren ilave randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır [8].

DCB teknolojisinin sınırlılıklarından biri de antiproliferatif etkinin optimal düzeyde sağlanabilmesi için lezyonun önceden uygun şekilde hazırlanmasıdır. Bu durum kritik öneme sahiptir, aksi hâlde en etkili farmakolojik ajan dahi yetersiz klinik sonuçlara yol açabilir [40].

Kaynakça

1. Barton, M., et al., *Balloon Angioplasty - The Legacy of Andreas Gruntzig, M.D. (1939-1985)*. Front Cardiovasc Med, 2014. 1: p. 15.
2. Bonaa, K.H., et al., *Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2016. 375(13): p. 1242–52.
3. Adriaenssens, T., et al., *Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort)*. Circulation, 2017. 136(11): p. 1007–1021.
4. Madhavan, M.V., et al., *Long-Term Outcomes After Revascularization for Stable Ischemic Heart Disease: An Individual Patient-Level Pooled Analysis of 19 Randomized Coronary Stent Trials*. Circ Cardiovasc Interv, 2020. 13(4): p. e008565.
5. Patel, A.H., M.W. Abdelnour, and A.H. Frangieh, *Drug-Coated Balloons for Coronary Interventions: A Focused Review*. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2025. 21(4): p. 37–53.
6. Giacoppo, D., et al., *Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients*. BMJ, 2015. 351: p. h5392.
7. Giacoppo, D., et al., *Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial*. Eur Heart J, 2023. 44(15): p. 1343–1357.
8. Ozbay, M.B., et al., *Drug-Coated Balloons vs. Plain Balloon Angioplasty for Side Branch Management in Coronary Bifurcation Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Anatol J Cardiol, 2025. 29(6): p. 272–9.
9. Capodanno, D., et al., *ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: JACC Guideline Comparison*. J Am Coll Cardiol, 2018. 72(23 Pt A): p. 2915–2931.
10. Waksman, R. and R. Pakala, *Drug-eluting balloon: the comeback kid?* Circ Cardiovasc Interv, 2009. 2(4): p. 352–8.
11. Bukka, M., P.J. Rednam, and M. Sinha, *Drug-eluting balloon: design, technology and clinical aspects*. Biomed Mater, 2018. 13(3): p. 032001.
12. Axel, D.I., et al., *Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery*. Circulation, 1997. 96(2): p. 636–45.
13. Kleber, F.X., et al., *Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty*. Clin Res Cardiol, 2015. 104(3): p. 217–25.
14. Poon, M., et al., *Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration*. J Clin Invest, 1996. 98(10): p. 2277–83.

15. Oberhoff, M., et al., *Inhibition of smooth muscle cell proliferation after local drug delivery of the antimetabolic drug paclitaxel using a porous balloon catheter*. Basic Res Cardiol, 2001. **96**(3): p. 275–82.
16. Sehgal, S.N., *Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action*. Transplant Proc, 2003. **35**(3 Suppl): p. 7S–14S.
17. Meyer, J.A., *Werner Forssmann and catheterization of the heart, 1929*. Ann Thorac Surg, 1990. **49**(3): p. 497–9.
18. Giacoppo, D., J. Saucedo, and B. Scheller, *Coronary Drug-Coated Balloons for De Novo and In-Stent Restenosis Indications*. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv, 2023. **2**(3): p. 100625.
19. Puel, J., et al., *[Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1987. **80**(8): p. 1311–2.
20. Stone, G.W., et al., *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(3): p. 221–31.
21. Hildick-Smith, D., et al., *The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): A Randomized Comparison of Provisional T-Stenting Versus a Systematic 2 Stent Culotte Strategy in Large Caliber True Bifurcations*. Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(9).
22. Herdeg, C., et al., *Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(7): p. 1969–76.
23. Speck, U., et al., *Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of Paclitaxel from angiographic contrast media*. Invest Radiol, 2004. **39**(3): p. 182–6.
24. Scheller, B., et al., *Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis*. Circulation, 2004. **110**(7): p. 810–4.
25. Levin, A.D., et al., *Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(25): p. 9463–7.
26. Ali, R.M., et al., *Treatment of Coronary Drug-Eluting Stent Restenosis by a Sirolimus- or Paclitaxel-Coated Balloon*. JACC Cardiovasc Interv, 2019. **12**(6): p. 558–566.
27. Xu, K., et al., *Sirolimus-Coated Balloon in Small-Vessel Coronary Artery Disease: The BIO-RISE CHINA Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2022. **15**(12): p. 1219–1226.
28. Korjian, S., et al., *Drug-Coated Balloons in the Management of Coronary Artery Disease*. Circ Cardiovasc Interv, 2024. **17**(5): p. e013302.
29. Scheller, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2113–24.

30. Unverdorben, M., et al., *Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis*. *Circulation*, 2009. **119**(23): p. 2986–94.
31. Alfonso, F., et al., *A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent)*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(14): p. 1378–86.
32. Alfonso, F., et al., *3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(10): p. 981–991.
33. Yeh, R.W., et al., *Paclitaxel-Coated Balloon vs Uncoated Balloon for Coronary In-Stent Restenosis: The AGENT IDE Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2024. **331**(12): p. 1015–1024.
34. Hildick-Smith, D., et al., *The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN)*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(37): p. 3829–3839.
35. Chen, S.L., et al., *Impact of the complexity of bifurcation lesions treated with drug-eluting stents: the DEFINITION study (Definitions and impact of complEx biFurcation lesIons on clinical outcomes after percutaneOus coronary intervenTion using drug-eluting steNts)*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(11): p. 1266–76.
36. Kleber, F.X., et al., *Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial*. *Clin Res Cardiol*, 2016. **105**(7): p. 613–21.
37. Biondi-Zoccai, G., et al., *Percutaneous coronary intervention for small vessel coronary artery disease*. *Cardiovasc Revasc Med*, 2010. **11**(3): p. 189–98.
38. Wohrle, J., et al., *Impact of Diabetes on Outcome With Drug-Coated Balloons Versus Drug-Eluting Stents: The BASKET-SMALL 2 Trial*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021. **14**(16): p. 1789–1798.
39. Cortese, B., et al., *Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICOLETO study*. *Heart*, 2010. **96**(16): p. 1291–6.
40. Tang, Y., et al., *Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small-Vessel Disease: The RESTORE SVD China Randomized Trial*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(23): p. 2381–2392.
41. Latib, A., et al., *A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(24): p. 2473–80.

42. Scheller, B., et al., *Bare metal or drug-eluting stent versus drug-coated balloon in non-ST-elevation myocardial infarction: the randomised PEPCAD NS-TEMI trial*. EuroIntervention, 2020. **15**(17): p. 1527–1533.
43. Rissanen, T.T., et al., *Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial*. Lancet, 2019. **394**(10194): p. 230–239.
44. Gitto, M., et al., *Drug-Coated Balloon Angioplasty for De Novo Lesions on the Left Anterior Descending Artery*. Circ Cardiovasc Interv, 2023. **16**(12): p. e013232.
45. Yang, X., et al., *Long-term outcomes of drug-coated balloons in patients with diffuse coronary lesions*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 935263.
46. Jing, Q.M., et al., *A drug-eluting Balloon for the treatment of coronary bifurcation lesions in the side branch: a prospective multicenter randomized (BEYOND) clinical trial in China*. Chin Med J (Engl), 2020. **133**(8): p. 899–908.
47. Stella, P.R., et al., *A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **80**(7): p. 1138–46.
48. Lopez Minguez, J.R., et al., *A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results*. EuroIntervention, 2014. **10**(1): p. 50–7.
49. Yu, X., et al., *Treatment of large de novo coronary lesions with paclitaxel-coated balloon only: results from a Chinese institute*. Clin Res Cardiol, 2019. **108**(3): p. 234–243.
50. Katsanos, K., 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*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(24): p. e011245.
51. Kufner, S., et al., *Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(13): p. 1332–1340.
52. Yin, D., et al., *In-stent restenosis characteristics and repeat stenting underexpansion: insights from optical coherence tomography*. EuroIntervention, 2020. **16**(4): p. e335–e343.
53. Ninomiya, K., et al., *A Prospective Randomized Trial Comparing Sirolimus-Coated Balloon With Paclitaxel-Coated Balloon in De Novo Small Vessels*. JACC Cardiovasc Interv, 2023. **16**(23): p. 2884–2896.