.

HD-PCI: A Cluster Randomized Crossover Trial of Higher versus Lower Dose Heparin for Elective Percutaneous Coronary Intervention

Dr. Halil Siner, Dr. Mücahit Tiryaki

HD-PCI: A Cluster Randomized Crossover Trial of Higher versus Lower Dose Heparin for Elective Percutaneous Coronary Intervention

Dr. Halil Siner, Dr. Mücahit Tiryaki

Çalışmanın amacı
Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında periprosedürel antikoagülasyon, iskemik koruma ile kanama riski arasındaki dengenin merkezinde yer alır. Fraksiyone olmayan heparin (UFH), dünya genelinde elektif PKG'de en sık kullanılan antikoagülandır. Buna karşın optimal bolus dozu bugüne kadar büyük ölçekli randomize çalışmalarla belirlenmemiştir.

ESC ve ACC/AHA/SCAI kılavuzları elektif PKG'de 70–100 IU/kg gibi geniş bir UFH doz aralığı önermektedir (1,2). Yüksek doz kanama riskini artırabilirken düşük doz kateter veya stent trombozu gibi trombotik olay riskini artırabilir. Bu aralığın alt ve üst ucunun klinik sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir.
HD-PCI çalışması, elektif PKG uygulanan hastalarda 70 IU/kg ile 100 IU/kg intravenöz UFH bolus stratejilerini karşılaştırarak hangi dozun iskemik ve kanama olayları arasında daha iyi denge sağladığını belirlemeyi amaçlamıştır.

Metodoloji
HD-PCI; çok merkezli, randomize, kontrollü, kayıt (registry) tabanlı, açık etiketli, küme (cluster) randomize çapraz geçişli bir çalışmadır ve Kanada'daki 11 PKG merkezinde yürütülmüştür.Randomizasyon birimi hasta değil, hastanedir. Her iki strateji de standart bakım kapsamında olduğu için bireysel hasta onamından feragat edilmiştir.

Merkezlerin katılabilmesi için PKG işlem verilerini uyumlu bir ulusal/bölgesel kayıt sistemine iletmeleri ve merkezdeki tüm operatörlerin ilgili dönemde geçerli doz politikasına uymayı kabul etmeleri gerekmiştir.
Dahil edilme kriterleri:

- ≥18 yaş
- Stabil koroner arter hastalığı nedeniyle elektif PKG uygulanması

Dışlama kriterleri:

- Planlı kronik total oklüzyon (KTO) PKG'si
- Yerel kayıt sistemleri üzerinden takibi engelleyen yerleşik olmama durumu

Randomizasyon ve çapraz geçiş: Merkezler, 17 haftalık dönemlerde ya düşük doz (70 IU/kg IV bolus) ya da yüksek doz (100 IU/kg IV bolus) UFH politikasına randomize edilmiştir. Her dönemin sonunda merkez diğer stratejiye geçmiştir. Çalışma toplam sekiz dönemden oluşmuş, randomizasyon her iki dönemlik blok öncesinde tekrarlanmıştır.

ACT politikası: İlk heparinbolusundan sonra erken aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) ölçümüne protokol gereği izin verilmemiştir. Uzun süren işlemlerde ACT ölçümü 45. dakikadan (sonradan 30. dakikaya çekilmiştir) itibaren yapılabilmiştir. Ek heparin ACT rehberliğinde verilebilmiş, maksimum doz 10.000 IU ile sınırlanmıştır.

Sonlanımlar (30. gün):

- **Birincil etkinlik sonlanımı:** Tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü (Mİ) veya hedef damar revaskülarizasyonu (TVR)
- **Birincil güvenlik sonlanımı:** Majör kanama
- **Net klinik fayda:** Ölüm, Mİ, TVR veya majör kanama
- **İkincil sonlanımlar:** Ölüm veya Mİ bileşiği ve birincil sonlanımın bileşenleri

Temel Bulgular
Takip, merkezlerin bağlı olduğu kayıt sistemleri üzerinden yapılmış; bu sayede eksik sonlanım verisi düşük düzeyde tutulmuştur. Planlanan örneklem büyüklüğü yaklaşık 16.000 hastadır.
Mart 2022 ile Kasım 2024 arasında 11 merkezde toplam 11.619 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu sayı, hedeflenen örneklem büyüklüğünün %72'sine karşılık gelmektedir. Hastaların 5.778'i düşük doz (70 IU/kg), 5.841'i yüksek doz (100 IU/kg) UFH dönemlerinde tedavi edilmiştir.

Hastaların %75'i erkek, ortalama yaş 68 yıl olup geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri sıktır. İşlemlerin %85'inde radyal erişim kullanılmış, hastaların %91,1'ine ilaç salınımlı stent takılmıştır. Ortalama stent uzunluğu 24 mm, çok damar hastalığı oranı %55'tir. İntrakoroner görüntüleme olguların %20'sinden azında kullanılmıştır. Hasta ve işlem özellikleri gruplar

arasında benzerdir.

Birincil etkinlik sonlanımı (ölüm, Mİ veya TVR) 30 günlük takipte düşük doz grubunda %1,0 (55 olay), yüksek doz grubunda %1,2 (70 olay) oranında görülmüştür (OR 1,29; %95 GA 0,89–1,87; p=0,17). Sayısal olarak düşük doz lehine olan bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Birincil güvenlik sonlanımı olan major kanama her iki grupta %1,0 olarak bulunmuştur (düşük doz 59, yüksek doz 58 olay; OR 1,03; %95 GA 0,70–1,52; p=0,87). Net klinik fayda sonlanımı (ölüm, Mİ, TVR veya major kanama) düşük doz grubunda %2,0, yüksek doz grubunda %2,2 oranında izlenmiştir (OR 1,16; %95 GA 0,87–1,54; p=0,30). İkincil sonlanımların hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
Post-hoc keşif analizinde ACT değerinin olguların yalnızca %39,6'sında kaydedildiği görülmüştür. ACT <250 sn olguları 100 IU/kg grubunda daha seyrek olmakla birlikte, ACT düzeyine göre klinik sonlanım analizi sunulmamıştır.

Klinik Pratiğe Katkısı
HD-PCI, rutin elektif PKG'de farklı heparin dozlarını karşılaştıran en büyük randomize çalışmadır. Çalışma, 100 IU/kg UFH stratejisinin 70 IU/kg'a göre iskemik olayları azaltmadığını ve kanamayı da anlamlı olarak artırmadığını göstermiştir. Kayıt tabanlı küme çapraz geçişli tasarım, bireysel onam gerektirmeden 11.000'den fazla “gerçek dünya” hastasının düşük maliyetle randomize edilmesine olanak sağlamıştır. Bu pragmatik yaklaşım, günlük pratikte yerleşik ancak kanıtı zayıf uygulamaların test edilmesi için de örnek bir model sunmaktadır.

Bu alandaki önceki en büyük randomize veri FUTURA/OASIS-8 çalışmasından gelmektedir. Fondaparinuks ile tedavi edilen yüksek riskli NSTE-AKS hastalarında 50 IU/kg düşük doz UFH, ACT rehberli 85 IU/kg standart doza göre periprosedürel kanamayı azaltmamıştır. Ölüm, Mİ veya TVR ise düşük dozda sayısal olarak daha sık görülmüştür (%4,5'e karşı %2,9; p=0,06) (3). Hasta popülasyonu ve doz aralığı farklı olduğundan HD-PCI, stabil hastalarda bu boşluğu dolduran özgün bir veri sunmaktadır.

Sonuçlar yorumlanırken bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır:

- **Güç yetersizliği:** Gözlenen olay hızı beklenenin yalnızca yaklaşık %17'si düzeyinde kalmış, hasta alımı da hedefin %72'sinde tamamlanmıştır. Üstünlüğün gösterilememesi, iki stratejinin eşdeğer olduğunu veya birinin diğerinden aşağı kalmadığını kanıtlamaz. Güven aralıkları henüz klinik olarak anlamlı bir farkı dışlayacak kadar dar değildir.
- **Uygulanan doz belirsizliği:** Toplam heparin dozu kaydedilmemiş, ACT olguların yalnızca %39,6'sında ölçülmüştür. Bu nedenle verilen dozun yeterliliği ve ACT düzeyi ile sonlanımlar arasındaki ilişki değerlendirilememektedir.
- **Sonlanım zamanlaması:** UFH kısa yarı ömürlü ve periprosedürel bir ilaçtır. 30 günlük sonlanımlar ikili antiagregan tedavi ve uyum gibi faktörlerden etkilenebilir. Kateter/stent trombozu ve giriş yeri kanaması gibi periprosedürel olayların ayrıca raporlanması önemlidir.
- **Genellenebilirlik:** Çalışma yalnızca kronik koroner sendromlu hastaları kapsamaktadır. Bulguların akut koroner sendrom, özellikle trombotik yükün yüksek olduğu STEMİ hastalarına uygulanabilirliği belirsizdir. Radyal erişim oranı %85 olup femoral erişimin daha sık kullanıldığı merkezlerde kanama-iskemi dengesi farklı olabilir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanımı planlanan hastalarda başlangıç dozu ayrıca değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak HD-PCI, elektif PKG'de 70 IU/kg UFH bolusunun ve gerektiğinde ACT rehberli ek dozun makul bir strateji olduğunu düşündürmektedir. Uzun süren işlemlerde, obez hastalarda ve doz yeterliliğinin belirsiz olduğu durumlarda düşük doz tercih edildiğinde titiz ACT takibi önerilir.

Ana kaynak: Ryan N. HD-PCI trial – A clusterrandomisedtrial of higher versus lower dose Heparin for PCI. PCRonline. November 2, 2026. https://www.pcronline.com/News/Congress-coverages/TCT/2026/HD-PCI-Higher-vs-lower-dose-heparin-for-PCI

Kaynaklar

- Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 Jan 18;145(3):e4–17. doi:10.1161/CIR.0000000000001039 PubMed PMID: 34882436.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019 Jan 7;40(2):87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
- FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated Heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome streated with fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA. 2010;304(12):1339–1349. doi:10.1001/jama.2010.1320