

Využití lékových balonů při koronárních intervencích z pohledu studie BASKET-SMALL 2

Tomáš Kovárník¹, Karel Kopřiva²

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze

²Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři ve svém přehledu uvádějí současné možnosti použití lékových balonů pokrytých paclitaxelem. Diskutují možnosti léčby tímto instrumentáři v terapii restenóz ve stentech i *de novo* lézí. Hlavní důraz je kladen na nově publikovanou studii BASKET-SMALL 2. Diskutována je rovněž otázka postavení DEB pokrytých sirolimem.

Klíčová slova: koronární stenózy, lékové balony, lékové stenty.

Using drug-eluting balloons in coronary interventions from the perspective of the BASKET-SMALL 2 trial

The authors present a review of the current options of using paclitaxel-coated drug-eluting balloons (DEBs). They discuss the options of treatment with this instrumentarium in managing in-stent restenosis as well as *de novo* lesions. Main emphasis is placed on the recently published BASKET-SMALL 2 trial. Also discussed is the role of sirolimus-coated DEBs.

Key words: coronary stenoses, drug-eluting balloons, drug-eluting stents.

Úvod

Koronární intervence zásadním způsobem mění prognózu nemocných s akutním koronárním syndrom (AKS) a v případě nemocných s prognosticky závažným nálezem na koronárních tepnách, jako je stenóza v proximální části *ramus interventricularis anterior*, či v případě přítomnosti významné reverzibilní ischemie myokardu i u nemocných se stabilními formami ischemické choroby srdeční (SICHS) (1). V dnešní době jsou u perkutánních koronárních intervencí (PCI) využívány prakticky výhradně tak zvané lékové stenty (DES – *drug eluting stents*), které mají na svém povrchu látku inhibující buněčnou proliferaci. Jedná se jednak o deriváty sirolimu, který inhibuje proliferaci hladkosvalových buněk a endoteliálních buněk inhibicí vstupu buněk z G1 fáze do S fáze buněčného cyklu, či paclitaxelu, který v nízkých dávkách způsobuje zastavení buněčného cyklu v G0 fázi (tj. buňky se nereplikují), nebo vede k desorganizaci mikro-

tubulů a dělicího vřeténka v průběhu M fáze (během dělení buněk). Důsledkem vlivu paclitaxelu je tak zastavení buněčné proliferace. Paclitaxel však rovněž může působit i přímo cytotoxicky.

V případě DES se již používá jen sirolimus, nebo jeho deriváty (např. everolimus, biolimus, novolimus). Důvodem jsou horší výsledky DES pokrytých paclitaxelem než sirolimem. Používání nelékových stentů (BMS – *bare metal stent*) je v současné době velmi redukováno a není výjimkou, že na některých pracovištích se již nepoužívají vůbec. Ovšem i léčba lékovými stenty má svá úskalí, jakými jsou restenóza ve stentu, neoateroskleróza ve stentu, pozdní malpozice, trombóza ve stentu, rovněž výsledky ošetření malých tepen ($\leq 2,5$ mm) má horší výsledky než u tepen většího kalibru (2, 3).

Možnou alternativou pro některé typy koronárních intervencí se používá balonů pokrytých antiproliferační látkou (DEB – *Drug Eluting Balloon*, někdy též DCB – *Drug Coated Balloon*). Tato látka

je při protražované inflaci balonu (většinou po dobu jedné minuty) přenesena do intimy ošetřené tepny (4). Výhodou DEB ve srovnání s DES je větší plocha materiálu (balon vs. vzpěry stentu), na kterou může být antiproliferační látka umístěna. Tato větší plocha umožňuje uniformní rozptýlení antiproliferační látky do cévní stěny (5). Další výhodou DEB ve srovnání s DES je fakt, že v tepně nezůstává doživotně kovový materiál a v cévní stěně tak po ošetření nedochází k tak velké zánětlivé reakci (6) a navíc může dojít k obnově funkce cévní stěny (5). Rovněž tak dochází ke zkrácení doby potřebné k obnově endoteliálního pokrytí ošetřené segmentu. Na druhou stranu DEB neposkytují ochranu proti elastického recoilu tepny (zmenšení objemu tepny po předchozím roztažení).

DEB v léčbě restenózy ve stentech

První studii, která prokázala, že DEB mají své místo v léčbě restenózy ve stentech (ISR), byla stu-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D., Tomas.Kovarnik@vfn.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(3): 162–164

die PACCOATH ISR, která prokázala, že léčba ISR pomocí lékových balonů s paclitaxelem je účinnější než pomocí prosté balonkové dilatace (7).

Česká kardiologie též přispěla zásluhou autorů Pleva L et al. (8) randomizovanou studií k hodnocení účinnosti léčby restenózy ve stentech (BMS) pomocí DEB. Autoři publikovali v roce 2016 randomizovanou studii hodnotící léčbu restenózy, buď pomocí DES (s deriváty sirolimu) nebo DEB (uvolňující paclitaxel). Při hodnocení 136 nemocných prokázali pomocí kontrolní angiografie provedené za 12 měsíců od léčby restenózy, že léčba pomocí DEB je spojena s významně menší redukcí lumen (late lumen loss) ve srovnání s léčbou druhé generace DES (ovšem nikoliv u diabetiků). Došlo též k nižšímu výskytu ischemických kardiálních příhod (10,3 % vs. 19,1 %), tento rozdíl však nebyl statisticky významný ($p = 0,21$).

Studie Plevy et al. byla zahrnuta do recentní meta-analýzy studií srovnávající účinnost DEB a DES v různých klinických situacích publikovaných v loňském roce, která zahrnula 23 studií hodnotících celkem 2 712 nemocných a prokázala, že DEB mají stejnou účinnost v léčbě restenózy jako DES (9). V léčbě restenózy v DES jsou lékové balony účinnější než prostá balonková angioplastika (10). Rovněž recentně publikovaná randomizovaná studie přinesla srovnatelné výsledky obou typů léčby (11).

DEB v léčbě nativních koronárních tepen

Výše uvedená meta-analýza autorů Liu et al. (9) prokázala, že v léčbě nativních stenóz je implantace DES spojena s nižším výskytem restenózy než dilatace pomocí DEB. Výskyt mortality se v obou skupinách nelišil (Liu viz výše).

Srovnáním léčby *de novo* stenóz v malých tepnách se zabývala studie publikovaná v loňském roce, jejíž jméno je BASKET-SMALL 2 (12). Do studie bylo zařazeno 718 nemocných s celým spektrem ICHS (akutní koronární syndrom, stabilní angina pectoris a nemá ischemie myokardu) s *de novo* lézemi v koronárních tepnách o velikosti ≥ 2 a < 3 mm. Většina pacientů (70 %) byla ošetřena pro SIHCS. Randomizovaní byli ovšem jen ti nemocní, u kterých vedla predilatace konvenčním balonem k úspěšnému efektu definovanému jako nepřítomnost reziduální stenózy větší než 30 %, nepřítomnost významné disekce a koronární průtok TIMI III. Následně byli nemocní randomizováni v poměru 1 : 1 k im-

plantaci lékového stentu druhé generace Xience (Abbott Vascular) nebo k dilataci lékovým balonem s paclitaxelem, SeQuent Please (B Braun Melsungen AG). Zpočátku autoři studie zamýšleli používat dva typy stentů, kromě stentu Xience s everolimem měl být polovině pacientů randomizovaných k implantaci DES implantován stent Taxus Element (Boston Scientific), který je pokrytý paclitaxelem. Důvodem byla možnost srovnání DES a DEB se stejnou antiproliferační látkou. Vzhledem k horším výsledkům při používání stentu Taxus byl během provádění studie tento stent stažen z trhu. Podíl pacientů v DES skupině, kterým byl implantován Taxus Element, bylo 28 %. Jednalo se o nezaslepenou studii, pacienti i lékaři byli o typu randomizace informováni. Po provedení PCI užívali nemocní duální antiagregaci po dobu čtyř týdnů ve skupině DEB, šest měsíců ve skupině DES a dvanáct měsíců u nemocných léčených pro AKS. Primárním cílem byl průkaz non-inferiority DEB vs. DES ve smyslu výskytu ischemických kardiálních příhod (MACE) během jednoho roku od výkonu. Výskyt MACE se mezi oběma skupinami nelišil (v obou skupinách byl 8 %), což potvrdilo non-inferioritu DEB v léčbě *de novo* lézí v malých tepnách ve srovnání s DES. Tohoto výsledku bylo dosaženo za podmínek pečlivé a zejména bezpečné predilatace.

Zásadní význam správné a bezpečné predilatace vyplývá ze dvou starších studií srovnávající efekt DEB při terapii *de novo* lézí v malých tepnách ve srovnání s DES. Ve studii PICCOLETO (13) vedla léčba pomocí DES s paclitaxelem (Taxus Liberté) k menšímu výskytu restenózy než léčba DEB s paclitaxelem (balon Dior, výrobce Eurocor), kde paclitaxel není vázán v matrix, ale je umístěn na zdrsňelém povrchu balonu. Naopak ve studii BELLO (14), kde byl testován DEB s paclitaxelem (In.PACT Falcon, Medtronic), s rozpuštěným paclitaxelem v matrix, kterým byla prokázána non-inferiorita pro DEB proti DES s paclitaxelem (Taxus Liberté). Ve studii BELLO byla optimální příprava lézí splněna u 95 % intervencí, ve studii PICCOLETO to bylo pouze u 25 %. Rovněž odlišná vazba paclitaxelu na povrch balonu zřejmě mohla hrát svou roli.

Ze studie BASKET-SMALL 2 rovněž vyplývá, že v případě, kdy byla dilatace pomocí DEB spojena s nedostatečným efektem, či byla komplikována vznikem disekce a tento nálezn byl řešen implantací stentů (většinou DES), dochází ke zvýšenému

výskytu MACE ve srovnání s použitím pouze DEB (15,8 % vs. 7,0 %, HR 2,11, $p = 0,23$, kdy statistická nesignifikance byla dána zřejmě malým počtem těchto pacientů – 5,1 % v DEB skupině). Výsledky byly navíc horší ve skupině nemocných léčených lékovým stentem Taxus Element, který měl sám o sobě v této studii numericky horší výsledky při srovnání se stentem Xience. Výskyt MACE v Taxus skupině byl 12,8 % ve srovnání s 5,7 % ve skupině Xience (HR 2,04, $p = 0,1$). Ovšem řešení komplikací po ošetření DEB pomocí BMS má horší výsledky než DES (15), a proto v případě nutnosti implantace stentu po dilataci pomocí DEB je doporučováno použití DES a nikoliv BMS.

Ze studie dále vyplývá možnost zkrácení podávání duální antiagregace po použití DEB na čtyři týdny, což je spojeno s redukcí rizika zejména gastrointestinálního krvácení. Nicméně v recentních doporučeních pro revaskularizaci myokardu z roku 2018 (1), tj. ještě před publikací studie BASKET-SMALL 2, je doba podávání DAPT uváděna jako šest měsíců.

V loňském roce byly dále publikovány dvě meta-analýzy studií srovnávající DEB a DES v léčbě *de novo* stenóz v malých tepnách. První analýza hodnotila sedm studií, kam bylo zařazeno celkem 1 824 pacientů (1 938 lézí). Hlavními nálezy této analýzy byl stejný výskyt jak klinických příhod, tak výskyt restenózy u DEB v porovnání s DES a lepší výsledky DEB v obou parametrech ve srovnání s prostou balonovou angioplastikou (16). Druhá meta-analýza hodnotila 23 studií, do kterých bylo zařazeno 2 712 pacientů. Rovněž tato meta-analýza prokázala stejný výskyt ischemických klinických příhod u DEB jako u DES. Lékové stenty dosahovaly lepších výsledků v morfologických kritériích, jakými jsou late lumen loss a binární restenóza v léčbě *de novo* lézí v malých tepnách. Stejná účinnost DES a DEB v léčbě restenózy ve stentech je zmíněna výše (9).

Výše uvedených příznivých výsledků v použití DEB při ošetření stenóz v malých tepnách je rovněž možno využít při terapii bifurkačních lézí. V případě přítomnosti ostiální stenózy postranní větve lze k její dilataci – před stentingem hlavní větve – využít dilataci pomocí DEB ke snížení rizika restenózy (17).

Bezpečnost DEB s paclitaxelem

Výše uvedené studie prokazují identický výskyt MACE při srovnání DEB a DES. Nicméně

jsou v literatuře publikována i data, která ukazují na možná rizika z lokálního (a možná i systémového) efektu paclitaxelu. Autoři přehledu před lety publikovali kazuistické sdělení popisující rozvoj objemného pseudoaneuryzmatu koronární tepny vzniklého po predilataci DEB s paclitaxelem s následnou implantací BMS. Příčinou byla zřejmě lokální toxická, či hypersenzitivní reakce na DEB (18).

V letošním roce byla publikována meta-analýza studií z používání lékových balonů s paclitaxelem v periferních tepnách. Do hodnocení bylo zahrnuto 28 randomizovaných studií, ve kterých bylo sledováno 4663 nemocných. Jednoroční celková mortalita byla 2,3 % jak ve skupině s paclitaxelovými balony, tak v kontrolní skupině. Překvapivě ovšem došlo ke zvýšení celkové mortality ve dvouletém období ve skupině pacientů léčených DEB s paclitaxelem (7,2 % vs. 3,8 %, HR 1,68). Autoři meta-analýzy nenašli jednoznačné vysvětlení pro toto zvýšení mortality. V diskuzi je odkazováno na vyšší mortalitu při používání stentů s paclitaxelem ve srovnání s nelékovými stenty (19), která je dáвана do souvislosti s nalezenými známkami vyšší zánětlivé reakce v cévní stěně a rozvoji aneuryzmatu a pozdních trombóz (20, 21).

Protože je množství paclitaxelu použité na balonech určených k léčbě periferních stenóz výrazně větší než u koronárních balonů, zůstává

otázkou, zda je to možným vysvětlením zvýšené celkové mortality osob po ošetření stenóz ve femoropopliteální oblasti. Známým faktem ovšem je, že jen malá část paclitaxelu z DEB se dostává do cévní stěny a většina je embolizována do systémové cirkulace. Důvodem je fakt, že ke zvýšení průniku paclitaxelu do cévní stěny se u DEB určených pro ošetření periferních tepen používá krystalická formule paclitaxelu, která má ovšem větší riziko periferní embolizace (21).

DEB se sirolimem

V poslední době se na trhu začínají objevovat balony pokryté nikoliv paclitaxelem, ale sirolimem (Magic Touch, Concept Medicals Inc.). Sirolimus je ve formě nano částic, které jsou obsaženy v hydrofilních kapslích, které zlepšují jeho průnik do tkání. Sirolimus v této formě má ve srovnání s paclitaxelem tu výhodu, že je rovnoměrně přítomen v celé tloušťce cévní stěny, kdežto paclitaxel se ve zvýšené míře akumuluje v blízkosti adventicie, což může být jedna z příčin výše popisovaných nežádoucích účinků na cévní stěnu (22). Vzhledem k nedostatku dat nelze říci, zda má tento typ DEB šanci konkurovat DEB s paclitaxelem, či jej dokonce nahradit, jako k tomu došlo u DES. Nicméně v České republice již započala nefiremní randomizovaná studie, která by mohla přinést část odpovědi na toto téma.

Závěr

Používání lékových balonů má zcela jistě své místo v instrumentáriu pro koronární intervence. Výše uvedené studie dokumentují, že lze DEB používat k léčbě restenózy jak v lékových, tak nelékových stentech, což je rovněž uvedeno v recentních doporučeních pro revaskularizaci myokardu. V léčbě de novo lézí jsou v guideline DES preferovány před DEB. Nicméně nově publikovaná studie BASKET-SMALL 2 prokázala non-inferioritu v morfologických kritériích (late lumen loss a výskyt restenózy) a stejné klinické výsledky při srovnání DEB a DES. V loňském roce publikovaná meta-analýza prokazuje, že ve výskytu klinických příhod nejsou rozdíly mezi DEB a DES, morfologická kritéria (late lumen loss, výskyt restenózy) jsou příznivější pro druhou generaci lékových stentů ve srovnání s DEB. Výhodou DEB jednoznačně zůstává nepřítomnost metalického materiálu v koronárních tepnách s možností obnovy vazoreaktivity ošetřeného segmentu. Dále je lákavá nová varianta redukce DAPT na čtyři týdny, kterou přinesla studie BASKET-SMALL 2. Postavení DEB se sirolimem je zatím nejasné a teprve další studie přinesou informace o tom, zda DEB se sirolimem budou v budoucnu alternativou DEB s paclitaxelem, či si v této indikaci udrží paclitaxel své dominantní místo.

Článek byl podpořen grantem MZ ČR – RVO (NNH, 00023884), IG 180501.

LITERATURA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2018; 00: 1–96.
2. Katz G, Harchandani B, Shah B. Drug-eluting stents: the past, present, and future. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17: 485.
3. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. Clin Res Cardiol. 2010; 99: 165–74.
4. Gao L, Chen YD. Application of drug-coated balloon in coronary artery intervention: challenges and opportunities. J Geriatr Cardiol. 2016; 13: 906–13.
5. Fröhlich GM, Lansky AJ, Ko DT, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions – a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013; 11: 123.
6. Jackson D, Tong D, Layland J. A review of the coronary applications of the drug coated balloon. Int J Cardiol. 2017; 226: 77–86.
7. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. New England journal of medicine 2006; 355: 2113–24.
8. 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.
9. Liu L, Liu B, Ren J, et al. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovascular Disorders 2018; 18: 46.

10. 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.
11. Baan J Jr, 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: 275–283.
12. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. Lancet 2018; 392: 849–856.
13. 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: 1291–96.
14. 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.
15. Unverdorben M, Kleber F, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. Clin Res Cardiol 2010; 99: 165–74.
16. Megaly M, Rofael M, Saad M, et al. Outcomes with drug-coated balloons in small-vessel coronary artery disease. J Invasive Cardiol. 2018; 30: 393–399.

17. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, 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. Catheterization and cardiovascular interventions 2012; 80: 1138–46.
18. Kovarnik T, Mintz GS, Sonka M. The late stent malapposition develops also after paclitaxel balloon predilatation before bare-metal stent implantation: case description. Eur Heart J. 2011; 2: 1432.
19. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS clinical trial program. JACC Cardiovasc Interv. 2011; 4: 530–542.
20. Gongora CA, Shibuya M, Wessler JD, et al. Impact of paclitaxel dose on tissue pharmacokinetics and vascular healing: a comparative drug-coated balloon study in the familial hypercholesterolemic swine model of superficial femoral in-stent restenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2015; 8: 1115–1123.
21. Granada JF, Stenoien M, Buszman PP, et al. Mechanisms of tissue uptake and retention of paclitaxel-coated balloons: impact on neointimal proliferation and healing. Open Heart. 2014; 1: e000117.
22. Levin AD, Vukmircovic N, Hwang CW, et al. Specific bindings to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; 101: 9463–7.