

# Iopromid-paclitaxelové balonkové katétry v koronárních intervencích

**Leoš Pleva**

Kardiovaskulární oddělení, Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava  
Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Lékové, drug-eluting balonkové katétry umožňují lokální aplikaci účinné antiproliferativní látky, která omezuje neointimální hyperplazii v cévní stěně. Vzhledem ke snadné vazbě na povrch balonkového katétru a rychlému průniku do tkání bývá jako účinná látka využíván především paclitaxel. Rozhodující roli hraje způsob vazby paclitaxelu na povrch balonkového katétru. Nejčastěji je používán iopromid, který zvyšuje rozpustnost paclitaxelu a jeho permeabilitu. Iopromid-paclitaxelové balonkové katétry prokázaly svoji efektivitu v léčbě in-stent restenóz především v holých kovových stentech. Další oblastí využití by mohla být léčba stenóz malých koronárních tepen.

**Klíčová slova:** iopromid-paclitaxelový lékový balonkový katétr, in-stent restenóza, de novo léze.

## Iopromide-paclitaxel balloon catheters in coronary interventions

Drug-eluting balloon catheters allow local delivery into the vessel wall of an effective antiproliferative agent which reduces neointimal hyperplasia. Given its capacity to easily bind to the surface of the balloon catheter and rapidly penetrate into tissues, paclitaxel is mainly used as the active substance. The method of paclitaxel binding to the surface of the balloon catheter plays a crucial role. Iopromide is most commonly used as a carrier which increases the solubility of paclitaxel and its penetration into tissues. Iopromide-paclitaxel balloon catheters have been shown to be effective in the treatment of in-stent restenosis, particularly in bare metal stents. Another area of application could be the treatment of small coronary artery stenoses.

**Key words:** iopromide-coated paclitaxel-eluting balloon catheter, in-stent restenosis, de-novo lesion.

## Úvod

Současný koncept léčby koronárních lézí je založen na implantaci lékových, drug-eluting stentů (DES), kdy lokálně uvolňované léčivo omezuje neointimální hyperplazii a riziko vzniku in-stent restenóz. Alternativu, která umožňuje lokální aplikaci antiproliferativních látek za situace, kdy se implantaci metalické vrstvy stentu chceme spíše vyhnout, představují lékové, drug-eluting balonkové katétry (DEB). Jedná se o semikompliantní balonkové katétry pokryté účinnou látkou, která se po jejich insuflaci rychle uvolní do cévní stěny.

## Lékové balonkové katétry s paclitaxelem

V klinické praxi bývá jako účinná antiproliferativní látka u lékových balonkových katétrů využíván paclitaxel, hovoříme o paclitaxel-eluting balonkových katétrech (PEB). Paclitaxel je vysoce lipofilní a rychle proniká do tkání, kde se ireverzibilně váže na mikrotubuly v buňkách cévní stěny. Tato ireverzibilní vazba má již po krátké aplikaci dlouhodobý antiproliferativní účinek. Optimální koncentrace paclitaxelu na povrchu balonkového katétru se ustálila na 3 µg/mm<sup>2</sup> (1).

Hlavním faktorem ovlivňujícím účinnost paclitaxelových balonkových katétrů

je způsob vazby paclitaxelu na jeho povrch. Paclitaxel může být přímo nanesen na zdrsňelý povrch balonku nebo vázán pomocí nosiče, který ovlivňuje jeho farmakokinetiku.

V původním konceptu Schellera a spol. je paclitaxel vázán pomocí iopromidu, hydrofilní kontrastní látky, která zvyšuje jeho rozpustost a schopnost penetrace do cévní stěny (Paccocath™) (1). Tento způsob aplikace (iopromide-coating) je v modifikované formě využíván u balonkových katétrů SeQuent Please Neo (B. Braun, Melsulgen, Německo). V preklinických studiích vykazovaly iopromid-paclitaxelové balonkové katétry významně lepší

**Tab. 1.** Paclitaxel-eluting balonkové katétry

| Balonkový katétr    | Výrobce           | Účinná látka                 | Dávka                  | Excipient                            |
|---------------------|-------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| SeQuent® Please Neo | B. Braun          | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | iopromid                             |
| DIOR® II            | Eurocor           | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | shellac                              |
| Biostream™          | Biosensors        | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | shellac                              |
| Agent®              | Boston Scientific | paclitaxel                   | 2 µg/mm <sup>2</sup>   | acetyl-tributyl-citrát               |
| Essential®          | iVascular         | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | bioestery                            |
| IN-PACT Falcon™     | Medtronic         | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | urea                                 |
| Pantera Lux®        | Biotronik         | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | butyryl-tri-hexyl citrát (BTHC)      |
| Elutax®             | Aachen Resonance  | paclitaxel                   | 2 µg/mm <sup>2</sup>   | dextran                              |
| Danubio®            | Minvasys          | paclitaxel                   | 2,5 µg/mm <sup>2</sup> | butyryl-tri-hexyl citrát             |
| RESTORE® DEB        | Cardionovum       | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | shellac-ammonium                     |
| Protégé             | Blue Medical      | paclitaxel                   | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | hydrofilní coating; seal-wing sklady |
| AngioSculpt®X       | Spectranetics     | scoring-balonek + paclitaxel | 3 µg/mm <sup>2</sup>   | kyselina nordihydroguaiaretová       |

angiografické výsledky než PEB bez povrchové úpravy (2). Iopromid-paclitaxelové balonkové katétry představují jakýsi „zlatý standard“ mezi lékovými balonky, o čemž svědčí i nedávno dosažená hranice 1 milionu použitých SeQuent Please balonkových katétrů.

## Indikace lékových balonkových katétrů

Lékové balonkové katétry dle Evropské kardiologické společnosti (doporučení IA) jsou schváleny k léčbě in-stent restenóz (ISR), jak v holých kovových, bare-metal, tak i v lékových, drug-eluting stentech (BMS – i DES-ISR) (3).

U de novo lézí jsou lékové balonkové katétry využívány k ošetření postižení malých koronárních tepen (≤ 2,5 mm) a další oblastí zájmu je léčba bifurkačních, kalcifikovaných či trombotických lézí.

## Praktická doporučení k použití lékových balonkových katétrů

Dle konsenzu Německé pracovní skupiny slouží lékové balonkové katétry pouze jako prostředek k lokální aplikaci antiproliferativní látky po optimální přípravě léze.

K predilataci se doporučuje non-compliantní nebo semi-compliantní balonkový katétr s průměrem o 0,5 mm menším než referenční diametr cévy, aby se předešlo možnému sklouznutí balonku. Pokud je u in-stent restenózy patrná inkompletní expanze stentu, je nutná jeho dostatečná postdilatace pomocí většího balonkového katétru. Výhodu přináší i použití cutting nebo scoring balonkových katétrů. Po dosažení optimálních angiografických výsledků (absence významné disekce [třída > A–B], průtok

TIMI 3 nebo reziduální stenóza < 30 %) následuje vlastní insuflace lékového balonkového katétru. Jeho velikost je třeba zvolit tak, aby poměr velikosti balonku a cévy odpovídal 0,8–1 : 1. Délka balonku by lézi měla oboustranně přesahovat o 2 až 3 mm. Lékový balonek je insuflován minimálně po dobu 30–60 s na nominální tlak, aby se předešlo případné okrajové disekci. Následná duální antiagregační terapie je doporučována na dobu 6 měsíců (4).

## Léčba in-stent restenóz

Současná léčba in-stent restenóz je založena na lokální aplikaci účinné antiproliferativní látky, ať už pomocí lékového stentu, nebo lékového balonkového katétru. Mezi výhody použití paclitaxelových balonkových katétrů patří: zábrana implantace další metalické vrstvy stentu do cévní stěny; homogenní distribuce účinné antiproliferativní látky s rychlým dosažením efektivní koncentrace; absence polymeru snižující chronickou zánětlivou odpověď; rychlejší neoendotelializace a snížení rizika okluze bočních větví další vrstvou strutů stentu.

Základy léčby in-stent restenóz pomocí lékových balonkových katétrů položily studie Paccocath I + II a PEPCAD II, ve kterých byly iopromid-paclitaxelové balonkové katétry srovnávány v léčbě BMS-ISR s prostou balonkovou dilatací (POBA) nebo s implantací paclitaxelového stentu (PES).

Ve studiích Paccocath I a II bylo dosaženo významně lepších angiografických a klinických výsledků (snížení výskytu hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod; MACE) ve srovnání s POBA (5, 6, 7). Studie PEPCAD II prokázala po 6 měsících významně lepší angio-

grafické výsledky oproti paclitaxelovým stentům a trend ke zlepšení klinických výsledků (8, 9).

V současnosti jsou iopromid-paclitaxelové balonkové katétry srovnávány především s novějšími lékovými stenty. Ve studii RIBS V měla skupina pacientů s BMS-ISR léčených everolimovými stenty (EES; s kobalt-chromovou platformou) významně lepší 9měsíční angiografické výsledky (vyšší MLD a nižší % DS) oproti iopromidovým PEB, ale nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu opakovaných binárních ISR, nutnosti opakované revaskularizace cílové tepny (TVR) nebo výskytu hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) (10). Pětileté sledování prokázalo významný rozdíl pouze v nutnosti opakované revaskularizace cílové léze (TLR), nikoliv však v TVR či MACE (11).

Naproti tomu v naší studii TIS hodnotící léčbu BMS-ISR pomocí iopromidových PEB a EES (platina-chromový stent) bylo ve skupině PEB dosaženo významně nižšího late lumen loss (LLL) po 12 měsících, v četnosti výskytu opakovaných binárních restenóz ani MACE se skupiny nelišily (12). Klinické rozdíly (MACE, TVR) nebyly významné ani po 3letém sledování (13).

Široké rozšíření lékových stentů vedlo ke snížení výskytu in-stent restenóz, nicméně léčba těch zbývajících DES-ISR je vzhledem ke komplexní příčině jejich vzniku o to obtížnější, neboť se jedná primárně o selhání nejen stentu, ale i již jednou aplikované účinné antiproliferativní látky.

Ve studii PEPCAD-DES dosáhly iopromidové PEB očekávané významně lepších angiografických (LLL a binární ISR) a klinických výsledků (MACE + trombóza stentu) ve srovnání POBA (14), a tato léčba měla dlouhodobý klinický efekt (pokles TLR, MACE) (15).

Habara et al. prokázali významně lepší angiografické (LLL a binární ISR) a klinické výsledky (TVF; selhání cílové tepny) pacientů s BMS či DES-ISR, kteří byli léčeni iopromidovými PEB oproti POBA. PEB byly účinnější v léčbě BMS než u DES-ISR (16).

Studie ISAR DESIRE III se zabývala léčbou in-stent restenóz v sirolimových stentech. Taktéž v této studii byly iopromidové PEB minimálně srovnatelně účinné jako paclitaxelové stenty a obě metody (PEB i PES) byly v angiografických parametrech (reziduální % DS) významně lepší oproti POBA (17).

Studie PEPCAD ISR China potvrdila u DES-ISR minimálně stejnou účinnost iopromido-

Tab. 2. Přehled nejdůležitějších BMS a DES-ISR studií

| Studie (rok)                                    | Pacienti | Terapie                        | Typ ISR                | Doba sledování                     | Nejdůležitější výsledky                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|----------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paccocath I and II (2008, 2012) (5, 6, 7)       | 108      | iopromid-PEB vs. POBA          | BMS                    | 6 měs. angio<br>1 a 2 roky klinika | LLL: $0,11 \pm 0,45$ mm vs. $0,81 \pm 0,79$ mm; $p < 0,001$<br>binární ISR: 6 % vs. 51 %; $p < 0,001$<br>MACE: 11 % vs. 46 %; $p = 0,001$                                                                                                                                                  |
|                                                 |          |                                |                        | 5 let klinika                      | MACE: 27,8 % vs. 59,3 %; $p = 0,009$<br>TLR: 9,3 % vs. 38,9 %; $p = 0,004$                                                                                                                                                                                                                 |
| PEPCAD II (2009, 2015) (8, 9)                   | 131      | iopromid-PEB vs. PES           | BMS                    | 6 měs. angio<br>12 měs. klinika    | LLL: $0,17 \pm 0,42$ mm vs. $0,38 \pm 0,61$ mm; $p = 0,03$<br>binární ISR: 7 % vs. 20 %; $p = 0,06$<br>MACE: 9 % vs. 22 %; $p = 0,08$                                                                                                                                                      |
|                                                 |          |                                |                        | 3 roky klinika                     | TLR: 6,2 % vs. 15,4 %; $p = 0,10$<br>MACE: 9,1 % vs. 18,5 %; $p = 0,14$                                                                                                                                                                                                                    |
| RIBS V (2014, 2016) (10, 11)                    | 189      | iopromid-PEB vs. EES (Co/Cr)   | BMS                    | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika    | MLD: $2,01 \pm 0,6$ mm vs. $2,36 \pm 0,6$ mm; $p < 0,001$ %<br>DS: $25 \pm 20$ % vs. $13 \pm 17$ %; $p < 0,001$<br>LLL: $0,14 \pm 0,5$ mm vs. $0,04 \pm 0,5$ mm; $p = 0,14$<br>binární ISR: 9,5 % vs. 4,7 %; $p = 0,22$<br>MACE: 8 % vs. 6 %; $p = 0,6$ ; TVR: 6 % vs. 2 %; $p = 0,22$     |
|                                                 |          |                                |                        | 3 roky klinika                     | TLR: 8 % vs. 2 %; $p = 0,04$<br>TVR: 9 % vs. 5 %; $p = 0,24$<br>MACE: 11 % vs. 10 %; $p = 0,64$                                                                                                                                                                                            |
| TIS (2016, 2018) (12, 13)                       | 136      | iopromid-PEB vs. EES (Pt/Cr)   | BMS                    | 12 měs. angio<br>a klinika         | LLL: $0,09 \pm 0,44$ mm vs. $0,44 \pm 0,73$ mm; $p = 0,0004$<br>binární ISR: 8,7 % vs. 19,12 %; $p = 0,078$<br>MACE: 10,29 % vs. 19,12 %; $p = 0,213$                                                                                                                                      |
|                                                 |          |                                |                        | 3 roky klinika                     | TVR: 12,9 % vs. 22,2 %; $p = 0,205$<br>MACE: 19,1 % vs. 29,4 %; $p = 0,230$                                                                                                                                                                                                                |
| PEPCAD-DES (2012, 2015) (14, 15)                | 110      | iopromid-PEB vs. POBA          | DES                    | 6 měs. angio<br>a klinika          | LLL: $0,43 \pm 0,61$ vs. $1,03 \pm 0,77$ mm; $p < 0,001$<br>binární ISR: 58,1 % vs. 17,2 %; $p < 0,001$<br>MACE + ST: 50,0 % vs. 16,7 %; $p < 0,001$                                                                                                                                       |
|                                                 |          |                                |                        | 3 roky klinika                     | TLR: 19,4 % vs. 36,8 %; $p = 0,046$<br>MACE: 20,8 % vs. 52,6 %; $p = 0,001$                                                                                                                                                                                                                |
| Habara et al. (2013) (16)                       | 208      | iopromid-PEB vs. POBA          | BMS/DES                | 6 měs. angio<br>a klinika          | LLL: $0,11 \pm 0,33$ mm vs. $0,49 \pm 0,50$ mm; $p < 0,001$<br>binární ISR: 4,3 % vs. 31,9 %; $p < 0,001$<br>TVF 6,6 % vs. 31 %; $p < 0,001$<br><u>PEB pro BMS- vs. DES-ISR:</u><br>LLL: $0,05 \pm 0,28$ mm vs. $0,18 \pm 0,38$ mm; $p = 0,03$<br>binární ISR: 1,1 % vs. 9,1 %; $p = 0,04$ |
| ISAR DESIRE III (2013) (17)                     | 402      | PES vs. iopromid-PEB vs. POBA  | SES                    | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika    | % DS: PEB vs. PES: $38 \pm 21,5$ % vs. $37,4 \pm 21,8$ %; $p_{\text{pro}} = 0,007$<br>PEB nebo PES vs. POBA ( $54,1 \pm 25$ %); $p_{\text{pro superior}} < 0,0001$ pro vše                                                                                                                 |
| PEPCAD ISR China (2014) (18, 19)                | 220      | iopromid-PEB vs. PES           | DES                    | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika    | LLL: $0,46 \pm 0,51$ vs. $0,55 \pm 0,61$ mm; $p_{\text{pro NI}} = 0,0005$<br>TLF: KV úmrtí, MI + TLR: 15,5 % vs. 17,5 %; $p = 0,69$                                                                                                                                                        |
|                                                 |          |                                |                        | 2 roky klinika                     | celk. mortalita: 0 % vs. 4,9 %; $p = 0,03$<br>MACE: 25,2 % vs. 30,4 %; $p = 0,41$                                                                                                                                                                                                          |
| RIBS IV (2015, 2018) (20, 21)                   | 309      | iopromid-PEB vs. EES           | DES                    | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika    | MLD: $1,80 \pm 0,6$ mm vs. $2,03 \pm 0,7$ mm; $p < 0,01$<br>binární ISR: 19 % vs. 11 %; $p = 0,06$<br>MACE: 18 % vs. 10 %; $p = 0,04$<br>TLR: 16 % vs. 8 %; $p = 0,035$                                                                                                                    |
|                                                 |          |                                |                        | 3 roky klinika                     | MACE: 20,1 % vs. 12,3 %; $p = 0,04$<br>TLR: 15,6 % vs. 7,1 %; $p = 0,015$                                                                                                                                                                                                                  |
| RESTORE (2018) (22)                             | 172      | iopromid-PEB vs. EES           | DES                    | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika    | LLL: $0,15 \pm 0,49$ mm vs. $0,19 \pm 0,41$ mm; $p = 0,54$<br>MLD: $1,8 \pm 0,69$ mm vs. $2,09 \pm 0,46$ mm; $p = 0,03$<br>% DS: $34 \pm 21$ % vs. $26 \pm 15$ %; $p = 0,05$<br>MACE: 7,0 % vs. 4,7 %; $p = 0,51$                                                                          |
| DARE (2018) (23)                                | 278      | iopromid-PEB vs. EES           | BMS/DES (56 % DES-ISR) | 6 měs. angio<br>12 měs. klinika    | MLD: $1,71 \pm 0,51$ mm vs. $1,74 \pm 0,61$ mm; $p_{\text{pro NI}} < 0,0001$<br>MACE: 15 % vs. 13 %; $p = 0,66$<br>TVR: 8,8 % vs. 7,1 %; $p = 0,65$                                                                                                                                        |
| SeQuent Please World Wide Registry (2012) (25)  | 1 523    | iopromid-PEB                   | BMS vs. DES            | 9 měs. klinika                     | TLR: 3,8 % vs. 9,6 %; $p < 0,001$<br>MACE: 11,3 % vs. 5,6 %; $p < 0,001$                                                                                                                                                                                                                   |
| Valentines prospective registry (2011) (26, 27) | 250      | shellac-PEB                    | BMS/DES                | 6–9 měs. klinika                   | MACE 11,1 % a TVR 8,6 %<br><u>PES- vs. SES-ISR:</u><br>MACE: 0 % vs. 23,8 %; $p = 0,002$<br>TVR: 0 % vs. 16,7 %; $p = 0,015$                                                                                                                                                               |
| Pleva et al. (2017) (24) registr                | 136      | seal-wing PEB vs. iopromid-PEB | BMS                    | 12 měs. angio<br>a klinika         | LLL: 0,30 vs. 0,02 mm; $p < 0,0001$<br>MLD: 1,68 vs. 2,13 mm; $p = 0,0006$<br>binární ISR: 28,12 % vs. 8,7 %; $p = 0,012$<br>MACE: 26,98 % vs. 10,29 %; $p = 0,003$<br>TVR: 20,63 % vs. 7,35 %; $p = 0,009$                                                                                |

| Studie (rok)                       | Pacienti | Terapie                                                                    | Typ ISR    | Doba sledování                  | Nejdůležitější výsledky                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nijhoff et al. (2016) (28) registr | 45       | urea-PEB vs. shellac-PEB                                                   | BMS/DES    | 6 měs. angio                    | LLL: $-0,03 \pm 0,43$ mm vs. $0,36 \pm 0,48$ mm; $p = 0,014$<br>FFR dist: $0,92 \pm 0,07$ vs. $0,84 \pm 0,13$ ; $p = 0,029$<br>vol%IH: $-16$ % vs. $+36$ %; $p = 0,006$ |
| Düsseldorf DCB registr (2017) (29) | 571      | BTHC-PEB vs. iopromid-PEB                                                  | BMS/DES    | hospitalizace a 2 roky klinika  | hospital. MACE: $1,6$ % vs. $1,5$ %; $p = 0,93$<br>EFS: HR: $0,65$ ; 95% CI: $0,43-0,98$ ; $p = 0,0405$                                                                 |
| RESTORE ISR China (2018) (30)      | 240      | shellac-ammonium-PEB vs. iopromid-PEB                                      | DES (98 %) | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika | LLL: $0,38 \pm 0,50$ mm vs. $0,35 \pm 0,47$ mm; $pNI = 0,02$<br>TLF: $13,3$ % vs. $12,6$ %; $p = 0,87$                                                                  |
| AGENT-ISR (2020) (31)              | 125      | acetyl-tributyl-citrát-PEB vs. iopromid-PEB                                | BMS/DES    | 6 měs. angio<br>12 měs. klinika | LLL: $0,397 \pm 0,43$ vs. $0,393 \pm 0,536$ mm; $pNI = 0,046$<br>TLR: $7,7$ % vs. $10,0$ %; $p = 0,89$<br>TLF: $12,3$ % vs. $11,7$ %; $p > 0,99$                        |
| Ali et al. (2019) (148)            | 50       | SEB (krystalický sirolimus; $4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) vs. iopromid-PEB | DES        | 6 měs. angio<br>12 měs. klinika | LLL: $0,17 \pm 0,55$ mm vs. $0,21 \pm 0,54$ mm; $p = \text{ns}$<br>MACE: $12$ % vs. $16$ %; $p = \text{ns}$                                                             |

BMS – bare-metal stent; BP – biodegradabilní polymer; BTHC – butyryl-tri-hexyl citrát; Co/Cr – kobalt-chrom; DES – drug-eluting balonkový katétr; DES – drug-eluting stent; EES – everolimus-eluting stent; EFS – přežití bez nežádoucích příhod; FFR – frakční průtoková rezerva; HR – riziko příhody; ISR – in-stent restenóza; LLL – late lumen loss; MACE – hlavní nežádoucí kardiiovaskulární příhody; MLD – minimální průměr lumen; NDGA – kyselina nordihydroguaiaretová; POBA – prostá balonková angioplastika; PEB: paclitaxel-eluting balonkový katétr; PES – paclitaxel-eluting stent; Pt/Cr – platina-chrom; ScB – scoring balonkový katétr; SES – sirolimus-eluting stent; ST – trombóza stentu; TVR/TLR – nutnost revaskularizace cílové tepny/léze; TLF – selhání cílové léze; vol%IH – objemové % intimální hyperplazie; ZES – zotarolimus-eluting stent; % DS – procento stenózy

vých PEB jako PES (18). V dalším průběhu (2 roky) se skupiny lišily v celkové mortalitě, nikoliv však v kombinovaném MACE (19).

Studie RIBS IV, která srovnávala iopromidové PEB s EES v léčbě DES-ISR, však prokázala v PEB skupině významně horší 9měsíční angiografické výsledky (MLD, % DS, binární ISR) a vyšší 12měsíční výskyt MACE, především v důsledku vyšší nutnosti opakované TLR. Tyto rozdíly v klinických výsledcích se nezměnily ani po 3 letech sledování (20, 21).

K obdobným výsledkům dospěla i studie RESTORE, která srovnávala terapii DES-ISR pomocí iopromidových PEB s EES. Zatímco v primárním end-pointu, 9měsíčním LLL, nebylo mezi skupinami dosaženo významného rozdílu, další angiografické parametry (MLD a % DS) svědčily ve prospěch EES. Výskyt 12měsíčních MACE se mezi skupinami nelišil (22).

Na rozdíl od výše uvedených studií, studie DARE nepotvrdila, že by použití iopromidových PEB v terapii BMS či DES-ISR vedlo k horším 6měsíčním angiografickým výsledkům (MLD) ve srovnání s EES. Obdobně se ani výskyt 12měsíčních MACE ani TVR v obou skupinách nelišil (23).

Jak již bylo řečeno, účinnost jednotlivých paclitaxelových balonkových katétrů není identická, je významně ovlivněna způsobem aplikace paclitaxelu na povrch balonkového katétru, nelze tedy hovořit o skupinovém efektu. V klinické praxi je schválena řada dalších lékových balonkových katétrů (tab. 1), jejichž účinnost v léčbě in-stent restenóz byla nejprve v řadě registrů a následně i randomizovaných klinických studií srovnávána s lékovými stenty nebo paclitaxelovými balonky s iopromidem.

V našem vlastním registru byly iopromid-paclitaxelové balonkové katétry v léčbě BMS-

ISR spojeny s významně lepšími angiografickými a klinickými výsledky (nižší výskyt MACE, opakovaných ISR i nutnosti TVR) ve srovnání se „seal-wing“ PEB, u kterých je iopromid nanesen na povrch balonku pod záhyby před jejich složením (24).

Přehled výsledků jednotlivých klinických studií využívajících paclitaxelové balonkové katétry v léčbě in-stent restenóz je uveden v tabulce 2.

Nicméně metaanalýza DAEDALUS, která srovnávala účinnost paclitaxelových balonkových katétrů oproti implantaci lékových stentů u pacientů s in-stent restenózami v 10 randomizovaných klinických studiích, vyzněla ve prospěch implantace dalšího lékového stentu. V 3letém sledování tato metaanalýza prokázala významně vyšší riziko nutnosti opakované revaskularizace cílové léze (TLR; 16 % vs. 12 %;  $p = 0,035$ ) v celém souboru pacientů s ISR léčených pomocí paclitaxelových balonkových katétrů. Na tomto výsledku se podílí především rozdílná nutnost TLR u pacientů s DES-ISR (20,3 % vs. 13,4 %;  $p = 0,002$ ), zatímco v podskupině pacientů s BMS-ISR se výsledky mezi použitím PEB a DES nelišily (TLR: 9,2 % vs. 10,2 %;  $p = 0,49$ ). V kombinovaném bezpečnostním end-pointu (celková mortalita, IM nebo trombóza cílové léze) byly výsledky léčby ISR pomocí PEB i DES obdobné (9 % vs. 10,9 %;  $p = 0,152$ ), a to i v jednotlivých podskupinách pacientů s BMS-ISR (8,7 % vs. 7,5 %;  $p = 0,673$ ) a DES-ISR (9,5 % vs. 13,3 %;  $p = 0,146$ ) (33).

## Lékové balonkové katétry u de novo lézí

Postižení malých koronárních tepen ( $\leq 2,75$  mm průměru) se vyskytuje téměř

u 30 % pacientů se symptomatickou anginou pectoris, zvláště u diabetiků. I přes široké rozšíření lékových stentů zůstává léčba těchto lézí ve srovnání s postižením tepen nad 3 mm nadále obtížná.

Implantovaný stent je v průběhu hojení překryt vrstvou neointimy. Objem neointimální hyperplazie je nezávislý na průměru tepny a jeho stejná absolutní hodnota představuje v případě malých tepen podstatně větší procentuální dlouhodobou ztrátu průměru lumen tepny, což je spojeno s vyšším výskytem in-stent restenóz a klinických příhod (34).

Ošetření léze jen pomocí lékových balonkových katétrů, bez nutnosti implantace stentu („leave nothing behind“) je u postižení malých tepen obzvláště atraktivní. Takto ošetřená tepna si díky absenci metalické vrstvy stentu zachovává i svou přirozenou vazomotorickou reaktivitu (34). Předpokladem je optimální příprava léze pomocí predilatace dle doporučení Německé pracovní skupiny.

I zde se potvrdil význam coatingu paclitaxelových balonkových katétrů, neboť studie Piccoletto využívající nepotahované PEB byla vzhledem k nepříznivým výsledkům předčasně ukončena (35).

Ve studii BASKET-SMALL 2 vedlo použití iopromid-paclitaxelových balonkových katétrů k srovnatelným 12měsíčním klinickým výsledkům jako implantace DES (36).

K obdobným závěrům dospěl i Megaly a spol. v metaanalýze 4 randomizovaných studií a 3 registrů s 1 800 pacienty. Tato metaanalýza prokázala, že léčba stenóz malých koronárních tepen pomocí paclitaxelových balonkových katétrů je spojena se srovná-

**Tab. 3.** Paclitaxelové balonkové katétry v léčbě stenóz malých koronárních tepen

| Studie (rok)               | Pacienti | Diametr tepny | Terapie                      | Doba sledování                  | Nejdůležitější výsledky                                                                                      |
|----------------------------|----------|---------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Piccoletto (2010) (35)     | 57       | ≤ 2,7 mm      | non-coated-PEB vs. PES       | 9 měs.                          | TLR: 32,1 % vs. 10,3 %; p = 0,15<br>MACE: 35,7 % vs. 13,8 %; p = 0,054                                       |
| Bello (2012) (39)          | 182      | < 2,8 mm      | urea-PEB vs. PES             | 6 měs.                          | binární ISR: 10 % vs. 14,6 %; p = 0,035<br>TLR: 4,4 % vs. 7,6 %; p = 0,37<br>MACE: 10 % vs. 16,3 %; p = 0,21 |
| Basket-small 2 (2018) (36) | 758      | < 3,0 mm      | iopromid-PEB vs. PES/EES     | 12 měs.                         | TLR: 3,4 % vs. 4,5 %; p = 0,448<br>MACE: 7,3 % vs. 7,5 %; p = 0,92                                           |
| Restore SVD (2018) (40)    | 230      | 2,25–2,75 mm  | shellac-ammonium PEB vs. ZES | 9 měs. angio<br>12 měs. klinika | % DS: 29,6 % vs. 24,1 %; pNI < 0,001<br>TLF: 4,4 % vs. 2,6 %; p = 0,72                                       |

MACE – hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody; TLF – selhání cílové léze; % DS – procento stenózy

telnými klinickými výsledky (TLR: p = 0,97 a MACE: p = 0,57) jako implantace DES. Oproti POBA jsou tyto klinické výsledky významně lepší (p = 0,03 a < 0,00001) (37).

Naproti tomu rutinní implantace stentu po přípravě léze iopromidovými PEB (studie PEPCAD III) se neosvědčila a byla opuštěna (38).

Přehled výsledků jednotlivých studií paclitaxelových balonkových katétrů u de novo lézí na malých tepnách je uveden v tabulce 3.

V případě bifurkačních lézí lze lékové balonkové katétry využít v případě nutnosti k ošetření zúženého ostia boční větve po implantaci stentu do hlavní tepny.

Jisté výhody oproti stentům by mohly mít lékové balonkové katétry i v terapii nestabilních lézí u akutních koronárních syndromů, které jsou spojeny lokální aktivací zánětlivých faktorů a přítomností trombů. Jejich použití by, kromě zachování správné endoteliální funkce, mohlo vést i ke snížení rizika omezení krevního průtoku v periferii infarktové tepny

(tzv. slow či no-flow fenoménu) a lokálních trombotických komplikací.

Gobić a spol. prokázali v této indikaci použitelnost a bezpečnost iopromid-paclitaxelových balonkových katétrů a jejich 6měsíční klinické výsledky byly srovnatelné s lékovými stenty (41). Nicméně místo lékových balonkových katétrů v těchto indikacích budou muset potvrdit další klinické studie.

### Sirolimus-eluting balonkové katétry

Přestože u lékových stentů byla prokázána vyšší účinnost sirolimu a jeho derivátů oproti paclitaxelu, je paclitaxel doposud preferovanou účinnou látkou k potažení (coatingu) balonkových katétrů. Oproti paclitaxelu se sirolimus a jeho deriváty reverzibilně váží na FK-506 vazebný protein 12 a blokují buněčný cyklus na úrovni přechodu fází G1 a S. K dostatečnému antiproliferativnímu efektu pak musí lokálně působit po dobu několika týdnů.

Sirolimus lze i obtížněji navázat na povrch balonkového katétru a hůře proniká do tkání (42).

V preklinických studiích byla prokázána vyšší účinnost krystalického sirolimu oproti jeho amorfní formě (43). Ve studii Aliho a spol. prokázal nový lékový balonkový katétr s krystalickým sirolimem (SEB) v koncentraci 4 mg/mm<sup>2</sup> (SeQuent SEB; B. Braun, Melsulgen, Německo) v léčbě DES-ISR srovnatelné angiografické i klinické výsledky s iopromid-paclitaxelovými balonky (tab. 2) (32).

Jedním z dalších možných řešení je aplikace nanočástic obsahujících sirolimus ve fosfolipidovém obalu na povrch balonkového katétru. Tuto metodu přípravy se 100–300 nm velkými nanočásticemi (Nanolut coating) s koncentrací sirolimu 1,27 mg/mm<sup>2</sup> využívá SEB MagicTouch (Concept Medical, Miami, USA). Je-li klinicky tolerována, je doporučena delší doba insuflace, a to až na 60 sekund (44).

### Závěr

Iopromid-paclitaxelové balonkové katétry prokázaly svou účinnost v léčbě in-stent restenóz, především v holých kovových stentech. Jejich dalším přínosem je možnost ošetření difúzně postižených malých tepen, kde ani implantace lékových stentů nemusí vést k dlouhodobě uspokojivým výsledkům.

Zda se naplní i naděje vkládané do nových sirolimových balonkových katétrů, ať již na poli obtížné léčby restenóz v lékových stentech či komplexních de novo lézí, ukáží až další klinické studie.

### LITERATURA

- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004; 110: 810–814.
- Speck U, Scheller B, Abramjuk C, et al. Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of Paclitaxel from angiographic contrast media. *Invest Radiol* 2004; 39: 182–186.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40(2): 87–165.
- Jeger RV, Eccleshall S, Ahmad WAW, et al. Drug-coated balloons for coronary artery disease third report of the international dcb consensus group. *J Am Coll Cardiol Interv* 2020; 13(12): 1391–1402. doi: 10.1016/j.jcin.2020.02.043.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 773–781.
- Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012; 5: 323–30.

- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986–2994.
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroInterv* 2015; 11: 926–34.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent in-stent restenosis. *JACC* 2014; 63: 1378–1386.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, del Blanco BG, et al. Long-term results of everolimus-eluting stents versus drug-eluting balloons in patients with bare-metal in-stent restenosis 3-year follow-up of the RIBS V Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016; 9: 1246–55.
- Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, et al. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis. The treatment of in-stent restenosis study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003316.
- Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, et al. Long-term outcomes after

treatment of bare-metal stent restenosis with paclitaxel-coated balloon catheters or everolimus-eluting stents: 3-year follow-up of the TIS clinical study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 00: 1–9.

- Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1377–1382.
- Rittger H, Waliszewski M, Brachmann J, et al. Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty Insights From the PEPCAD-DES Study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015; 8: 1695–700.
- Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J* 2013; 166: 527–533.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehili J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 381: 461–467.

18. Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014; 7: 204–211.
19. Xu B, Qian J, Ge J, et al. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: A prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2016; 87: 624–629.
20. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 23–33.
21. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cuesta J, 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): 981–991.
22. Wong YTA, Kang DY, Lee JB, et al. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial. *Am Heart J* 2018; 197: 35–42.
23. Baan J, Claessen BE, Dijk KB, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: the DARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(3): 275–283.
24. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, et al. Efficacy of a seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of bare metal stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disor* 2017; 17: 168.
25. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, et al. SeQuent Please World Wide Registry: Clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *JACC* 2012; 60: 1733–1738.
26. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, et al. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroInterv* 2011; 7: 705–710.
27. Loh JP, Pieter R, Stella PR, et al. Paclitaxel-coated balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis: subanalysis results from the Valentines I trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2014; 15: 23–28.
28. Nijhoff F, Stella PR, Troost MS, et al. Comparative assessment of the antirestenotic efficacy of two paclitaxel drug-eluting balloons with different coatings in the treatment of in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 401–411.
29. Assadi-Schmidt A, Mohring A, Liebsch E, et al. SeQuent Please vs. Pantera Lux drug coated balloon angioplasty in real life: Results from the Düsseldorf DCB registry. *Int J Cardiol* 2017; 231: 68–72.
30. Chen Y, Gao L, Qin Q, et al. Comparison of 2 different drug-coated balloons in in-stent restenosis The RESTORE ISR China Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018; 11: 2368–77.
31. Hamm CW, Dörr O, Woehrlé J, et al. A multicentre, randomised controlled clinical study of drug-coated balloons for the treatment of coronary in-stent restenosis. *EuroInterv* 2020; 16: e328–34.
32. Ali RM, Kader MAA, Ahmad WAW, et al. Treatment of coronary drug-eluting stent restenosis by a sirolimus- or paclitaxel-coated balloon. *J Am Coll Cardiol Interv* 2019; 12: 558–66.
33. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J* 2019; 0: 1–14.
34. Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, et al. Drug-coated balloon for de novo coronary artery disease. *JACC state-of-the-art review*. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1061–73.
35. Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010; 96: 1291–6.
36. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET SMALL 2): an open-label randomised noninferiority trial. *Lancet* 2018; 392: 849–56.
37. Megaly M, Rofael M, Saad M, et al. Outcomes with drug-coated balloons in small-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: E277–86.
38. Pöss, J., Jacobshagen, C., Ukena, C. et al. Hotlines and clinical trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010: FAIR-HF, CIPAMI, LIPSIA-NSTEMI, Handheld-BNP, PEPCAD III, remote ischaemic conditioning, CERTIFY, PreSCD-II, German Myocardial Infarction Registry, DiaRegis. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99, 411–417.
39. Latib A, Colombo A, Castriota F, 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: 2473–80.
40. Tang Y, Qiao S, Su X, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small-vessel disease: the RESTORE SVD China randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2381–92.
41. Gobic D, Tomulic V, Lulic D, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention: a feasibility study. *Am J Med Sci* 2017; 354: 553–60.
42. Clever YP, Cremers B, Krauss B, et al. Paclitaxel and sirolimus differentially affect growth and motility of endothelial progenitor cells and coronary artery smoothmuscle cells. *EuroInterv* 2011; 7: K32–42.
43. Clever YP, Peters D, Calisse J, et al. Novel sirolimus-coated balloon catheter in vivo evaluation in a porcine coronary model. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003543.
44. Lemos PA, Farooq V, Takimura CK, et al. Emerging technologies: polymer-free phospholipid encapsulated sirolimus nanocarriers for the controlled release of drug from a stent-plus-balloon or a stand-alone balloon catheter. *EuroInterv* 2013; 9: 148–156.