

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Habilitační práce

**Lékové balonkové katetry v léčbě koronárních
in-stent restenóz**

MUDr. Leoš Pleva, Ph.D.

Kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava
Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Praha 2020

Abstrakt

Implantace stentů zlepšila výsledky perkutánních koronárních intervencí v léčbě ischemické choroby srdeční. Koronární stenty umožnily řešit časné periprocedurální komplikace a v důsledku omezení elastického recoilu a konstriktivní remodelace vedly ke snížení výskytu restenóz po prosté dilataci balonkovým katetrem. Novým problémem spojeným s implantací stentů je vznik neointimální hyperplázie v místě jeho implantace, která může i zde vést k opakovanému zúžení lumen cévy, tzv. in-stent restenóze. Přestože zavedení drug-eluting stentů, přispělo k snížení výskytu in-stent restenóz, tyto představují nadále jednu z hlavních limitací koronárních intervencí.

Tématem mé habilitační práce je využití drug-eluting balonkových katetrů v léčbě koronárních in-stent restenóz. Úvodní teoretická část je věnována patofyziologii, diagnostice a současným možnostem léčby koronárních in-stent restenóz. Zvláštní důraz je kladen na využití drug-eluting balonkových katetrů a je nastíněn nejnovější vývoj v této oblasti. V další části jsou představeny studijní soubory, metodologie a přehled hlavních výsledků jednotlivých prací s diskuzí a komentářem. Příloha je tvořena nejdůležitějšími vlastními publikacemi.

Abstract

Stent implantation improved the results of percutaneous coronary interventions in coronary artery disease treatment. Coronary stents allowed management of early periprocedural complications and led to a lower occurrence of restenosis following the plane balloon angioplasty due to the restricted elastic recoil and constrictive remodelling. The development of neointimal hyperplasia on the site of implantation is, however, a novel complication associated with stent implantation possibly causing, recurrence of the narrowing of the vessel lumen, the so-called in-stent restenosis. Although the use of drug-eluting stents contributed to their lower occurrence, in-stent restenosis remains one of the essential limitations of coronary interventions.

My habilitation thesis discusses the use of drug-eluting balloon catheters in the treatment of coronary in-stent restenosis. The initial theoretical part focuses on the pathophysiology, diagnostics and current therapy options of the coronary in-stent restenosis. A special emphasis is placed on the use of drug-eluting balloon catheters and recent trends in this field are mentioned. Subsequent chapters include the definition of the study groups, the methodology and review of the principal results of the individual studiespapers, followed by the discussion and comments on these studies. Finally, my most important publications are listed in the attachment.

Předmluva

Podkladem habilitační jsou výsledky osmi článků publikovaných k tomuto tématu v impaktovaných časopisech a kapitola v recenzované knižní publikaci. U šesti prací a kapitoly v knize jsem prvním autorem, u dalších dvou, vznikajících v rámci mezinárodní spolupráce, pak spoluautorem. Podpůrnou roli sehrály i další dva články publikované v recenzovaných, ale neimpaktovaných časopisech. Práce vznikly za podpory grantů ESF CZ.1.07/2.3.00/20.0040, MZ ČR RVO-FNOs/2013 a RVO-FNOs/2015.

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svým spolupracovníkům z Oddělení invazivní kardiologie, Oddělení lékařské genetiky a Oddělení klinické biochemie FN Ostrava, bez kterých by tato práce nevznikla.

Obsah

1. Úvod	7
2. Definice	7
3. Patofyziologie	8
3.1 Restenóza v bare-metal stentu	8
3.2 Restenóza v drug-eluting stentu	9
3.3 Neoateroskleróza	10
3.4 Rizikové faktory ISR	10
3.5 Rozložení výskytu restenóz v populaci	12
4. Diagnostika ISR	12
4.1 Selektivní koronarografie	12
4.2 Intravaskulární ultrazvuk	14
4.3 Optická koherentní tomografie	15
4.4 Multi-slice CT koronarografie	16
5. Vývoj koronárních stentů a výskyt in-stent restenóz	19
6. Klinický obraz in-stent restenóz	21
7. Léčba in-stent restenóz	22
7.1 In-stent restenóza v bare metal stentu	22
7.2 Vaskulární brachyterapie	22
7.3 Drug-eluting stenty	23
7.4 Drug-eluting balónkové katetry	23
7.5 In-stent restenóza v drug-eluting stentu	25
7.6 Paclitaxel-eluting balonkové katetry s odlišným coatingem	28
7.7 Scoring predilatace ISR lézí a palitaxel-eluting balonkový katetr	29
7.8 Pozdní toxicita paclitaxelu?	35
7.9 Praktická doporučení k použití drug-eluting balonkových katetrů	35
7.10 Sirolimus-eluting balonkové katetry	37
8. Soubor pacientů a metodika	39
9. Přehled publikovaných prací	42
10. Závěr	50
11. Literatura	52
12. Seznam tabulek	64
13. Seznam obrázků	64

14.	Seznam použitých zkratek	65
15.	Příloha – publikované práce	67

1. Úvod

Perkutánní koronární intervence (PCI) umožňující odstranění obstrukce koronárního řečiště a obnovu zásobení postižené oblasti myokardu přinesla zásadní zlepšení v terapii ischemické choroby srdeční. Přelomem, který zlepšil časné periprocedurální i dlouhodobé klinické výsledky PCI, bylo zavedení implantace koronárních stentů jako rutinní součásti intervenčního výkonu. Koronární stenty umožnily bezpečně řešit akutní komplikace v průběhu intervencí a snížily výskyt restenóz vznikajících na podkladě elastického recoilu a konstriktivní remodelace po prosté dilataci balonkovým katetrem.

Implantovaný stent je v průběhu hojení překryt vrstvou neointimy. V některých případech však může dojít k excesivní neointimální hyperplázii, která následně vede ke zúžení lumen cévy i ve stentovaném segmentu, k tzv. in-stent restenóze (ISR), která v současnosti představuje jedno z hlavních omezení této léčby. Výskyt ISR v bare-metal stentech (BMS) kolísal v různých fázích vývoje okolo 30 % [1]. Další pokrok přinesly drug-eluting stenty (DES), jejichž lokálně uvolňovaná účinná antiproliferativní látka růst neointimální hyperplázie blokuje. Zavedením DES došlo jednak ke snížení incidence ISR, ale také k umožnění komplexních intervencí dosud katetrizačně neřešitelných lézí, čímž se četnost ISR ustálila na 5–10 % [1].

Drug-eluting balonkové katetry (DEB) představují spolu s DES jednu z hlavních možností současné léčby ISR. Na rozdíl od DES umožňují lokální homogenní distribuci antiproliferativního léčiva bez nutnosti implantace další metalické vrstvy stentu.

2. Definice

Dojde-li k opakovanému zúžení koronární tepny po provedené angioplastice, hovoříme o tzv. restenóze. Pojem angiografická restenóza je označováno zúžení lumen intervenovaného segmentu ≥ 50 % jeho průměru (% DS – diameter stenosis) prokázané selektivní koronarografií. Pokud je tato restenóza doprovázena symptomy ischemie, jedná se o tzv. klinickou restenózu, která je ve většině případů spojena s nutností opakované revaskularizace cílové léze (TLR – target lesion revascularisation, resp. iTLR – ischemia driven target lesion revascularisation). In-stent restenózou (ISR) je myšlena restenóza v implantovaném stentu. Vzhledem ke skutečnosti, že reakce cévy na implantovaný stent přesahuje jeho okraje, je nutné hodnotit celý intervenovaný segment (přibližně 5 mm od

okrajů stentu). V případě zúžení v tomto segmentu se ISR označuje jako tzv. in-segment restenóza [2].

3. Patofyziologie

Prostá balonková angioplastika (POBA – plane old balloon angioplasty) dosahuje časného rozšíření lumen cévy (AG – acute gain) díky ruptuře a kompresi aterosklerotického plátu, ale i vrstev tunica intima a media, a expanzi vnějšího průměru cévy. Tato poranění jsou následována patofyziologickou odpovědí, která zahrnuje prolaps roztrženého plátu, elastický recoil, kontraktivní remodelaci cévy a neoptimální hyperplázii.

Termín late lumen loss (LLL) je používán pro změnu průměru lumen tepny oproti časným postprocedurálním hodnotám. Implantací koronárního stentu jsme schopni zabránit prvním třem patofyziologickým procesům, nicméně u neointimální hyperplazie dochází z důvodu rozsáhlejšího poranění tepny naopak k její potenciaci [2].

3. 1 Restenóza v bare-metal stentu (BMS-ISR)

Konstrikivní remodelace a neoptimální proliferace představují obecnou patofyziologickou reakci cévní stěny na trauma způsobené PCI, která je charakterizována sledem akutních a chronických zánětlivých změn vedoucích posléze k jejímu zhojení [3]. Akutní reakce je započata nasedáním trombocytů na obnaženou endoteliální tkáň a tvorbou fibrinu, které vedou k následnému překrytí defektu cévní stěny [4-7]. Po aktivaci trombocytů dochází k expresi látek podporujících vazbu cirkulujících leukocytů (neutrofilů a monocytů) na poškozený endotel, např.: P-selektin a GB Ib. Procesy adheze a následné migrace leukocytů přes trombocyto-fibrinovou vrstvu jsou zprostředkovány adhezivními molekulami integriny a cytokiny uvolňovanými buňkami hladkého svalstva poškozené cévní stěny (VSMC- vascular smooth muscle cells). Během několika týdnů je tato akutní zánětlivá celulizace nahrazena makrofágy a tzv. giant cells, které představují buňky chronické fáze zánětu. Mezi další funkce růstových faktorů uvolňovaných z destiček a neutrofilů patří podpora proliferace VSCM a jejich následná migrace z tunicy medii do nově vznikající neointimy. Neointimální vrstva, která překrývá struty stentu, je tvořena právě těmito VSCM a proteoglykanovou extracelulární matrix. Na jejím povrchu dochází postupně k obnově vrstvy funkčních endoteliálních buněk [6]. K souvislému překrytí stentu neointimální vrstvou dochází většinou již za 2 týdny po implantaci.

Mezi histopatologické faktory ovlivňující míru neointimální proliferace patří především hloubka poranění tunicy medií, rozsah chronické zánětlivé reakce a penetrace strutů stentu do okolní nekrotické tkáně [2]. Excesivní neointimální hyperplázie je pak vlastním podkladem vzniku ISR. Hyperplastická neointima je v případě BMS-ISR tvořena především VMSC a menším obsahem proteoglykanové matrix. Maximum výskytu BMS-ISR je datováno přibližně 3–6 měsíců po implantaci stentu, přičemž po 1 roce již četnost výskytu zůstává neměnná [2].

3.2 Restenóza v drug-eluting stentu (DES-ISR)

Drug-eluting stenty inhibují proliferaci VSMC a excesivní neointimální hyperplázii uvolňováním antiproliferativní látky. Jsou využívány 2 skupiny látek - paclitaxel, který stabilizací mikrotubulů způsobuje zástavu buněčného dělení v M fázi a sirolimus a jeho deriváty (everolimus, zotarolimus, biolimus, etc.), které vytváří vazbou na FK-506 vazebný protein 12 komplex se savčím receptorem pro rapamycin a reverzibilně blokuje buněčný cyklus ve fázi G1 a S. Tato léčiva jsou vázána na povrch stentu nejčastěji pomocí polymerního coatingu, který ovlivňuje jejich farmakokinetiku, ale může mít i roli v reakci cévní stěny na implantovaný DES [2].

Důsledkem implantace DES bývají: opožděné hojení s přítomností chronických depozit fibrinu, inkompletní neoendotelizace a prolongovaná zánětlivá odpověď cévní stěny. Na rozdíl od implantace BMS, kdy dochází k časnému nahrazení fibrinových depozit neointimální tkání následovaném kompletní neoendotelizací strutů stentu do 3–6 měsíců, v případě DES je inkompletní neoendotelizace spojená s rizikem pozdní trombózy stentu patrná i po 48 měsících [8].

Biokompatibilita jednotlivých komponentů DES, zvláště pak polymerního coatingu, ovlivňuje pozdní vaskulární reakci. Polymerní coating, sloužící jako nosič antiproliferativní látky a umožňující její řízené uvolňování, po jejím uvolnění ztrácí svou funkci a může být následně původcem perzistence lokálních zánětlivých změn, popřípadě v některých případech může jeho přítomnost vést i k aktivaci eozinofilů a T-lymfocytů následované specifickou hypersenzitivní reakcí [8].

Při implantaci DES dochází k ISR později, než je tomu u BMS, nejdříve za 6–9 měsíců, přičemž incidence narůstá až do 2. roku po implantaci. Neointimální tkáň bývá v tomto

případě složena převážně z extracelulární matrix s minimem VSMC a angiograficky se jedná často o fokální ISR, zvláště v případě sirolimových stentů. Oproti počátečním DES studiím, které v krátkodobém sledování dosáhly prakticky eliminace ISR, následné dlouhodobé sledování, stejně tak jako „real-world“ registry s použitím DES v léčbě komplexních lézí (původně off-label indikace), prokázaly četnost výskytu DES-ISR v 5–10% [2].

3.3 Neoateroskleróza

Dojde-li k postižení neointimální vrstvy překrývající struty implantovaného stentu opětovnými aterosklerotickými změnami, mluvíme o tzv. neoateroskleróze. Hlavním spouštěcím mechanismem je přetrvávající inkompletní neoendotelizace, která vede k excesivnímu vychytávání cirkulujících lipidů a urychlenému rozvoji nových aterosklerotických plátů. Histopatologickými nálezy bylo prokázáno, že neoateroskleróza postihuje častěji (31 % vs. 16 %; $p < 0,001$) a dříve (medián: 420 vs. 2160 dní; $p < 0,001$) implantované DES než BMS, což odpovídá opožděnému procesu hojení DES [10]. Jednotlivá stadia neoaterosklerózy, mezi která řadíme ztlustění neointimy, vznik fibroateromových plátů a nekrotické tkáně, lze detekovat i in vivo optickou koherentní tomografií (OCT) [10]. Neoateromové pláty v DES mívají nestabilní charakter. Zdá se, že neoateroskleróza s rupturami nestabilních tenkých fibroateromových plátů je jednou z hlavních příčin pozdního selhání DES (tzv. DES-failure), ať již na podkladě opožděné ISR nebo velmi pozdní trombózy stentu, které se často manifestují pod obrazem akutních koronárních syndromů [10].

3.4 Rizikové faktory ISR

Rizikové faktory spojené se vznikem ISR je možno rozdělit na klinické, angiografické a periprocedurální [1,2,11]. Jejich přehled je uveden v **Tabulce 1**.

Multivariační regresní analýzou bylo prokázáno, že hlavními rizikovými faktory vzniku BMS-ISR jsou diabetes mellitus (OR: 1,86), implantace více stentů (OR: 1,81) a postprocedurální minimální průměr cévy < 3 mm (OR: 1,81). Riziko vzniku BMS-ISR kolísá od 16 %, v případě absence výše uvedených faktorů až po 59 %, v přítomnosti všech tří zároveň [12]. Samotný diabetes zvyšuje riziko BMS-ISR o 30–50 % [12–14]. Délka léze a průměr cévy představují další na diabetu nezávislé rizikové faktory. Implantace

stentu >35 mm je spojena s téměř dvojnásobným rizikem ISR oproti stentům <20 mm [15]. Taktéž intervence léze průměru <2,7 mm je spojena se 79 % zvýšením rizika ISR oproti lézi >3,4 mm [2,16].

Tabulka 1 - Rizikové faktory in-stent restenózy

Klinické	Angiografické	Periprocedurální
Diabetes mellitus Renální insuficience Akutní koronární syndromy	Komplexní B2/C léze Délka léze >20 mm Diametr tepny <3 mm Chronický uzávěr Ostilní léze Bifurkační léze Léze na žilním bypassu Opakovaná restenóza	Suboptimální apozice Underexpanze stentu Post-PCI MLD <3 mm Implantace více stentů Fraktura stentu Typ stentu

Nástup DES znamenal významný pokles rizika vzniku ISR, nicméně vliv jednotlivých klinických, angiografických či periprocedurálních parametrů přetrvává. Multivariační regresní analýza identifikovala jako 3 hlavní rizikové faktory DES-ISR: referenční diametr cévy (RVD), postprocedurální minimální diametr lumen (MLD) a typ použitého DES [17].

Některé práce prokázaly roli diabetu jako nezávislého prediktoru DES-ISR [20], avšak několik metaanalýz došlo k opačnému závěru [17,19,20]. Lze se domnívat, že antiproliferativní efekt DES do značné míry snižuje riziko excesivní zánětlivé reakce a neointimální hyperplázie u pacientů s diabetem [2].

3.4.1 Biochemické a genetické rizikové faktory

Kromě výše uvedených rizikových faktorů byly hledány další přídavné faktory, které by mohly mít negativní vliv na výskyt ISR. Spojitost s vyšším rizikem BMS-ISR byla prokázána u případů se zvýšenými hladinami matrix metaloproteináz (MMP) a proteolytických enzymů, které se uplatňují při degradaci extracelulární matrix, při proliferaci a migraci VSMC [22–23].

V projektu GENDER (genetic determinants of restenosis) byla nalezena souvislost některých single-nukleotid polymorfismů (SNP) v genech *AGTR*, *GPXI*, *KAT2*, *MMP12*,

FBG a *VDR* s výskytem ISR [24]. Otázka vlivu těchto faktorů i v případě DES-ISR však stále ještě není jednoznačně objasněna.

3.5 Rozložení výskytu restenóz v populaci

Restenóza byla pokládána za závěrečnou fázi obecné zánětlivé reakce. Předpokládalo se tedy, že její výskyt bude, stejně jako ostatní biologické procesy, kopírovat Gaussovu křivku rozložení. V klinických studiích však byla prokázána spíše bimodální distribuce jejich výskytu, jak po POBA, tak po implantaci BMS, která odpovídá nejméně dvěma rozdílným skupinám lézí a pacientů s různým rizikem vzniku restenózy [25,26]. Obdobná distribuce existuje i v případě DES-ISR, což vypovídá o vlivu různých rizikových faktorů na četnost výskytu ISR.

4. Diagnostika ISR

Standardní metodou používanou v detekci a hodnocení ISR je selektivní koronarografie (SKG). Další přídatné informace mohou poskytnout intrakoronární zobrazovací metody, jako je intravaskulární ultrazvuk (IVUS) nebo optická koherentní tomografie (OCT). Z neinvazivních metod je potřeba zmínit vícedetektorovou CT koronarografii (MS-CT; multi-slice computer tomography).

4.1 Selektivní koronarografie

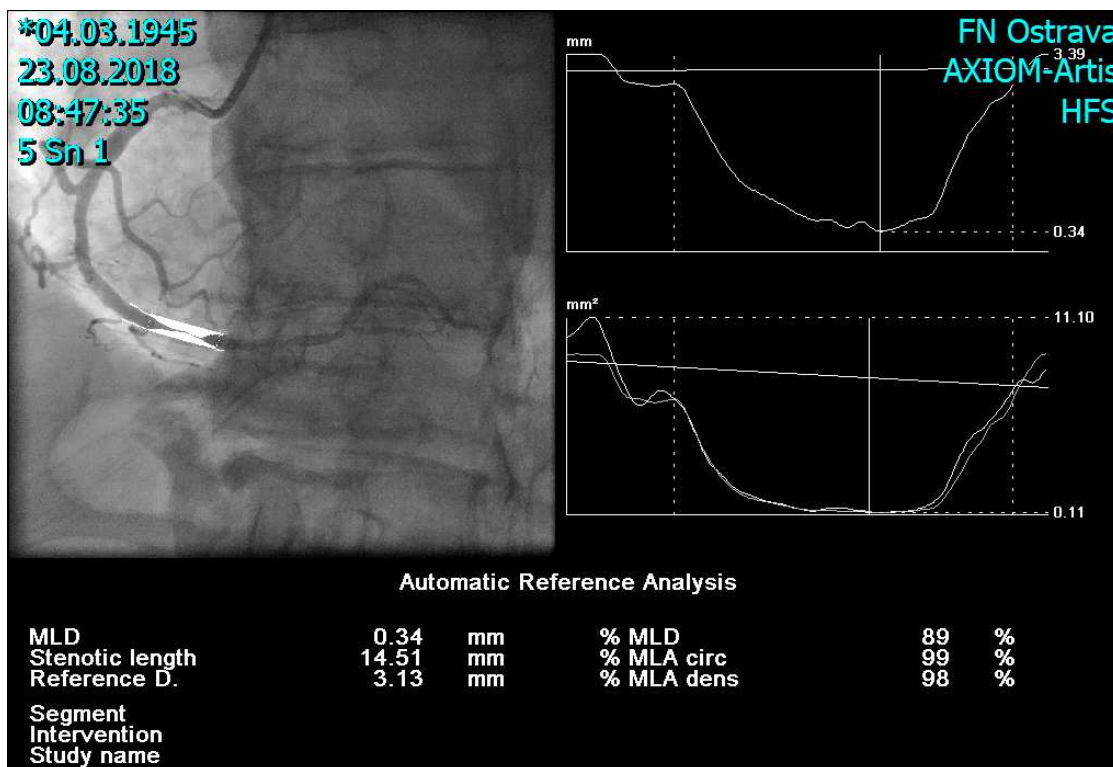
Stejně jako je tomu u de novo lézí, ISR mohou být posuzovány pouze vizuálně, přičemž k výzkumným účelům je využívána tzv. kvantitativní koronarografie (QCA) [**Obrázek 1**]. Standardizace měření ISR je nezbytná k posouzení efektu antirestenotické terapie. ISR je běžně hodnocena jako binární jev, hovoříme o tzv. binární ISR ($\% DS \geq 50 \%$). Tato hodnota je však stanovena arbitrárně, k posouzení rozsahu neointimální hyperplázie jsou vhodnější kontinuální proměnné, které lépe popisují dynamiku tohoto procesu. Nejčastěji jsou používány:

MLD - minimální diametr lumen cévy

% DS - procento diametru stenózy

LLL - late lumen loss, rozdíl mezi postprocedurálním MLD a MLD při kontrolní SKG [2].

Především LLL a % DS jsou často využívány v klinických studiích a prokázaly uspokojivou korelaci s výskytem angiografických a klinických restenóz [27,28]. Tyto tzv. zástupné end-pointy (surrogate end-points) umožňují optimalizovat počet pacientů v klinických studiích tak, aby byla zachována jejich dostatečná statistická síla [29].



Obrázek 1 - Kvantitativní koronarografie; in-stent restenóza ACD

4.1.1 Morfologie ISR

Nejrozšířenější Mehranova angiografická klasifikace (**Tabulka 2**) dělí ISR podle její délky a lokalizace ve stentovaném segmentu na: I. fokální (s četností výskytu 58 %), II. difuzní (21 %), III. proliferativní (30 %) a IV. okluzivní (7 %) [30].

Tabulka 2 - Mehranova angiografická klasifikace in-stent restenóz

Typ ISR		Charakteristika	Výskyt
I - fokální		Délka < 10 mm	42 %
Podtypy:	IA	Přechod nebo mezera mezi stenty	
	IB	Proximální nebo distální okraj stentu	
	IC	Tělo stentu	
	ID	Multifokální	
II - difuzní		Léze >10 mm, nepřesahující okraje stentu	21 %
III - proliferativní		Léze přesahující okraje stentu	30 %
IV - okluzivní		Úplný uzávěr ve stentu - (s TIMI flow 0)	7 %

Morfologie ISR má vliv na efektivitu její katetrizační léčby. Nutnost opakované TLR stoupá od 19 % (u fokální), 35 % (difuzní), 50 % (proliferativní) až po 80 % (okluzivní ISR) [p <0,001]. Multivariační analýza prokázala, že diabetes mellitus, opakovaná ISR a třída ISR jsou nezávislými prediktory re-ISR [30].

BMS-ISR mají nejčastěji difuzní charakter, naproti tomu u DES-ISR převažuje výskyt fokálních lézí, především po implantaci SES [31].

4.2 Intravaskulární ultrazvuk (IVUS)

Přestože standardní metodu k diagnostice ISR představuje selektivní koronarografie, IVUS umožňuje přímé zobrazení a kvantifikaci neointimální hyperplázie (**Obr. 2**). IVUS měřené parametry zahrnují:

maximální tloušťku intimální hyperplázie (mm)

IH - plochu intimální hyperplázie (mm²)

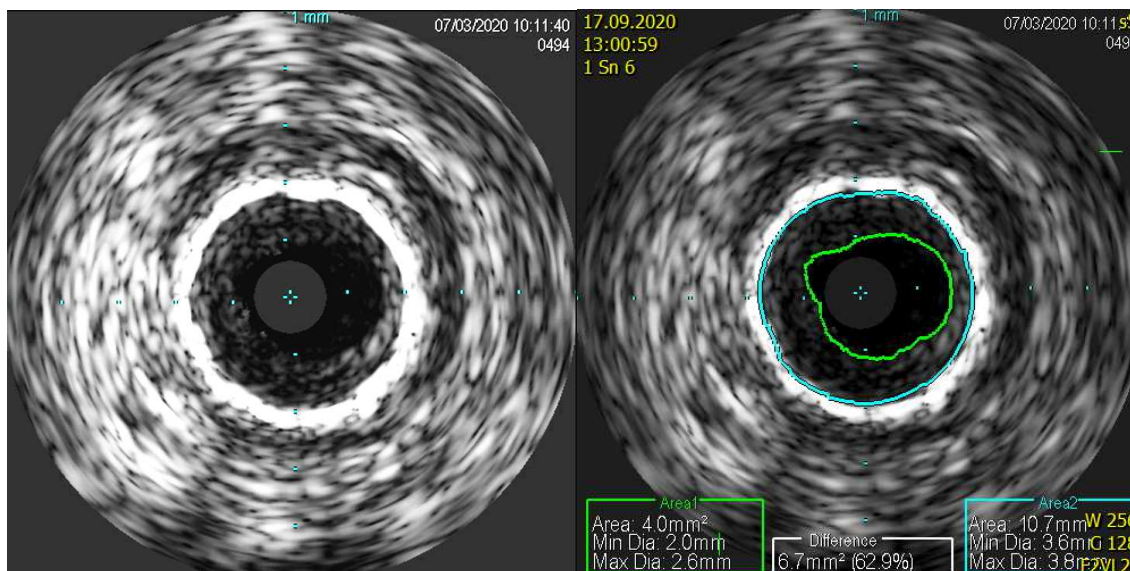
% IH - procento intimální hyperplázie (plocha)

% vol IH - objemové procento intimální hyperplázie

% NFLS - procento délky stentu bez intimální hyperplázie

Nejčastěji využívaným IVUS parametrem k hodnocení rozsahu ISR je procento objemu intimální hyperplázie (% vol IH), která hodnotí objem veškeré neintimální tkáně v celém stentovaném segmentu. ISR v DES však mají často charakter fokální léze, proto rozsah DES-ISR lépe vyjadřuje maximální % plochy IH než její objem [32].

Hlavním IVUS prediktorem ISR je minimální plocha lumen ve stentu (MSA; minimal stent area). Po implantaci BMS je zvětšení MSA o každý 1 mm^2 spojeno s 20 % poklesem rizika ISR [33] a MSA $5,0\text{--}5,5 \text{ mm}^2$ lze použít jako cut off hodnotu optimálního výsledku PCI po implantaci DES [34].



Obrázek 2 - IVUS; intimální hyperplázie (%IH)

4.3 Optická koherentní tomografie (OCT)

OCT díky násobně vyššímu rozlišení oproti IVUS umožňuje podrobné posouzení charakteru neintimální tkáně. Gonzalo a kol. dle OCT nálezu rozlišují: homogenní, heterogenní a vrstevnatý (layered) obraz restenózy s nízkým nebo vysokým zpětným rozptylem (backscatter) [35]. Vrstevnatá vysoce odrazivá tkáň je typická pro difuzní ISR, heterogenní obraz pak pro fokální léze. Vzhledem k vysokému rozlišení dovoluje OCT posoudit proces hojení stentu. Po implantaci DES byla histopatologickými nálezy

prokázána souvislost mezi rozsahem nepokrytých strutů stentu a jeho pozdní trombózou [32].

Waksman klasifikuje DES-ISR podle intravaskulárního zobrazení (OCT) na jednotlivé typy: I. mechanický; II. biologický; III. smíšený; IV. úplný chronický uzávěr a V. ISR s >2 vrstvami stentů s následnou cílenou terapií (**Tabulka 3**) [37].

Tabulka 3 - Waksmanova OCT klasifikace in-stent restenóz

Typ ISR	Definice		Terapie
I	mechanický	I A: underexpanze stentu	vysokotlaká NC postdilatace
		I B: fraktura strutů stentu	DES
II	biologický	II A: neointimální hyperplázie	DEB, DES, VBT
		II B: neoateroskleróza, bez kalcifikací	DEB, DES
		II C: neoateroskleróza, s kalcifikacemi	scoring balon, rotablance, laser
III	smíšený	mechanický + biologický	postdilatace + DEB, DES, VBT
IV	úplný chronický uzávěr		DEB, DES, VBT, CABG
V	>2 a více vrstev stentů		DEB, VBT, CABG

upraveno

Fraktura strutů stentu bývá pomocí OCT detekována v 1–8 % případů a je, obdobně jako underexpanze či nedostatečná apozice stentu, spojena se zvýšeným rizikem ISR. Lze namítnout, že mechanickým příčinám ISR by mělo být zabráněno snahou o adekvátní výsledek původní PCI (příprava léze, postdilatace stentu, etc), event. i s kontrolou intravaskulárním zobrazením, než následnou terapií. Avšak vzhledem k cenovým relacím zůstane OCT(IVUS)-guided terapie vyhrazena spíše pro léčbu recidivujících ISR [37].

4.4 Multi-slice CT koronarografie (MS-CT)

Rozvoj 64 a více detektorových CT přístrojů umožňuje dostatečně přesné zobrazení stenóz v nativním koronárním řečišti (senzitivita a specifická >99 %). Dosažení uspokojivého zobrazení lumen cévy ve stentovaném segmentu je však technicky náročnější [38]. Překážkou jsou zvláště tzv. “metal-blooming” artefakty (“přezařování” stentu), které vedou k umělému podhodnocení diametru lumen. Lepší vyšetřitelnosti je možné dosáhnout u

stentů > 3mm na rozdíl od menších stentů. Obdobně i implantace 2 a více vrstev stentů vede ke zhoršení kvality zobrazení [39,40].

ISR se v MS-CT obraze jeví jako snížení denzity kontrastní náplně ve srovnání se segmenty před a za stentem (**Obrázky 3, 4 a 5**). Úplný defekt v náplni stentu pak představuje jeho okluzi. V některých metaanalýzách bývá zmiňována uspokojivá senzitivita a specifická (kolem 90 %) MS-CT koronarografie v průkazu ISR [41,42].



Obrázek 3 - In-stent restenóza; MS-CT - projekce maximální intenzity; detail



Obrázek 4 - Uzávěr ve stentu; MS-CT - projekce maximální intenzity



Obrázek 5 - Patentní stent; MS-CT - projekce maximální intenzity; detail

5. Vývoj koronárních stentů a výskyt in-stent restenóz

Historické studie BENESTENT a STRESS prokázaly významné snížení výskytu restenóz a nutnosti TLR po implantaci Palmatz-Schatz stentu oproti POBA a vedly k rozšíření elektivní implantace stentů jako nedílné součásti PCI [43,44].

Konstrukce, jakož i tloušťka strutů bare-metal stentů, má vliv na snížení výskytu ISR. Implantace stentů s tenčími struty vede k menšímu poranění cévní stěny a nižšímu výskytu ISR. Studie ISAR-STEREO a ISAR-STEREO 2 prokázaly snížení výskytu ISR u BMS s tenčími struty (50 μm) oproti silnějším (140 μm) [45,46]. Původním materiálem používaným k výrobě stentů byla 316L nerezová ocel, která je biologicky inertní, a takto zhotovené stenty vykazovaly dostatečnou radiální sílu. Současné stenty jsou zhotovovány z nových nejčastěji kobalt-chromových slitin s dostatečnou pevností a lepšími mechanickými vlastnostmi, které umožňují další snížení tloušťky jejich strutů a nabízejí dostatečnou flexibilitu bez omezení radiální síly nebo radioopacit [47].

Dalším mezníkem ve vývoji PCI a snížení výskytu ISR bylo zavedení lékových, drug-eluting stentů, využívajících antiproliferativních účinků paclitaxelu nebo sirolimu. Úvodní studie, které zahrnují pacienty s „ideálními“, nízké rizikovými lézemi, prokázaly v krátkodobém sledování prakticky vymizení ISR.

Studie RAVEL zahrnuje pacienty s de novo lézemi na tepnách průměru 2,5–3,5 mm léčené implantací jednoho 18 mm dlouhého sirolimus-eluting stentu (SES). Jejím výsledkem byl minimální 6měsíční LLL, nulový výskyt ISR a TLR a významně nižší výskyt 12měsíčních hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE; KV úmrtí, IM nebo nutnosti opakované revaskularizace cílové léze [TLR]) oproti BMS [48].

Obdobně i studie TAXUS I s paclitaxel-eluting stenty (PES) prokázala významně nižší LLL a nulový výskyt ISR [49].

Realističtější obraz antiproliferativního účinku DES přinesly další studie, které zahrnují větší počet pacientů s komplexními lézemi a více se blíží běžné klinické praxi. Studie SIRIUS srovnávající SES s BMS prokázala významně nižší výskyt binárních restenóz, TLR i MACE, a obdobných výsledků dosáhly i studie TAXUS IV a V porovnávající PES oproti BMS (významně nižší LLL, výskyt opakovaných ISR a nutnost revaskularizace cílové tepny [TVR]) [50-52].

Určitou limitací těchto studií může být krátká doba angiografického sledování (6–8 měsíců), která může podhodnocovat četnost pozdějšího výskytu DES-ISR.

Účinnost DES se může lišit v závislosti na použitém metalickém základu stentu, polymeru a zvláště účinné látce. Nové deriváty sirolimu („-limus family“: everolimus, zotarolimus, biolimus, novolimus, etc.) se vyznačují vyšší lipofilitou a lepší biologickou dostupností a dosáhly obdobně významně lepších angiografických i klinických výsledků (LLL, binární restenóza, TLR, MACE) ve srovnání s BMS ve studiích SPIRIT I s everolimovými stenty (EES) a ENDEAVOUR II se zotarolimovými stenty (ZES) [53,54].

Nespočet studií i jejich metaanalýz se zabývalo hodnocením rozdílů mezi jednotlivými DES. Ve srovnání s PES vedla implantace SES ve studiích REALITY a SIRTAX k významně lepším angiografickým (LLL) a srovnatelným či lepším klinickým výsledkům (TLR, MACE) [55,56]. Vyšší antiproliferativní efekt SES (snížení výskytu TLR), ale i zvýšení bezpečnosti (pokles trombóz ve stentech [ST]), byly potvrzeny i v metaanalýze 16 studií s téměř 8700 pacienty [57].

Ve studiích SPIRIT II-IV a COMPARE bylo dosaženo významně lepších angiografických (LLL) i kombinovaných klinických výsledků (MACE nebo selhání cílové léze [TLF]: klinicky podmíněná TLR, kardiální úmrtí nebo IM ve vztahu k cílové tepně) po implantaci EES oproti PES [58-61].

Minimálně srovnatelné angiografické (LLL) i klinické (MACE, ST) výsledky pak prokázaly EES i ve srovnání se SES ve studiích SORT OUT-IV a EXCELLENT [62,63].

V případě ZES úvodní studie ENDEAVOR-III dokumentovala významně horší krátkodobé angiografické výsledky (LLL, ISR) i vyšší nutnost TLR oproti SES, i když v následném dlouhodobém sledování byl výskyt 4letých MACE naopak nižší [64]. Negativní roli zde se sehrála farmakokinetika, kdy 95 % zotarolimu bylo uvolněno rychle v průběhu dvou týdnů. To vedlo ke konstrukci nového stentu Resolute s upraveným polymerním coatingem, který pak ve studii RESOLUTE dosáhl srovnatelných klinických výsledků (TLF) s EES [65].

Biodegradabilní polymery představují náhradu permanentního polymerního coatingu u lékových stentů. Nejčastěji jsou využívány polymery laktátu. DES s biodegradabilními polymery prokázaly ve sdružené metaanalýze studií ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 a LEADERS (celkem 4060 pacientů) lepší 4leté klinické výsledky oproti DES

s permanentním polymerním coatingem, zahrnující významně nižší výskyt TLF a ST, včetně velmi pozdních trombóz [66-69]. Biodegradabilní polymery u DES většinou umožňují kratší, tříměsíční duální antiagregační terapii.

Další alternativou pak jsou polymer-free stenty uvolňující účinnou látku nejčastěji z mikrozervoárů na povrchu stentu. Jsou využívány biolimus, sirolimus s probucolem nebo amphilius s mastnými kyselinami etc [70]. Ve studii BIOFREEDOM dosáhly polymer-free biolimus-eluting stenty významně lepších 12měsíčních angiografických (LLL) a srovnatelných klinických výsledků (MACE) jako PES [71]. V metaanalýzách Nogica et al. vedly polymer-free DES k obdobným angiografickým a dlouhodobým klinickým výsledkům (MACE, TLR, ST) jako DES s permanentním coatingem, avšak ve srovnání s novějšími DES s biodegradabilními polymery došlo ke zvýšení LLL a nutnosti TLR [72,73].

Snaha o úplnou eliminaci cizorodého materiálu trvale přítomného v cévní stěně vedla k vývoji bioresorbovatelných stentů (BVS; bioresorbable vascular scaffold), které by měly umožnit obnovu vasomotorické reaktivity a snížit riziko pozdních trombóz. Přestože prvotní everolimus-BVS s kostrou z polymeru laktátu prokázal ve studii ABSORB III v jednoletém sledování minimálně srovnatelné výsledky (TLF) s implantací EES, 3leté klinické sledování odhalilo signifikantní rozdíly v neprospěch BVS (TLF, ST) [74,75]. Na základě těchto výsledků bylo používání dotyčných BVS pozastaveno. 2. generace BVS s tenčími struty, jiným polymerním složením nebo na bázi hořčíku je dále vyvíjena.

6. Klinický obraz in-stent restenózy

Klinicky bývala ISR spojována s recidivou námahové anginy pectoris a vzhledem k její příčině, postupně progredující neointimální hyperplázii, bývala posuzována jako relativně benigní proces. Nicméně v databázi APPROACH se jen 25,3 % ISR projevil jako stabilní AP, ve zbývajících případech jako akutní koronární syndromy (NAP/NSTEMI v 52,5 % a STEMI v 18,5 %) [76].

V případě manifestace jako akutní koronární syndrom, může být příčinou neoateroskleróza s rupturou tenkého fibro-ateromového plátu.

Tento proces může, obdobně jako opožděná neoendotelizace strutů stentu, vést k pozdní či velmi pozdní trombóze DES. Vlastní patofyziologický podklad okluze stentu nemusí být

z angiografického obrazu jednoznačně patrný. Dle klinického obrazu, chování léze v průběhu PCI (trombaspirace s rezudiální ISR) nebo intravaskulárního zobrazení je možné rozlišit mezi okludující neointimální hyperplázií a trombotickými uzávěry [2,8].

Naproti tomu prognóza asymptomatických pacientů s angiograficky hraniční ISR bývá uspokojivá [77]. Obdobně jako u de novo lézí, odložení intervence u ISR lézí s FFR >0,75 je považováno za bezpečné [78,79].

Charakter ISR léze dle Mehranovy klasifikace je prediktorem nutnosti opakované TLR, od 19 % (typ I), přes 35 % (typ II) a 50 % (typ III) až po 83 % případů. (typ IV; $p < 0,001$) [3,20].

7. Léčba in-stent restenóz

7.1 In-stent restenóza v bare metal stentu (BMS-ISR)

V úvodních studiích vedla opakovaná dilatace balonkovým katetrem (POBA) či implantace dalšího BMS (studie RIBS) k vysoké rekurenci binárních ISR (kolem 40 %) [80], obdobně se ani ve studii RESCUT neprokázal přínos dilatace cutting balonkovými katetry ve srovnání s POBA [81]. Použití rotablance bylo ve studii ARTIST spojeno s horšími angiografickými výsledky (LLL, opakovaná binární ISR) oproti samotné POBA [82], avšak ve studii ROSTER prozázala rotablance u difuzních ISR lepší časné lokální (IVUS) výsledky, nižší nutnost opakované implantace stentu i nižší nutnost TLR [83].

7.2 Vaskulární brachyterapie (VBT)

V určitém období představovala VBT účinnou léčbu BMS-ISR. Tato metoda spočívala v přechodném intrakoronárním zavedení zdrojů γ nebo β radiace do místa ISR s lokálním ovlivněním neointimální hyperplázie. Účinnost VBT oproti placebo, opakované POBA nebo i aterektomii byla potvrzena v několika klinických studiích [84]. Kromě technické náročnosti byla VBT spojena i s několika závažnými nežádoucími účinky, jako např.: edge restenóza na podkladě nedostatečné dávky na okrajích ošetřovaného segmentu; pozdní trombóza v důsledku opožděného hojení nebo malapozice stentu z důvodu pozdní remodelace tepny. Zavedení DES a výsledky níže uvedených studií SISR a TAXUS V ISR předznamenaly konec VBT [85,86].

Některé recentní práce sledují možnost využití VBT v léčbě refrakterních DES-ISR. Varghese et al. prokázali v nerandomizované studii nižší výskyt MACE u pacientů s vícevrstevnou DES-ISR po β -VBT oproti implantaci další vrstvy DES [87].

7.3 Drug-eluting stenty (DES)

Základy současné terapie ISR položily studie srovnávající implantaci DES s VBT, kdy bylo prokázáno, že antiproliferativní účinek lokálně uvolňovaného léčiva z DES uspokojivě brání recidivě neointimální hyperplázie [88]. Implantace SES ve studii SISR prokázala významně lepší angiografické (MLD) a klinické (TVR/TVF) výsledky i nižší recidivu binárních restenóz [85]. Významného poklesu TVR, opakovaných binárních restenóz i MACE, bylo dosaženo i ve studii TAXUS V ISR po implantaci PES [86].

Další studie srovnávaly účinnost DES a POBA. Ve studii ISAR-DESIRE vedla implantace SES nebo PES k významnému poklesu opakovaných binárních restenóz a TVR, přičemž přímé srovnání obou typů DES odhalilo trend k lepším výsledkům ve prospěch sirolimových stentů [89]. Studie RIBS II prokázala významné snížení opakovaných ISR a TVR po implantaci SES oproti POBA [90].

Druhá generace DES uvolňující deriváty sirolimu (everolimus, zotarolimus, biolimus, atd.) vykazuje vyšší účinnost a bezpečnost v léčbě de novo lézí [91]. Oproti těmto lézím však byla v registru Xience V US léčba ISR pomocí EES spojena s čtenějším výskytem TVF [92].

7.4 Drug-eluting balónkové katetry (DEB)

Na rozdíl od DES umožňují lékové balónkové katetry krátkodobý průnik účinné látky do cévní stěny a tím brání hyperproliferaci VSCM. Vzhledem ke krátkému trvání účinku nejsou endoteliální progenitorové buňky (EPC) a proces neoendotelializace stentu ovlivněny v tak významné míře jako po implantaci DES [93-95].

V klinické praxi se jako účinná antiproliferační látka používá paclitaxel, který je vysoce lipofilní a rychle proniká do tkání. Nejčastěji v koncentraci 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ [94,95]. Hlavním faktorem, který ovlivňuje účinnost DEB s paclitaxelem (paclitaxel-eluting balloon catheters; PEB) je způsob jeho vazby na povrch balónkového katétru. Paclitaxel lze volně aplikovat přímo na zdrsňený povrch balonku (první generace DIOR[®]; Eurocor, Bonn,

Německo) nebo je navázán přes nosič, který je schopen ovlivnit jeho rozpustnost a průnik skrz cévní stěnu. V původním konceptu týmu Schellera, et al. byl paclitaxel navázán pomocí iopromidu, hydrofilní kontrastní látky, která zvýšila jeho rozpustnost a permeabilitu (Paccocath) [94]. Tento způsob se používá v modifikované formě u PEB Sequent[®] Please (B. Braun, Melsulgen, Německo). V preklinických studiích vykazoval PEB potažený iopromidem (iopromide-coated PEB) významně lepší angiografické výsledky než PEB bez povrchové úpravy, který neprokázal jakékoli výhody ve srovnání s POBA [96]. Do klinické praxe je zavedeno i mnoho dalších PEB, jejich seznam je uveden v **Tabulce 4**.

Tabulka 4 - Paclitaxel-eluting balonkové katetry

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

Mezi výhody PEB v léčbě ISR lze uvést: homogenní distribuci účinné antiproliferační látky do cévní stěny s rychlým dosažením efektivní koncentrace; absenci polymeru, což

snižuje chronickou zánětlivou odpověď a riziko následné pozdní trombózy; rychlejší neoendotelializaci umožňující původně kratší duální antiagregační terapii a snížení rizika okluze bočních větví další vrstvou kovových strutů stentu [97].

Iopromide-coated PEB byly srovnávány v léčbě BMS-ISR s POBA i PES. Ve studiích Paccocath I a II bylo dosaženo významně lepších angiografických (nižší LLL a výskyt binárních restenóz) a klinických výsledků (MACE) ve srovnání s POBA [98,99]. Rozdíl ve výskytu MACE přetrvával i po 5 letech [100].

Studie PEPCAD II prokázala významně nižší LLL po 6 měsících ve skupině PEB s trendem k snížení výskytu binárních restenóz a MACE po 12 měsících oproti PES [101]. Ani v dalším 3letém klinickém sledování však nedosáhy rozdíly v TVR a MACE statistické významnosti [102].

V současnosti jsou PEB srovnávány především s novějšími DES. Ve studii RIBS V měla skupina pacientů s BMS-ISR léčených EES (s kobalt-chromovou platformou) významně vyšší 9měsíční MLD a nižší % DS oproti iopromide-PEB, ale nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu opakovaných binárních ISR ani TVR a MACE [103]. 5leté sledování prokázalo významný rozdíl pouze v nutnosti TLR, nikoliv však v TVR či MACE [104].

Naproti tomu v naší studii TIS hodnotící terapii BMS-ISR pomocí iopromide-PES a EES (platina-chromový stent) bylo ve skupině PEB dosaženo významně nižšího LLL po 12 měsících, v četnosti opakovaných binárních restenóz ani MACE se skupiny nelišily [105]. Klinické rozdíly (MACE, TVR) nebyly významné ani po 3letém sledování [106].

7.5 In-stent restenóza v drug-eluting stentu (DES-ISR)

Terapie DES-ISR je ve srovnání s BMS-ISR obtížnější a dosahuje dlouhodobě horších výsledků [11,107]. Nebylo dosaženo konsenzu, zda je účinnější použití DES s různou (hetero-DES) nebo stejnou účinnou látkou (homo-DES) [11]. Nicméně v současné době zcela převažují „limus“-DES nové generace.

Studie ISAR-DESIRE 2 nezjistila v léčbě ISR v SES žádné angiografické ani klinické rozdíly mezi implantací dalšího SES nebo při konverzi na PES [108].

Prospektivní registr RIBS III srovnával v léčbě DES-ISR použití hetero-DES (doporučená strategie; u 75 % pacientů) oproti nesourodé kontrolní skupině (homo-DES, POBA, BMS).

Ve srovnání s kontrolní skupinou dosáhly hetero-DES významně lepších angiografických (MLD a binární ISR) a klinických výsledků (MACE), a to i v přímém srovnání s homo-DES podskupinou [109].

DES nové generace, uvolňující zotarolimus nebo everolimus, ukázaly ve studii RESTENT-ISR v léčbě DES-ISR obdobné výsledky [110].

Obdobně bylo v řadě klinických studií hodnoceno i použití PEB v terapii DES-ISR. Ve studii PEPCAD-DES dosáhly iopromide-coated PEB očekávaně významně lepších angiografických (LLL a binární ISR) a klinických výsledků (MACE + trombóza stentu) ve srovnání POBA [111], a tato léčba měla dlouhodobý klinický efekt (TLR, MACE) [112].

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 iopromide-coated PEB oproti POBA. PEB byly účinnější v léčbě BMS než u DES-ISR [113].

Studie ISAR DESIRE III se zabývala léčbou SES-ISR. Taktéž v této studii byly iopromide-coated PEB minimálně srovnatelně účinné jako PES a obě metody (PEB i PES) byly v angiografických parametrech (reziduální % DS) významně lepší oproti POBA [114].

Studie PEPCAD ISR China potvrdila u DES-ISR minimálně stejnou účinnost iopromide-coated PEB jako PES [115]. V dalším průběhu (2 roky) se skupiny lišily v celkové mortalitě, nikoliv však v kombinovaném MACE [116].

Studie RIBS IV, která srovnávala iopromide-coated PEB s EES v léčbě DES-ISR, 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 [117,118].

Studie RESTORE srovnávala terapii DES-ISR pomocí iopromide-coated PEB s EES. Zatímco v primárním end-pointu, 9měsíčnímu LLL, nebylo mezi skupinami dosaženo významného rozdílu, další angiografické parametry (MLD a % DS) svědčily ve prospěch EES. Výskyt 12měsíčních MACE se mezi skupinami nelišil [119].

Na rozdíl od výše uvedených studií, studie DARE neprokázala, že by použití iopromide-coated PEB v terapii BMS či DES-ISR vedlo k horším 6měsíčním angiografickým výsledkům (MLD) ve srovnání s EES. Obdobně se výskyt 12měsíčních MACE ani TVR v obou skupinách nelišil [120].

V SeQuent Please World Wide Registru dosáhly iopromide-coated PEB lepších klinických výsledků (TLR a MACE) u pacientů s BMS než s DES-ISR [121].

Korejský multicentrický registr sledoval pacienty s BMS i DES-ISR léčené pomocí iopromide-coated PEB a novější generace DES v běžné klinické praxi a prokázal významné rozdíly v TLF a POCO (patient-oriented composite outcomes; jakékoliv úmrtí, IM nebo revaskularizace) ve prospěch DES převážně v důsledku nižší nutnosti TLR. Zatímco v podskupině BMS-ISR se riziko TLF mezi pacienty léčenými PEB a DES nelišilo, významný rozdíl, který převážil, byl zaznamenán v podskupině DES-ISR [122].

V New Tokio Registru byla terapie „multi-stent layer“ ISR pomocí PEB provázena významně vyšším výskytem MACE a TLR u ISR s více než 3 vrstvami stentů oproti 1-2 vrstevné ISR. Přítomnost 3 a více vrstev stentů představovala nezávislý rizikový prediktor MACE. Z tohoto důvodu by mělo být snahou u opakovaných ISR zabránit implantaci další, více než druhé vrstvy stentu [123].

V retrospektivní analýze Wanga et al. byl fokální typ DES-ISR spojen s významně nižším 9měsíčním výskytem opakovaných binárních ISR po léčbě iopromide-coated PEB oproti nefokálním ISR (difuzní, proliferativní, obstruktivní), s adekvátně nižším výskytem 2letých MACE. Mezi nefokálními ISR byl výskyt MACE nejvyšší u těch obstruktivních [124].

Habara et al. upozornil na riziko „late cath-up“ fenoménu u DES-ISR v souvislosti s léčbou PEB. V období 6–18 měsíců prokázal u této skupiny významně vyšší pozdní LLL ($p = 0,004$), výskyt opakovaných binárních ISR ($p < 0,001$) a nutnost opakované TLR ($p = 0,004$) oproti BMS-ISR [125].

V dlouhodobém sledování ve studii RIBS IV či souhrnné analýze PEB větví studií RIBS IV a V vyšší výskyt pozdních TLR ve skupině PEB potvrzen nebyl, a to ani oproti BMS-ISR nebo implantaci EES [119,126].

7.6 Paclitaxel-eluting balonkové katetry s odlišným coatingem

Účinnost jednotlivých PEB není identická, je významně ovlivněna způsobem aplikace paclitaxelu na povrch balonkového katetru, nelze tedy hovořit o skupinovém účinku. V klinické praxi je schválena řada dalších PEB, jejichž účinnost v léčbě ISR byla nejprve v řadě registrů a následně i randomizovaných klinických studií srovnávána s DES nebo PEB s iopromidem.

V registru Valentines byl u pacientů s BMS nebo DES-ISR léčených shellac-coated PEB výskyt 6–9 měsíčních klinických end-pointů, MACE a TVR, 11,1 % a 8,6 %, přičemž lepší výsledky byly zaznamenány v podskupině restenóz v paclitaxelových oproti sirolimovým stentům [127,128].

Naganuma et al. nezjistili u specifického typu bifurkačních BMS a DES-ISR významné klinické rozdíly (TVR a MACE) mezi terapií urea-coated PEB a EES [129].

Pomocí urea-coated PEB Nijhoffa et al. dosáhl významně lepších angiografických, funkčních (FFR) i OCT výsledků oproti shellac-coated PEB u BMS nebo DES-ISR, nicméně klinicky se projevil jen trend k nižší TLR [130].

V našem vlastním registru byly seal-wing PEB v léčbě BMS-ISR spojeny s významně horšími angiografickými (MLD, LLL a opakovaná binární restenóza) a klinickými výsledky (TVR a MACE) ve srovnání s iopromide-coated PEB [131].

Pouze v Düsseldorf DCB registru byla doba bez klinické příhody po BTHC-coated PEB oproti iopromide-coated PEB významně delší [132].

Harada et al., sledoval retrospektivně pacienty s ISR v bifurkačních lézích s implantací 2 DES stentů (cullote, T-stenting) léčených pomocí BTHC-coated a iopromide-coated PEB. 6měsíční výskyt opakovaných binárních ISR byl v obou skupinách poměrně vysoký (21 % a 25 %), bez rozdílu mezi jednotlivými PEB. Opakovanými ISR byly postiženy převážně boční větve (70 %), méně distální segment hlavní větve (27 %) a jen ojediněle proximální (3 %). Obdobně četnost jednoletých MACE dosáhla 24 %, převážně v důsledku nutnosti opakované TLR [133].

Studie BIOLUX, která porovnávala BTHC-coated PEB a EES s biodegradabilním polymerním coatingem v léčbě BMS a DES-ISR, prokázala u PEB nižší 6měsíční LLL, oproti tomu výskyt 12měsíčního TLF se mezi skupinami nelišil [134].

Ve studii RESTORE ISR China srovnávající shellac-ammonium a iopromide-coated PEB v terapii převážně DES-ISR (98 %) prokázal tento nový typ PEB minimálně srovnatelné 9měsíční angiografické (LLL) a obdobné 12měsíční klinické (TLF) výsledky [135].

Ve studii AGENT-ISR prokázal PEB s acetyl-tributyl-citrátem a nižší koncentrací paclitaxelu ($2\mu\text{g}/\text{mm}^2$) obdobné 6měsíční angiografické (LLL) a 12měsíční klinické (TLR a TLF) výsledky jako iopromide-coated PEB ($3\mu\text{g}/\text{mm}^2$) [136].

7.7 Scoring predilatace ISR lézí a paclitaxel-eluting balonkový katetr

Narušení vrstvy neointimální hyperplázie by mohlo vést k lepší penetraci účinné antiproliferativní látky. Studie PATENT-C srovnávala paclitaxel-eluting scoring balonkový katetr (3 mg paclitaxel/ mm^2 s antioxidačním coatingem) s nepotahovaným scoring balonkem u pacientů s BMS-ISR. Použití paclitaxelového scoring balonku vedlo k významně nižšímu 6měsíčnímu in-segment LLL, snížení výskytu binárních ISR, TLR a MACE oproti nepotahovanému [137]. Tyto výsledky se staly podkladem pro vývoj paclitaxelového scoring balonku s coatingem kyselinou nordihydroguaiaretovou.

Studie ISAR-DESIRE 4 posuzovala vliv predilatace scoring balonkovým katetrem před terapií BTHC-coated PEB oproti samotnému PEB u pacientů s DES-ISR. I v této studii vedla scoring predilatace po 6-8 měsících k významně nižšímu % DS a výskytu opakovaných binárních ISR [138].

Výsledky nejdůležitějších klinických studií zabývajících se terapií ISR jsou uvedeny v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 - Přehled nejdůležitějších BMS a DES-ISR studií

Studie (rok)	Pacienti	Terapie	Typ ISR	Doba sledování	Nejdůležitější výsledky
RIBS (2003) ^[80]	450	POBA vs. BMS	BMS	6 měs angio 12 měs klinika	binární ISR: 39 % vs. 38 %; p = ns MLD: 2,25 ± 0,5 mm vs. 2,77 ± 0,4 mm; p <0,001
RESCUT (2004) ^[81]	428	cutting balonkový katetr vs. POBA	BMS	7 měs angio a klinika	binární ISR: 29,8 % vs. 31,4 %; p = 0,82 MACE: 16,4 % vs. 15,4 %; p = 0,79
ARTIST (2002) ^[82]	298	rotablance vs. POBA	BMS	6 měs angio a klinika	LLL: 0,91 ± 0,57 vs. 0,67 ± 0,53 mm; p = 0,0015 binární ISR: 64,8 % vs. 51,2 %; p = 0,039
ROSTER (2004) ^[83]	200	rotablance vs. POBA	BMS	9 měs angio a klinika	nutnost stentingu: 10 % vs. 31 %; p = 0,001 TLR: 32 % vs. 45 %; p = 0,042
SISR (2006) ^[85]	384	SES vs. brachyterapie (β+γ radiace)	BMS	6 měs angio 6–9 měs klinika	TVF: 12,4 % vs. 21,4 %; p = 0,02 TVR: 8,5 % vs. 19,2 %; p = 0,004 MLD: 1,80 mm vs. 1,52 mm; p = 0,001 binární ISR: 19,8 % vs. 29,5 %; p = 0,07
TAXUS V ISR (2006) ^[86]	396	PES vs. brachyterapie (β radiace)	BMS	9 měs angio a klinika	i- TVR: 10,5 % vs. 17,5 %; p = 0,046 MACE: 11,5 % vs. 20,1 %; p = 0,02 binární ISR: 14,5 % vs. 31,2 %; p <0,001
ISAR-DESIRE (2005) ^[89]	300	DES (SES + PES) vs. POBA	BMS	6 měs angio 9 měs klinika	binární ISR: 14,3 % (SES) a 21,7 % (PES) vs. 44,6 % (POBA); p_{vše} <0,001 TVR: 8,0 % (SES) a 19,0 % (PES) vs. 33,0 % (POBA); p <0,001 a p = 0,02 SES vs. PES: binární ISR: p = 0,19; TVR: p = 0,02
RIBS II (2006) ^[90]	150	SES vs. POBA	BMS	9 měs angio 12 měs klinika	binární ISR: 11 % vs. 39 %; p <0,001 TVR: 11% vs. 30%; p <0,003
Paccocath I and II (2008, 2012) ^[98-100]	108	iopromide-PEB vs. POBA	BMS	6 měs angio 1 a 2 roky klinika	LLL: 0,11 ± 0,45 mm vs. 0,81 ± 0,79mm; p <0,001 binární ISR: 6 % vs. 51 %; p <0,001 MACE: 11 % vs. 46 %; p = 0,001
				5 let klinika	MACE: 27,8 % vs. 59,3 %; p = 0,009 TLR: 9,3 % vs. 38,9 %; p = 0,004
PEPCAD II (2009, 2015) ^[101,102]	131	iopromide-PEB vs. PES	BMS	6 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,17 ± 0,42 mm vs. 0,38 ± 0,61 mm; p = 0,03 binární ISR: 7 % vs. 20 %; p = 0,06 MACE: 9 % vs. 22 %; p = 0,08
				3 roky klinika	MACE: 9,1 % vs. 18,5 %; p = 0,14 TLR: 6,2 % vs. 15,4 %; p = 0,10

Studie (rok)	Pacienti	Terapie	Typ ISR	Doba sledování	Nejdůležitější výsledky
RIBS V (2014, 2016) ^[103,104]	189	iopromide-PEB vs. EES (Co/Cr)	BMS	9 měs angio 12 měs klinika	MLD: 2,01 ± 0,6 mm vs. 2,36 ± 0,6 mm; p <0,001 % DS: 25 ± 20% vs. 13 ± 17%; p<0,001 LLL: 0,14 ± 0,5 mm vs. 0,04 ± 0,5 mm; p = 0,14 binární ISR: 9,5 % vs. 4,7 %; p = 0,22 MACE: 8 % vs. 6 %; p = 0,6; TVR: 6 % vs. 2 %; p = 0,22
				3 roky klinika	TLR: 8 % vs. 2 %; p = 0,04 TVR: 9 % vs. 5 %; p = 0,24 MACE: 11 % vs. 10 %; p = 0,64
TIS (2016, 2018) ^[105,106]	136	iopromide-PEB vs. EES (Pt/Cr)	BMS	12 měs angio a klinika	LLL: 0,09 ± 0,44 mm vs. 0,44 ± 0,73 mm; p = 0,0004 binární ISR: 8,7 % vs. 19,12 %; p = 0,078 MACE: 10,29 % vs. 19,12 %; p = 0,213
				3 roky klinika	TVR: 12,9 % vs. 22,2 %; p = 0,205 MACE: 19,1 % vs. 29,4 %; p = 0,230
ISAR-DESIRE II (2010) ^[108]	450	SES vs. PES	SES	6 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,40 ± 0,65 mm vs. 0,38 ± 0,59 mm; p = 0,85 binární ISR: 19,6 % vs. 20,6 %; p = 0,69 TLR: 16,6 % vs. 14,6 %; p = 0,52
RIBS III (2012) ^[109] <i>registr</i>	363	hetero-DES vs. kontroly (homo-DES, POBA, BMS)	DES	6 měs angio 12 měs klinika	MLD: 1,86 ± 0,7 mm vs. 1,40 ± 0,8 mm; p = 0,003 binární ISR: 22 % vs. 40 %; p = 0,008 MACE: 23 % vs. 35 %; p = 0,039 <u>hetero-DES vs. homo-DES:</u> binární ISR: (HR: 0,41; 95% CI: 0,21-0,80; p = 0,01)
RESTENT-ISR (2016) ^[81]	304	EES vs. ZES	DES	9 měs angio 3 roky klinika	LLL: 0,40 ± 0,56 mm vs. 0,45 ± 0,61 mm; p = 0,57 MACE: 15,8 % vs. 22,6 %; p = 0,276
PEPCAD-DES (2012, 2015) ^[111,112]	110	iopromide-PEB vs. POBA	DES	6 měs angio a klinika	LLL: 0,43 ± 0,61 mm vs. 1,03 ± 0,77 mm; p <0,001 binární ISR: 58,1 % vs. 17,2 %; p <0,001 MACE + ST: 50,0 % vs. 16,7 %; p <0,001
				3 roky klinika	TLR: 19,4 % vs. 36,8 %; p = 0,046 MACE: 20,8 % vs. 52,6 %; p = 0,001
Habara et al. (2013) ^[113]	208	iopromide-PEB vs. POBA	BMS/DES	6 měs angio a klinika	LLL: 0,11 ± 0,33 mm vs. 0,49 ± 0,50 mm; p <0,001 binární ISR: 4,3 % vs. 31,9 %; p <0,001 TVF 6,6 % vs. 31 %; p <0,001 <u>PEB pro BMS- vs. DES-ISR:</u> LLL: 0,05 ± 0,28 mm vs. 0,18 ± 0,38 mm; p = 0,03 binární ISR: 1,1 % vs. 9,1 %; p = 0,04

Studie (rok)	Pacienti	Terapie	Typ ISR	Doba sledování	Nejdůležitější výsledky
ISAR DESIRE III (2013) ^[114]	402	PES vs. iopromide-PEB vs. POBA	SES	9 měs angio 12 měs klinika	% DS: PEB vs. PES: 38 ± 21,5 % vs. 37,4 ± 21,8 %; p_{pro NI} = 0,007 PEB or PES vs. POBA (54,1 ± 25 %); p_{pro superior} <0,0001 pro vše
PEPCAD ISR China (2014) ^[115,116]	220	iopromide-PEB vs. PES	DES	9 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,46 ± 0,51 vs. 0,55 ± 0,61 mm; p_{pro NI} = 0,0005 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 MACE: 25,2 % vs. 30,4 %; p = 0,41
RIBS IV (2015, 2018) ^[117,118]	309	iopromide-PEB vs. EES	DES	9 měs angio 12 měs klinika	MLD: 1,80 ± 0,6 mm vs. 2,03 ± 0,7 mm; p <0,01 binární ISR: 19 % vs. 11 %; p = 0,06 MACE: 18 % vs. 10 %; p = 0,04 TLR: 16 % vs. 8 %; p = 0,035
				3 roky klinika	MACE: 20,1 % vs. 12,3 %; p = 0,04 TLR: 15,6 % vs. 7,1 %; p = 0,015
RESTORE (2018) ^[119]	172	iopromide-PEB vs. EES	DES	9 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,15 ± 0,49 mm vs. 0,19 ± 0,41 mm; p = 0,54 MLD: 1,8 ± 0,69 mm vs. 2,09 ± 0,46 mm; p = 0,03 % DS: 34 ± 21 % vs. 26 ± 15 %; p = 0,05 MACE: 7,0 % vs. 4,7 %; p = 0,51
DARE (2018) ^[120]	278	iopromide-PEB vs. EES	BMS/DES (56% DES-ISR)	6 měs angio 12 měs klinika	MLD: 1,71 ± 0,51 mm vs. 1,74 ± 0,61 mm; p_{pro NI} <0,0001 MACE: 15 % vs. 13 %; p = 0,66 TVR: 8,8 % vs. 7,1 %; p = 0,65
SeQuent Please World Wide Registry (2012) ^[121]	1523	iopromide-PEB	BMS vs. DES	9 měs klinika	TLR: 3,8 % vs. 9,6 %; p <0,001 MACE: 11,3 % vs. 5,6 %; p <0,001
Korean multicenter ISR registry (2017) ^[122]	627	iopromide-PEB vs. 2. gen. DES	BMS/DES	12 měs klinika	TLF: 9,2 % vs. 17,9 %; p <0,001 POCO: 12,4 % vs. 24,1 %; p <0,001
New Tokio Registr (2018) ^[123]	304	PEB; nespecifik	BMS/DES; ≥3 vs. ≥2 vrstvy DES	12 měs klinika	MACE: 43,1 % vs. 16,1-16,9 %; p <0,01 <u>≥2 vrstvy DES - riziko MACE:</u> HR: 3,17; 95% CI: 1,75-5,76; p <0,01 TLR: 41,2 % vs. 14,5 % -14,9 %; p <0,01
Wang et al. (2020) <i>retrospekt</i> ^[124]	160	iopromide-PEB	DES; fokální vs. nefokální ISR	9 měs angio 2 roky klinika	binární ISR: 3,7 % vs. 33,3 %; p = 0,003 MACE: 6,9 % vs. 20,6 %; p = 0,022 MACE - difuzní vs. proliferativní vs. obstruktivní ISR: 13,9 % vs. 14,8 % vs. 26,9 %; p = 0,006

Studie (rok)	Pacienti	Terapie	Typ ISR	Doba sledování	Nejdůležitější výsledky
Valentines prospective registry (2011) [127,128]	250	shellac-PEB	BMS/DES	6–9 měs klinika	MACE 11,1 % a TVR 8,6 % <u>PES- vs. SES-ISR:</u> MACE: 0 % vs. 23,8 %; p = 0,002 TVR: 0 % vs. 16,7 %; p = 0,015
Naganuma et al. (2014) [129] <i>registry</i>	158	urea-PEB vs. EES	bifurkace BMS/DES	2 roky klinika	MACE: 32,1 % vs. 27,6 %; p = 0,593 TVR: 23,7 % vs. 21,8%; p = 0,884 <u>nezávislé prediktory MACE:</u> předchozí implantace stentu pro ISR ('stent-in-stent'): HR: 2,16; 95% CI: 1,11-4,20; p = 0,023 ISR pravé bifurkace: HR: 2,98; 95% CI: 1,45-6,14; p = 0,001
Nijhoff et al. (2016) [130] <i>registr</i>	45	urea-PEB vs. shellac-PEB	BMS/DES	6 měs angio	LLL: -0,03 ± 0,43 mm vs. 0,36 ± 0,48 mm; p = 0,014 FFR dist: 0,92 ± 0,07 vs. 0,84 ± 0,13; p = 0,029 vol%IH: -16 % vs. + 36 %; p = 0,006
Pleva et al. (2017) [131] <i>registr</i>	136	seal-wing PEB vs. iopromide-PEB	BMS	12 měs angio a klinika	LLL: 0,30 vs. 0,02 mm; p < 0,0001 MLD: 1,68 vs. 2,13 mm; p = 0,0006 binární ISR: 28,12 % vs. 8,7 %; p = 0,012 MACE: 26,98 % vs. 10,29 %; p = 0,003 TVR: 20,63 % vs. 7,35 %; p = 0,009
Düsseldorf DCB registr (2017) [132]	571	BTHC-PEB vs. iopromide-PEB	BMS/DES	hospitalizace a 2 roky klinika	hospital. MACE: 1,6 % vs. 1,5 %; p = 0,93 EFS: HR: 0,65; 95% CI: 0,43-0,98; p = 0,0405
Harada et al. (2017) [133] <i>retrospekt</i>	177	BTHC-PEB vs. iopromide-PEB	bifurkační; 2 DES (cullotte, T-stent)	6 měs angio 12 měs klinika	binární ISR: 21 % vs. 25 %; p = 0,61 MACE: HR: 1,66; 95% CI: 0,73-3,0; p = 0,23
Biolux (2018) [134]	230	BTHC-PEB vs. BP-EES <i>(randomizace 2:1)</i>	BMS/DES	6 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,03 ± 0,4mm vs. 0,2 ± 0,7mm; p_{pro NI} < 0,0001 TLF: 16,7 % vs. 14,2 %; p = 0,88
RESTORE ISR China (2018) [135]	240	shellac-ammonium-PEB vs. iopromide-PEB	DES (98%)	9 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,38 ± 0,50 mm vs. 0,35 ± 0,47 mm; p_{NI} = 0,02 TLF: 13,3 % vs. 12,6 %; p = 0,87
AGENT-ISR (2020) [136]	125	acetyl-tributyl-citrát-PEB vs. iopromide-PEB	BMS/DES	6 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,397 ± 0,43 vs. 0,393 ± 0,536 mm; p_{NI} = 0,046 TLR: 7,7 % vs 10,0 %; p = 0,89 TLF: 12,3 % vs 11,7 %; p > 0,99

Studie (rok)	Pacienti	Terapie	Typ ISR	Doba sledování	Nejdůležitější výsledky
PATENT-C (2016) ^[137]	125	NDGA-PEB-ScB vs. ScB	BMS	6 měs angio a klinika	LLL: 0,17 ± 0,40 mm vs. 0,48 ± 0,51 mm; p = 0,01 binární ISR: 7 % vs. 41 %; p = 0,004 TLR: 3 % vs. 32 %; p = 0,004 MACE: 6 % vs. 32 %; p = 0,016
ISAR-DESIRE 4 (2017) ^[138]	252	ScB + BTHC-PEB vs. PEB	DES	6–8 měs angio	% DS: 35,0 ± 16,8 % vs. 40,4 ± 21,4 %; p = 0,047 binární ISR: 18,5 % vs. 32,0 %; p = 0,026
Ali et al. (2019) ^[148]	50	SEB (krystalický sirolimus; 4ug/mm ²) vs. iopromide-PEB	DES	6 měs angio 12 měs klinika	LLL: 0,17 ± 0,55 mm vs. 0,21 ± 0,54 mm; p = ns MACE: 12 % vs. 16 %; p = ns

BMS: bare-metal stent; BP- biodegradabilní polymer; BTHC: butyryl-tri-hexyl citrát; Co/Cr : kobalt-chrom; DEB: drug-eluting balonkový katetr; DES: drug-eluting stent; EES: everolimus-eluting stent; EFS: přežití bez nežádoucí příhody; FFR: frakční průtoková rezerva; HR: riziko příhody; ISR: in-stent restenóza; LLL: late lumen loss; MACE: hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody; MLD: minimální diametr lumen; NDGA: kyselina nordihydroguaiaretová; POBA: prostá balonková angioplastika; POCO (*patient-oriented composite outcomes*): jakékoliv úmrtí, IM nebo revaskularizace; PEB: paclitaxel-eluting balonkový katetr; PES: paclitaxel-eluting stent; Pt/Cr: platina-chrom; ScB: scoring balonkový katetr; SES: sirolimus-eluting stent; ST- trombóza stentu TVR/TLR: nutnost revaskularizace cílové tepny/léze; TVF: selhání cílové tepny; vol%IH: objemové % intimální hyperplázie; ZES: zotarolimus-eluting stent; % DS: procento stenózy.

7.8 Pozdní toxicita paclitaxelu?

V metaanalýze Katsanose et al. vyvstala otázka možné pozdní toxicity paclitaxelu po periferních intervencích ve femoro-polpíteální oblasti. Tato práce prokázala významně vyšší 2letou (7,2 vs. 3,8 %; HR 1,93; 95% CI: 1,27–2,93) a 5letou (14,7 % vs. 8,1 %; HR 1,93; 95% CI: 1,27–2,93) celkovou mortalitu pacientů léčených pomocí PEB či PES, včetně závislosti na dávce a době expozice paclitaxelu o $0,4 \pm 0,1$ % per mg/rok (95% CI: 0,1–0,6 %; $p < 0,001$) [140]. Koncentrace paclitaxalu u periferních PEB (2,0–3,5 ug/mm²) je sice obdobná jako u koronárních PEB (3,0 ug/mm²), nicméně celková dávka je vzhledem k velikosti těchto balonků značně vyšší (cca 4,5–8,5 mg oproti 300–600 ug). Po zveřejnění těchto výsledků však byly provedeny dodatečné korekce dat v některých z analyzovaných studií a závěry metaanalýzy nejsou jednoznačně přijímány [141].

V jiné metaanalýze vyšší celková mortalita po použití periferních PEB potvrzena nebyla ($p = 0,092$; při adjustaci na známé rizikové faktory: $p = 0,188$), ani závislost mortality na použité dávce paclitaxelu ($p=0,731$) [142].

Obdobně ani metaanalýza DAEDALUS neprokázala po lokální aplikaci paclitaxelu v rámci koronárních intervencí zvýšení celkové 3leté mortality (PEB vs. non-PES: 6 % vs. 4,2 %, $p = 0,224$) [143].

7.9 Praktická doporučení k použití drug-eluting balonkových katetrů

Na základě výsledků těchto klinických studií bylo použití DEB v guidelines ESC z roku 2018 pro revaskularizaci myokardu doporučeno jako indikace třídy I s úrovní důkazů A pro léčbu BMS i DES-ISR [144].

Dle konsenzu německé pracovní skupiny slouží DEB pouze jako prostředek k lokální aplikaci antiproliferativní látky po optimální přípravě ISR léze. Non-compliantní nebo semi-compliantní balonkový katetr s průměrem o 0,5 mm menším než referenční diametr cévy se doporučuje k predilataci s cílem zabránit sklouznutí balónku. V případech patrné inkompletní expanze stentu je nutná jeho dostatečná postdilatace pomocí většího balonkového katetru. Výhodu přináší i použití cutting nebo scoring balonkových katetrů. Po dosažení optimálních angiografických výsledků (absence významné disekce [třída > A–B], průtok TIMI 3 nebo reziduální stenóza <30 %) následuje vlastní insuflace DEB.

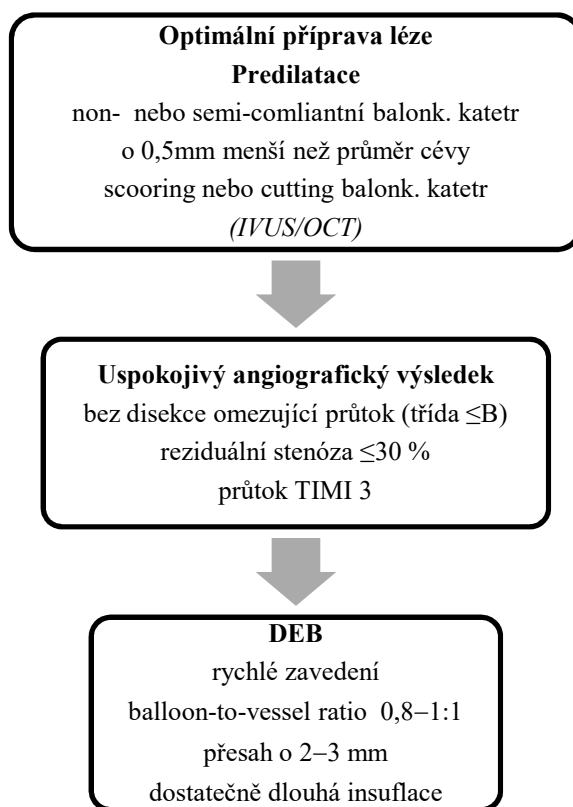
Velikost DEB je třeba zvolit tak, aby poměr velikosti balónku a cévy odpovídal 0,8–1:1. Délka balónku by lézi měla oboustranně přesahovat o 2 až 3 mm. DEB je třeba insulfovát minimálně po dobu 30–60 s na nominální tlak, aby se předešlo případné okrajové disekci (**Obrázek 6**) [145,146].

Pacienti s angiograficky „neadekvátně“ ošetřenou lézí před insulfací DEB vykazovali významně vyšší TLR než pacienti s angiograficky optimálním nálezem (35,5 % vs. 20,3 %; $p = 0,04$). Inadekvátní příprava léze je nezávislým predikorem následné TLR (HR: 1,99; 95 % CI: 1,02–3,87; $p = 0,04$) [147].

Zdá se, že u DES-ISR význam optimální přípravy léze ještě vzrůstá. Za uspokojivé periprocedurální hodnoty lze považovat: reziduální stenózu <20 %, poměr velikosti použitého DEB ke stentu > 0,91 a dobu insulface DEB >60 sekund. Riziko TLF se pohybuje od 8,3 % při splnění všech 3 parametrů až po 66,7 %, jestliže se nepodařilo dosáhnout žádného z nich ($p < 0,001$) [148].

Dle nejnovějších doporučení by duální antiagregační terapie měla být podávána po dobu 6 měsíců [146, 149].

Obrázek 6 - Praktické doporučení použití DEB



7.10 Sirolimus-eluting balonkové katetry (SEB)

Preferovanou antiproliferativní látkou používanou k lokální aplikaci pomocí DEB je již zmiňovaný paclitaxel, a to především pro svou ireverzibilní vazbu na mikrotubuly, která už při krátkodobé aplikaci dosahuje dlouhodobého antiproliferativního účinku [150].

Sirolimus a jeho analoga se reverzibilně naváží na FK-506 vazebný protein 12 za vzniku komplexu se savčím receptorem pro rapamycin, čímž dochází k blokaci buněčného cyklu na přechodu mezi G1 a S fází [151].

Na rozdíl od paclitaxelu, u sirolimu je pro účinnou inhibici neointimální hyperplázie nutné několikátýdenní lokální působení [151,152]. Za další nevýhodu může být také považována jeho obtížná vazba na povrch balonkového katetru a jeho horší penetrace do tkání.

Srovnání účinnosti různých forem sirolimu (amorfního či krystalického) vázaného na povrch balonkového katetru provedli v preklinické studii Clever et al. Došli k závěru, že krystalická forma oproti formě amorfni vykazuje lepší schopnost penetrace do tkání (o $14 \pm 4,6\%$) a delší perzistenci v cévní stěně (o 40–60 % za měsíc). Účinné dávky, které vedly po 1 měsíci k významnému snížení neointimální hyperplázie se pohybovaly v rozmezí $4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ až $2 \times 7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ [153].

Na prasečím modelu bylo zjištěno, že iopromide-coated zotarolimus-eluting balonkový katetr ve srovnání s POBA významně inhibuje neointimální proliferaci ($p = 0,001$) a snižuje zánětlivé skóre ($p = 0,013$) [154].

Ali et al. prokázali shodnou angiografickou (6měsíční LLL) a klinickou účinnost (12měsíční MACE) SEB s koncentrací krystalického sirolimu $4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a iopromide-coated PEB u malé skupiny pacientů s DES-ISR (**Tabulka 5**) [155].

Nanočástice sirolimu obalené fosfolipidem (phospholipid-encapsulated) zlepšují lipofilitu sirolimu a tím i jeho transfer do tkání s dosažením vyšší lokální koncentrací [152].

V malém registru SABRE byla sledována účinnost SEB (s roztokem fosfolipidem obalených nanočástic sirolimu aplikovaným přes mikropóry balónku; Virtue; Caliber Therapeutics, New Hope, USA) v léčbě ISR. Po 30 dnech nebylo prokázáno žádné TLF (primární bezpečnostní end-point). 6měsíční angiografické parametry (LLL) byly významně lepší ve srovnání s historickými daty s POBA ($p < 0,0001$); četnost 6měsíčních

binárních restenóz odpovídala 19,1 %, 12měsíčních TLF 12,2 % a MACE 14,3 %. Avšak je třeba brát v potaz, že pouze 72 % pacientů bylo léčeno podle protokolu studie. V této skupině pak byl LLL oproti celému souboru významně nižší ($p = 0,0005$), obdobně nižší byl i výskyt binárních restenóz (2,8 %; $p < 0,0001$), TLF a MACE (po 2,8 %) [156].

Další možností je přímé nanosení sirolimových nanočástic ve fosfolipidovém obalu na povrch balonkového katetru, obdobně jako paclitaxelu u PEB. Tato metoda se 100–300 nm velkými nanočásticemi (Nanoluté coating) s koncentrací sirolimu 1,27 mg/mm² je využívána u SEB MagicTouch (Concept Medical, Miami, USA). Je-li klinicky tolerována, je doporučena delší doba insuflace, a to až na 60 sekund [152].

V klinické praxi sledovalo účinnost SEB s Nanoluté coatingem několik registrů. Do malého registru FASICO bylo zařazeno 32 pacientů (47 % z nich ošetřených pro ISR). Výskyt MACE po 6 měsících, zejména kvůli nutnosti TLR, byl 9,4 % [157].

Větší registr Nanoluté hodnotil 408 pacientů (435 lézí; 45 % z nich ISR, a to zejména DES-ISR). Primárního end-pointu, periprocedurální úspěšnosti, bylo dosaženo v 98,9 % případů. Četnost MACE po uplynutí doby 24 měsíců byla v celém souboru 4,2 %, v podskupině s ISR dosáhla hranice 5,5 %. Procento případů s nutností TLR (3,2 %; ISR léze 4,4 %) bylo srovnatelné se staršími PEB registry Valentines a Sequent PleaseWorld Wide Registry [158,127,117].

Tabulka 6 - Sirolimus-eluting balonkové katetry

Balonkový katetr	Výrobce	Účinná látka	Dávka	Excipient
Virtue [®] DCB	Caliber Therapeutics	nanočástice sirolimu	3 mg	porózní balonkový katetr
Sequent Please [®] SCB	B. Braun	krystalický sirolimus	4 ug/mm ²	-
Selution [®] DCB	Med Alliance	nanočástice sirolimu	1 µg/mm ²	mikrorezervoáry z fosfolipidů
MagicTouch [™]	Concept Medical	nanočástice sirolimu	1,27 µg/mm ²	fosfolipidový obal

Cílem stále aktivního registru EASTBOURNE je zařazení 2000 pacientů léčených Nanoluté SEB. Jako primární end-point byla zvolena nutnost TLR po 12 měsících a publikace závěrečných výsledků se očekává v roce 2022.

Přehled dostupných SEB je uveden v **Tabulce 6**.

8. Soubor pacientů a metodika

Naši práci zabývající se in-stent restenózami lze rozdělit zhruba na dvě části. V první jsme se zaměřili na rizikové faktory ISR, ve druhé jsme se následně zabývali její terapií. Metodologie těchto studií je detailněji popsána v rámci jednotlivých publikací, z toho důvodu je zde uvedena pouze stručně.

Soubor, u kterého jsme studovali rizikové faktory ISR, zahrnoval pacienty s prokázanou BMS-ISR léčených ve FN Ostrava v letech 2010–2013. Kontrolní skupinu tvořili pacienti shodující se v demografických, hlavních klinických a angiografických rizikových faktorech (pohlaví, věk, diabetes mellitus, průměr stentu \pm 0,5 mm), u kterých byla ISR vyloučena pomocí MS-CT koronarografie 12 měsíců po implantaci BMS. Byly sledovány biochemické rizikové faktory a vyšetřovány jednonukleotidové polymorfismy (SNP; single nucleotide polymorphism) vybraných genů [159,160].

Z biochemických parametrů jsme se zaměřili na plazmatické nebo sérové hladiny:

- matrix-metalloproteináz (MMP) 2, 3 a 9
- myeloperoxidázy (MPO)
- asymetrického dimethylargininu (ADMA)
- lipoproteinů (a) (Lp[a])
- apolipoproteinů E a D (Apo E a D)
- lecitin-cholesterol acyltransferázy (LCAT)

Vybrané sledované SNP jsou uvedeny v **Tabulce 7**.

Tabulka 7- Vybrané jednonukleotidové polymorfismy

Polymorfismus			
Gen	Úroveň kódující DNA	Úroveň proteinu	NCBI
<i>BCHE</i>	c.1699G>A	p.Ala567Thr	rs1803274
<i>ROS1</i>	c.6637G>A	p.Asp2213Asn	rs529038
<i>UCP3</i>	c.-238C>T		rs1800849
<i>GPXI</i>	c.599C>T	p.Pro200Leu	rs1050450
<i>ALOX5AP</i>	c.117-5723G>A		rs17216473
<i>APOE*2</i>	c.526C>T	p.Arg176Cys	rs7412

Gen	Úroveň kódující DNA	Úroveň proteinu	NCBI
<i>APOE*4</i>	c.388T>C	p.Cys130Arg	rs429358
<i>GC</i>	c.1296T>G	p.Asp432Glu	rs7041
<i>GC</i>	c.1307C>A	p.Thr436Lys	rs4588
<i>VDR</i>	c.2T>C	p.Met1Thr	rs2228570
<i>LRPI</i>	c.300C>T	p.Asp100=	rs1799986
<i>LDLR</i>	c.81C>T	p.Cys27=	rs2228671

Podkladem druhé části naší práce zabývající se léčbou ISR je klinická randomizovaná studie TIS (Terapie In-Stent restenóz; *Clinical Trial Registration*; <http://www.clinicaltrials.gov>. NCT01735825), ve které bylo 136 pacientů s BMS-ISR randomizováno 1:1 k léčbě pomocí iopromide-coated PEB (Sequent Please; B. Braun, Melsungen, Německo) nebo k implantaci EES stentu (Promus; Boston Scientific, Marlborough, USA) s platina-chromovou metalickou platformou. Studie byla designována jako non-inferioritní a probíhala ve Fakultní nemocnici Ostrava v letech 2012–2014. Pacienti byli klinicky a angiograficky sledováni po dobu 12 měsíců [105].

Primárním end-pointem byl:

- late lumen loss (LLL) dle kontroní QCA po 12 měsících

Sekundární end-pointy:

- výskyt opakovaných binárních restenóz po 12 měsících
- výskyt MACE po 12 měsících

Následně byla studie rozšířena na 3leté klinické sledování, u kterého jsme se zaměřili na dlouhodobý výskyt MACE [106].

V již nerandomizované studii jsme srovnali efekt léčby BMS-ISR pomocí novějších seal-wing PEB (Protége; Blue Medical, Helmond, Nizozemí) s iopromide-coated PEB a EES větvemi studie TIS. Primární i sekundární end-pointy byly stejné [131].

Na základě výsledků naší studie TIS jsme spolupracovali na metaanalýze DAEDALUS, která hodnotila terapii celkem 1976 pacientů s BMS či DES-ISR pomocí PEB a EES [143,161]. Přehled zařazených studií je uveden v **Tabulce 8**.

Tabulka 8 - Přehled studií zahrnutých do metaanalýzy DAEDALUS

Studie	Pacienti/ léze	Typ ISR	Typ PEB	Typ DES
PEPCAD II	131	BMS	iopromide-coated; 3ug/mm ²	PES
ISAR-DESIRE III	268/340	DES	iopromide-coated; 3ug/mm ²	PES
PEPCAD China ISR	215/221	DES	iopromide-coated; 3ug/mm ²	PES
RIBS V	189	BMS	iopromide-coated; 3ug/mm ²	EES; CoCr; DP
SEDUCE	49	BMS	iopromide-coated; 3ug/mm ²	EES; CoCr; DP
RIBS IV	309	DES	iopromide-coated; 3ug/mm ²	EES; CoCr; DP
TIS	136/148	BMS	iopromide-coated; 3ug/mm ²	EES; PtCr; DP
DARE	278	BMS/DES	iopromide-coated; 3ug/mm ²	EES; CoCr; DP
RESTORE	172	DES	iopromide; 3ug/mm ²	EES; CoCr; DP
BIOLUX-RCT	229/243	BMS/DES	BTHC-coated; 3ug/mm ²	SES; CoCr; BP

V současnosti probíhající navazující studii TIS-2 (Terapie In-Stent restenóz 2; *Clinical Trial Registration*; <http://www.clinicaltrials.gov>. NCT03667313) je srovnávána terapii BMS i DES-ISR pomocí sirolimus-eluting balonkového katetru (potaženého sirolimovými nanočásticemi ve fosfolipidovém obalu, s koncentrací sirolimu 1,27 ug/mm²; MagicTouch [Concept Medical, Miami, USA]) oproti iopromide-coated PEB (Sequent Please Neo).

Design studie (non-inferioritní, 1:1 randomizovaná studie) spolu s primárními (12měsíční LLL) a sekundárními end-pointy (12měsíční výskyt binárních ISR a MACE) zůstaly shodné s předchozí studií TIS. Ke konci srpna 2020 bylo do této studie zařazeno 99 z celkového plánovaného počtu 132 pacientů a publikaci výsledků očekáváme v roce 2022.

9. Přehled publikovaných prací

1. Pleva L, Kusnierova P, Plevova P, Zapletalova J, Karpisek M, Faldynova L, Kovarova P, Kukla P. Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159(4): 586-594

Cílem práce bylo posouzení vlivu vybraných biochemických rizikových faktorů na vznik in-stent restenózy v bare-metal stentech. Studijní soubor tvořilo 111 pacientů s BMS-ISR a odpovídající kontrolní soubor shodný v hlavních standardních rizikových faktorech, u kterých byla in-stent restenóza vyloučena pomocí MS-CT koronarografie.

Byla prokázána souvislost mezi zvýšením plazmatických hladin MMP-3 (OR: 1,013; 95 % CI: 1,004–1,023; $p = 0,005$), MMP-9 (OR: 1,014; 95% CI: 1,008–1,020; $p < 0,0001$) nebo MPO (OR: 1,003; 95% CI: 1,001–1,005; $p = 0,002$) a zvýšením rizika výskytu BMS-ISR.

S obdobným zvýšením rizika ISR bylo spojeno také snížení sérových a plazmatických hladin ADMA (OR: 0,212; 95% CI: 0,054–0,827; $p = 0,026$), ApoE (OR: 0,924; 95% CI: 0,899–0,951; $p < 0,0001$), ApoD (OR: 0,919; 95% CI: 0,880–0,959; $p = 0,0001$) nebo LCAT (OR: 0,927; 95% CI: 0,902–0,952; $p < 0,0001$).

Matrix metalloproteinázy (MMP) představují skupinu proteolytických enzymů, které jsou při mechanickém poškození cévní stěny produkovány endoteliálními buňkami, makrofágy i VMSC a podílí se na odbourávání extracelulární matrix. Jsou zapojeny do procesu hojení a remodelace a ovlivňují tvorbu neointimální tkáně v místě implantovaného stentu. Naše výsledky potvrdily vliv zvýšených hladin MMP-3 a 9 na výskyt ISR v bare-metal stentech, na rozdíl od předchozích prací však souvislost mezi zvýšením hladiny MMP-2 a ISR prokázána nebyla [162-164].

Asymetrický dimethylarginin (ADMA) představuje kompetitivní inhibitor endoteliální syntázy oxidu dusnatého a vede k snížení vasomotorické reaktivity cévní stěny a progresi aterosklerózy. Podporou proliferace VSMC a tvorby extracelulární matrix by taktéž mohl ovlivňovat proces neointimální hyperplázie. Na rozdíl od předchozích studií jsme neprokázali souvislost mezi zvýšením hladiny ADMA a výskytem ISR [165-167]. Naopak, rizikový faktor představovalo její snížení.

Posouzení role jednotlivých biochemických faktorů a jejich podílu na vzniku in-stent restenózy v drug-eluting stentech bude vyžadovat další výzkum.

2. Pleva L, Kovarova P, Faldynova L, Plevova P, Hilscherova S, Zapletalova J, Kusnierova P, Kukla P. The rs1803274 polymorphism of the *BCHE* gene is associated with an increased risk of coronary in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15: 135 DOI 10.1186/s12872-015-0128-8.

Cílem práce bylo sledování souvislosti vybraných SNP a výskytu in-stent restenózy v bare-metal stentech v naší střeoevropské populaci. Studijní soubor představovalo 160 pacientů s BMS-ISR a odpovídající kontrolní soubor.

Bylo prokázáno, že SNP rs1803274 v genu *BCHE* je spojen s významně vyšším rizikem BMS-ISR (OR 1,934; 95% CI: 1,181–3,166; p = 0,009). Přítomnost alely c.1699G>A jak v heterozygotní (GA), tak v homozygotní formě (AA) představuje rizikový faktor vzniku ISR.

K obdobnému výsledku dospěl i Oguri et al. u japonské populace [168]. U vybraných SNP ostatních kandidátních genů, u kterých byla také prokázána souvislost se zvýšeným výskytem ISR (*ROSI*, *GPX*) nebo rizikem opakovaných ISR (*UCP*) v japonské populaci, v naší střeoevropské populaci tato spojitost potvrzena nebyla [168,169]. Podobně jsme nezjistili ani vazbu se SNP rs17216473 v genu *ALOX5AP* popisovanou v severoamerické populaci [170].

3. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003316.

Randomizovaná klinická studie srovnávající léčbu in-stent restenózy v bare metal stentech pomocí iopromide-coated PEB s implantací EES (s platina-chromovou metalickou platformou).

Studie byla designována jako non-inferioritní, nicméně prokázala nejen non-inferioritu, ale i superioritu použití iopromide-coated PEB v léčbě BMS-ISR oproti EES hodnocenou dle

primárního angiografického end-pointu, 12měsíčního LLL. Vzhledem k nenormální distribuci hodnot LLL bylo provedeno i srovnání obou větví za použití vhodného neparametrického (Mann-Whitney U) testu. Bylo prokázáno, že léčba BMS-ISR pomocí iopromide-coated PEB je spojena s významně nižším 12měsíčním LLL (0,02 vs. 0,19 mm; $p = 0,0004$) oproti EES. Obdobné rozdíly byly zjištěny také u rizikových podskupin pacientů s délkou ISR léze >10 mm (0,05 vs. 0,26 mm; $p = 0,0002$) a diametrem tepny <3 mm (0,05 vs. 0,16 mm; $p = 0,003$), ne však u diabetiků ($p = 0,254$). V klinickém sledování nebyl po 12 měsících rozdíl ve výskytu opakovaných binárních restenóz (8,7 % vs. 19,12 %; $p = 0,078$) a MACE (10,29 % vs. 19,12 %; $p = 0,213$) mezi skupinami statisticky významný. Samotná implantace EES představovala významně vyšší riziko opakované binární ISR (OR = 3,132; 95% CI: 1,058–9,269; $p = 0,039$), a to i po korelaci s ostatními rizikovými faktory.

Účinnost léčby BMS-ISR pomocí iopromide-coated PEB byla potvrzena v několika studiích, zmíněnými v úvodní části práce, ve kterých byla porovnávána s POBA nebo implantací PES [98-102].

Studie RIBS V, která se taktéž zabývala srovnáním léčby BMS-ISR pomocí iopromide-PEB a novějších EES (kobalt-chromová metalická platforma), dospěla na rozdíl od studie TIS po 9 měsících k významně nižšímu MLD (primární angiografický end-point) a % DS ve skupině EES. Významný rozdíl v LLL ve studii RIBS V zaznamenán nebyl. Možným vysvětlením, kromě jinak zvolených primárních end-pointů, by mohlo být použití everolimových stentů s jinou metalickou platformou, použitý permanentní polymerní coating byl obdobný.

Nicméně v klinických end-pointech, výskytu opakovaných binárních ISR a 12měsíčních MACE nebo TVR se obě skupiny PEB i EES ve studii RIBS V, obdobně jako ve studii TIS nelišily [103].

4. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. 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;1-9. DOI: 10.1002/ccd.27688

Rozšíření studie TIS o 3leté klinické sledování. Po 12 měsících byl mezi skupinami iopromide-coated PEB a EES zaznamenaná statisticky nevýznamný rozdíl ve výskytu nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE: 10,29 % vs. 19,12 %; $p = 0,213$).

Četnost těchto příhod se v mezidobí prvního a třetího roku ve skupinách iopromide-coated PEB a EES již dále nelišila ($p > 0,999$). V 3letém sledování tak rozdíl v celkovém výskytu MACE ($p = 0,211$), včetně jednotlivých nežádoucích příhod (KV úmrtí: $p = 0,622$; IM: $p = 0,650$ nebo nutnosti TVR: $p = 0,286$), nebyly mezi skupinami statisticky významné.

V dlouhodobém 3letém sledování již zmiňované studie RIBS V byla zaznamenána nižší nutnost opakované TLR u EES, ale nutnost TVR ani celkový výskyt MACE významných rozdílů nedosáhly [104].

Přes rozdílné vyznění časných angiografických výsledků studií TIS a RIBS V, vedlo použití iopromide-coated PEB i EES v obou těchto studiích k srovnatelným dlouhodobým klinickým výsledkům [103,105]. Oba přístupy se v léčbě BMS-ISR jeví jako racionální, použití PEB by mohlo být preferováno jako metoda 1. volby ve snaze zabránit implantaci další metalické vrstvy stentu do cévní stěny.

5. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Efficacy of a seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of bare metal stent restenosis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17:168 DOI 10.1186/s12872-017-0602-6.

Práce srovnávající účinnost drug-eluting balonkových katetrů s rozdílným způsobem vazby paclitaxelu na jejich povrch v léčbě BMS-ISR. Novější seal-wing PEB byly porovnány s iopromide-coated PEB v rámci studie TIS.

Použití seal-wing PEB v léčbě BMS-ISR vedlo, na rozdíl od iopromide-coated PEB, k významně horším 12měsíčním angiografickým (LLL: 0,30 vs. 0,02 mm; $p < 0,0001$ a opakované binární ISR: 28,12 % vs. 8,7 %; $p = 0,012$) i klinickým (celkový výskyt MACE: 26,98 % vs. 10,29 %; $p = 0,003$; zvláště TVR: 20,63 % vs. 7,35 %; $p = 0,009$) výsledkům.

Pokud bychom výsledky seal-wing PEB srovnali s implantací EES, statisticky významné rozdíl by zaznamenané nebyly (LLL: 0,30 vs. 0,19 mm; $p = 1,000$; opakované binární

ISR: 28,12 % vs. 19,12 %; $p = 0,666$; 12měsíční výskyt MACE: 26,98 % vs. 19,12 %; $p = 0,102$ nebo TVR: 20,63 % vs. 16,18 %; $p = 0,360$).

U paclitaxel-eluting balonkových katetrů nelze hovořit o skupinovém efektu, protože různé PEB prokazují rozdílnou účinnost v závislosti na způsobu aplikace paclitaxelu na jejich povrch. Řada PEB s rozdílným coatingem byla srovnávána v registrech i několika randomizovaných studiích [128-130,132-136].

Seal-wing technologie, kdy je paclitaxel nanesen přímo na povrch balonkového katetru a následně skryt pod jeho záhyby jen s povrchovým hydrofilním coatingem, se nejeví tak účinná jako coating s iopromidem.

6. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol* 2018;15:173-184

Přehledová práce zabývající se nejnovějšími poznatky v léčbě ISR. Jejím cílem bylo podat ucelený přehled o patofyziologii, rizikových faktorech, diagnostických přístupech, klinickém obraze i terapeutických možnostech v léčbě BMS i DES-ISR.

7. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, Pérez-Vizcayno MJ, Kang DY, Degenhardt R, Pleva L, Baan J, Cuesta J, Park DW, Schunkert H, Colleran R, Kukla P, Jiménez-Quevedo P, Unverdorben M, Gao R, Naber CK, Park SJ, Henriques JPS, Kastrati A, Byrne RA. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehz594.

Metaanalýza 10 randomizovaných klinických studií srovnávající účinnost PEB oproti implantaci DES u pacientů s BMS i DES-ISR.

V 3letém sledování metaanalýza prokázala významně vyšší riziko nutnosti opakované revaskularizace cílové léze (16 % vs 12 %; HR: 1,32, 95% CI: 1,02–1,7; $p = 0,035$) v celém souboru pacientů s ISR léčených pomocí PEB. Na tomto výsledku se podílí především rozdílná nutnost TLR u pacientů s DES-ISR (20,3 % vs 13,4 %; HR: 1,6; 95 %

CI: 1,19–2,14; $p = 0,002$), zatímco v podskupině pacientů s BMS-ISR se výsledky mezi použitím PEB a DES nelišily (TLR: 9,2 % vs 10,2 %; HR: 0,84; 95% CI: 0,51–1,38; $p = 0,49$). 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 %, HR 0,80; 95% CI: 0,58–1,09; $p = 0,152$), a to i v jednotlivých podskupinách pacientů s BMS-ISR (8,7 % vs. 7,5 %; HR 1,13; 95% CI: 0,65–1,96; $p = 0,673$) a DES-ISR (9,5 % vs. 13,3 %; HR 0,69, 95% CI: 0,47–1,0; $p = 0,146$).

Léčba DES-ISR se pomocí PEB jeví jako obtížnější. Sdružená analýza PEB větví studií RIBS IV a V prokázala významně horší 9měsíční angiografické (MLD, binární ISR) a 12měsíční klinické (MACE, TVR) výsledky u pacientů s DES-ISR ve srovnání s BMS-ISR lézemi [126].

Metaanalýza ICARUS iopromide-coated PEB větví z 6 randomizovaných studií s DES-ISR prokázala 20,8 % rekurenci binárních ISR, kdy nezávislými prediktory reISR byly délka léze (OR, 1.58; 95% CI: 1.10–2.26; $p = 0.012$ pro každých 5 mm délky) a průměr tepny (OR, 1.42; 95% CI: 1.12–1.79; $p = 0.003$ pro každých 0.5 mm redukce průměru) [171].

Způsob, jak zlepšit účinnost PEB u DES-ISR, by mohlo představovat přijetí přísnějších angiografických kritérií pro optimální přípravu ISR léze před vlastní insuflací PEB dle doporučení Rhee et al. nebo častější využití intravaskulárních zobrazovacích metod. Nicméně agresivnější predilatace může vést k vyššímu výskytu edge-disekcí s následnou nutností implantace DES [148].

8. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, Pérez-Vizcayno MJ, Kang DY, Degenhardt R, Pleva L, Baan J, Cuesta J, Park DW, Schunkert H, Colleran R, Kukla P, Jiménez-Quevedo P, Unverdorben M, Gao R, Naber CK, Park SJ, Henriques JPS, Kastrati A, Byrne RA. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2664-78.

Srovnání léčby BMS a DES-ISR v metaanalýze 10 randomizovaných klinických studií. Jsou hodnoceny rozdíly v léčbě jednotlivých podskupin BMS a DES-ISR zvláště jak

pomocí PEB, tak DES. Dále je srovnávána léčba BMS a DES-ISR navzájem bez ohledu na typ použité léčby.

Léčba BMS-ISR byla oproti DES-ISR spojena s významně nižším rizikem TLR (9,7 % vs. 17 %; HR: 0,56; 95% CI: 0,42–0,74; $p < 0,0001$). V kombinovaném bezpečnostním end-pointu se oba typy ISR nelišily (8,1 % vs. 11,3 %; HR 0,75; 95% CI: 0,54–1,07; $p = 0,116$).

Možnou příčinou obtížnější léčby DES-ISR může být rezistence k antiproliferativní terapii (jako primární příčina selhání DES) nebo rozdíly v histopatologickém obraze s větším podílem neoaterosklerózy v restenotické tkáni [172-174].

9. Pleva L, Kukla P. The Role of Drug-Eluting Balloon Catheters in the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: Current Perspectives. Kapitola v knize „*Horizons in World Cardiovascular Research*“ nakladatelství: Nova Science Publishers, Inc. USA, 2018; pp: 133-156; ISBN: 978-1-53614-184-9.

Přehledová kapitola popisující současné možnosti DEB v léčbě ISR. Jsou zmíněny PEB s různým coatingem, jejich význam a účinnost v léčbě BMS i DES-ISR, včetně srovnání s jinými dostupnými metodami. Dále je diskutováno použití sirolimu ke coatingu balonkových katetrů, jeho rozdílné farmakokinetické vlastnosti a úskalí, která jsou spojena s jeho krátkodobou aplikací pomocí DEB.

10. Pleva L, Jonszta T, Kukla P, Zapletalová J. Porovnání multi-detektorové CT a selektivní koronarografie v posuzování průchodnosti implantovaných stentů. *Interv Akut Kardiol.* 2014; 13(3): 114–118

Práce posuzující možnosti MS-CT koronarografie v diagnostice ISR. Uspokojivé vyšetřitelnosti bylo pomocí 124 detektorového CT dosaženo u 98,2 % implantovaných stentů. Senzitivita a specifická v průkazu ISR dosáhla 80 % a 97,1 %, s 94,1 % pozitivní a 89,2 % negativní prediktivní hodnotou.

V metaanalýzách Suna a Kumbhaniho et al. byla senzitivita a specificita MS-CT koronarografie v detekci ISR 90 % a 91 %, s pozitivní a negativní prediktivní hodnotou 68 % a 98 % [41,42].

MS-CT koronarografie by mohla představovat méně invazivní alternativu k SKG v hodnocení průchodnosti implantovaných stentů, zvláště ve specifických lokalizacích, např. kmeni ACS. Hlavní limitací této metody jsou „metal blooming“ artefakty (přezařování strutů implantovaného stentu), které mohou být příčinou podhodnocení diametru lumen ve stentu. Lepších výsledků je dosahováno u stentů >3 mm oproti menším stentům.

11. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Efficacy of seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of drug-eluting stent restenosis. *Interv Akut Kardiol* 2018; 17(4): 206-210.

Pilotní studie srovnávající účinnost seal-wing paclitaxel-eluting balonkových katetrů v léčbě DES-ISR.

Léčba DES-ISR pomocí seal-wing PEB vedla k významně vyššímu 12měsíčnímu LLL ($1,12 \pm 0,83$ mm vs. $0,47 \pm 0,57$ mm; $p = 0,008$), % DS ($62,6 \pm 29,2$ % vs. $42,4 \pm 27,9$ %; $p = 0,020$) a vyššímu výskytu opakovaných binárních ISR ($64,3$ % vs. $28,1$ %; $p = 0,014$) oproti BMS-ISR. Byl zaznamenán vysoký počet nežádoucích klinických příhod, přestože jejich rozdíl statistické významnosti nedosáhl (MACE: 50 % vs. 30 %; $p = 0,103$; TVR: $43,7$ % vs. $20,6$ %; $p = 0,103$).

Obdobně jako u BMS-ISR ani u DES-ISR nenaplnily seal-wing PEB očekávání, a vzhledem k vysokému výskytu MACE, bylo na našem pracovišti od jejich dalšího používání upuštěno.

10. Závěr

Podkladem této habilitační práce jsou studie zabývající se jak rizikovými faktory koronárních in-stent restenóz, tak i jejich následnou léčbou, a to především za pomoci drug-eluting balonkových katetrů.

V části věnující se rizikovým faktorům byla prokázána souvislost mezi zvýšenými plazmatickými hladinami matrix-metalloproteináz 3 a 9 nebo myeloperoxidázy a rizikem vzniku in-stent restenóz. V případě asymetrického dimethylargininu, lecitin-cholesterol acyltransferázy nebo apo-lipoproteinů E a D se toto riziko váže naopak ke snížení jejich hladin.

Z analýzy jednonukleotidových polymorfismů vybraných kandidátních genů vyplynula jako rizikový faktor přítomnost SNP rs1803274 v genu *BCHE*.

V části věnující se léčbě in-stent restenóz, prokázala randomizovaná klinická studie TIS významně lepší angiografické výsledky, nižší 12měsíční late lumen loss, u pacientů s restenózami v bare-metal stentech léčenými paclitaxel-eluting balonkovými katetry s iopromidovým coatingem oproti implantaci everolimových stentů.

V jejím rozšířeném 3letém sledování však rozdíl ve výskytu hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod dosažen nebyl.

V další studii byla porovnávána účinnost paclitaxel-eluting balonkových katetrů s rozdílnou povrchovou úpravou v léčbě in-stent restenóz. Oproti balonkovým katetrům s iopromidovým coatingem prokázaly tzv. seal-wing balonkové katetry, kdy je paclitaxel nanesen přímo na povrch balonku a následně skryt pod jeho záhyby, významně horší angiografické (vyšší late lumen loss i výskyt opakovaných binárních restenóz) i klinické výsledky (vyšší četnost nežádoucích kardiovaskulárních příhod, především častější nutnost opakované revaskularizace cílové tepny).

Metaanalýza DAEDALUS uvedla naši studii TIS do širších souvislostí. Zahrnula celkem 10 randomizovaných studií srovnávající léčbu in-stent restenóz v bare-metal i drug-eluting stentech pomocí paclitaxelových balonkových katetrů a drug-eluting stentů. Oproti naší práci prokázala ve skupině léčené paclitaxelovými balonkovými katetry zvýšení nutnosti opakované revaskularizace cílové léze. Tento výsledek byl způsoben především rozdíly

v léčbě restenóz v drug-eluting stentech, zatímco v podskupině pacientů s restenózou v bare-metal stentu se účinnost paclitaxel-eluting balonkových katetrů a drug-eluting stentů nelišila.

Přestože široké rozšíření drug-eluting stentů snížilo četnost výskytu koronárních in-stent restenóz a umožnilo katetrizační léčbu i komplexních lézí, které byly dříve vyhrazeny jen chirurgické revaskularizaci, zbývající in-stent restenózy v těchto stentech představují o to obtížněji řešitelný problém. K posouzení potenciálního přínosu nových sirolimus-eluting balonkových katetrů v léčbě in-stent restenóz, zvláště v drug-eluting stentech, bude zapotřebí dalších klinických studií.

11. Literatura

1. Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. *Cardiovasc Ther* 2011; 29: 190–198.
2. Byrne RA, Joner M, Massberg S, et al. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents. In *Coronary stenosis, imaging, structure and physiology*, 1st Edition; Escaned J, Serruys PW, Eds.; Europa Edition: Toulouse, France, 2010; 475–496.
3. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758–69.
4. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1769–76.
5. Horvath C, Welt FG, Nedelman M, et al. Targeting CCR2 or CD18 inhibits experimental in-stent restenosis in primates: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted. *Circ Res* 2002; 90: 488–94.
6. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44–52.
7. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 157–63.
8. Farooq V, Räber L, Gogas BD, et al. In-stent restenosis. In *Percutaneous interventional cardiovascular medicine, the PCR–EAPCI textbook*, 1st Edition; Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, et al, Eds.; Europa Edition: Toulouse, France, 2012; 785–826.
9. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GGL, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2399–2404.
10. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The Pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1314–1322.
11. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis. *JACC* 2014; 63: 2659–2673.
12. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, et al. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 53–62.
13. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428–1436.
14. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866–1873.
15. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 651–659.
16. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Restenosis after coronary placement of various sent types. *Am J Cardiol* 2001; 87: 34–39.
17. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 2293–300.

18. Rathore S, Terashima M, Katoh O, et al. Predictors of angiographic restenosis after drug-eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroInterv* 2009; 5: 349–54.
19. Lee CW, Park DW, Lee BK, et al. Predictors of restenosis after placement of drug-eluting stents in one or more coronary arteries. *Am J Cardiol* 2006; 97: 506–11.
20. Roy P, Okabe T, Pinto-Slottow TL, et al. Correlates of clinical restenosis following intracoronary implantation of drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2007; 100: 965–9.
21. Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, et al. Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 603–607.
22. Tarr GP, Williams GT, Wilkins VHT, et al. Intra-individual changes of active matrix metalloproteinase-9 are associated with clinical in-stent restenosis of bare metal stents. *Cardiology* 2013; 124: 28–35.
23. Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, et al. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 90–97.
24. Verschuren JJW, Trompet S, Postmus I, et al. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: results of the GENDER Study. *PLoS One* 2012; 7: e42401.
25. Lehmann KG, Melkert R, Serruys PW. Contributions of frequency distribution analysis to the understanding of coronary restenosis. A reappraisal of the gaussian curve. *Circulation* 1996; 93: 1123–32.
26. Schomig A, Kastrati A, Elezi S, et al. Bimodal distribution of angiographic measures of restenosis six months after coronary stent placement. *Circulation* 1997; 96: 3880–7.
27. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005; 111: 3435–42.
28. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, et al. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 23–32.
29. Kereiakes DJ, Kuntz RE, Mauri L, et al. Surrogates, substudies, and real clinical end points in trials of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1206–12.
30. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–8.
31. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2399–404.
32. Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1201–5.

33. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630–5.
34. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1305–10.
35. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J* 2009; 158: 284–93.
36. Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31: 165–76.
37. Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007023. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023
38. Rixe J, Achenbach S, Ropers D, et al. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *Eur Heart J* 2006; 27: 2567–2572.
39. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. Coronary in-stent restenosis: assessment with CT coronary angiography. *Radiology* 2012; 265: 410–417.
40. Mahnken AH. CT imaging of coronary stents: past, present, and future. *ISRN Cardiol* 2012; 2012: 139823. doi: 10.5402/2012/139823
41. Sun Z, Almutairi AMD. Diagnostic accuracy of 64 multislice CT angiography in the assessment of coronary in-stent restenosis: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2010; 73: 266–273.
42. Kumbhani DJ, Ingelmo CP, Schoenhagen P, et al. Meta-analysis of diagnostic efficacy of 64-slice computed tomography in the evaluation of coronary in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1675–1681.
43. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.
44. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
45. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001; 103: 2816–21.
46. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISARSTEREO- 2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1283–8.
47. Legrand V, Kelbaek H, Hauptmann KE, et al. Clinical and angiographic analysis with a cobalt alloy coronary stent (driver) in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2006;97:349–52.
48. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary

Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.

49. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38–42.

50. Holmes DR, MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634–640.

51. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221–31.

52. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215–23.

53. Serruys PW, Ong ATL, Piek JJ, et al. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroInterv* 2005; 1: 58–65.

54. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798–806.

55. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895–904.

56. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653–62.

57. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A Meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1373–80.

58. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroInterv* 2006; 2: 286–294.

59. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1903–13.

60. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1663–1674.

61. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 201–9.

62. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the

Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012; 125(10): 1246–55.

63. Park KW, Chae IH, Lim DS, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(18): 1844–54.

64. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2440–7.

65. Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, et al. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1617–25.

66. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1975–82.

67. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2441–9.

68. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 372: 1163–73.

69. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*. 2012; 33(10): 1214–22.

70. Baquet M, Jochheim D, Mehilli J. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease *J Interv Cardiol* 2018; 31: 330–337.

71. Waksman R, Piegari GN, Kabour A, et al. Polymer-free Biolimus A9-coated stents in the treatment of de novo coronary lesions with short DAPT: 9-month angiographic and clinical follow-up of the prospective, multicenter BioFreedom USA clinical trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18(7): 475–481. doi:10.1016/j.carrev.2017.07.017

72. Nagic J, Baey YW, Nerlekar N, et al. Polymer-free versus permanent polymer-coated drug eluting stents for the treatment of coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials *J Interv Cardiol* 2018; 31: 608–616.

73. Nagic J, Theina P, Mirzaee S, et al. Biodegradable-Polymer Versus Polymer-Free Drug-Eluting Stents for the Treatment of Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20: 865–870.

74. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger C, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1905–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1509038

75. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, MD, et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2852–62.
76. Baine KR, Norris CM, Graham MM, et al. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: Is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol* 2008; 128: 378–382.
77. Hernández RA, Macaya C, Iñiguez A, et al. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1402–9.
78. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, et al. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 2040–7.
79. Nam CW, Rha SW, Koo BK, et al. Usefulness of coronary pressure measurement for functional evaluation of drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1783–6.
80. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 796–805.
81. Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: Results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 943–949.
82. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583–588.
83. Sharma SK, Kini A, Mehran R, et al. Randomized trial of rotational atherectomy versus balloon angioplasty for diffuse in-stent restenosis (ROSTER). *Am Heart J* 2004; 147(1): 16–22. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.002
84. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, et al. Efficacy and safety of endovascular intracoronary brachytherapy. *Int J Cardiol* 2004; 93: 1–5.
85. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1264–1273.
86. Stone GW, Ellis SG, O’Shaughnessy CD, et al. Paclitaxel-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: The TAXUS V ISR Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1253–1263.
87. Varghese MJ, Bhatheja S, Baber U, et al. Intravascular brachytherapy for the management of repeated multimetal-layered drug-eluting coronary stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11(10): e006832. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006832
88. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis. *JACC* 2014; 63: 2659–2673.
89. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. A. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165–171.
90. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A Randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis results of the restenosis intrastent: balloon angioplasty versus elective sirolimus-eluting stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2152–2160.

91. Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 26–29.
92. Lee MS, Yang T, Mahmud E, et al. Clinical outcomes in the percutaneous coronary intervention of in-stent restenosis with everolimus-eluting stents. *J Invasive Cardiol* 2014; 26: 420–426.
93. Belkacemi A, Agostoni P, Voskuil M, et al. Drug-eluting balloons in coronary artery disease—current and future perspectives. *ICR* 2011; 6: 157–160.
94. 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.
95. Cortese B, Bertolotti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: A comprehensive review of preclinical and clinical data. *Int J Cardiol* 2012; 161: 4–12.
96. 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.
97. Chin K. In-stent restenosis: the gold standard has changed. *EuroInterv* 2011; 7: K43–K46.
98. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.
99. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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. [https://doi.org/ 10.1002/ccd.27688](https://doi.org/10.1002/ccd.27688)

107. Latib A, Mussardo M, Ielasi A, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4: 155–164.
108. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2710–2716.
109. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, et al. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *J Am Coll Cardiol Interv* 2012; 5: 728–737.
110. Hong SJ, Ahn CM, Kim BK, et al. Prospective randomized comparison of clinical and angiographic outcomes between everolimus-eluting vs. zotarolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in drug-eluting stents: intravascular ultrasound volumetric analysis (RESTENT-ISR trial). *Eur Heart J* 2016; 37: 3409–3418.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli 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.
115. 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 drugeluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014; 7: 204–211.
116. 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.
117. 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.
118. 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. doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.037.
119. 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. doi: 10.1016/j.ahj.2017.11.008.

120. 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.
121. 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.
122. Lee JM, Rhee TM, Hahn JY, et al. Comparison of outcomes after treatment of in-stent restenosis using newer generation drug-eluting stents versus drug-eluting balloon: Patient-level pooled analysis of Korean Multicenter in-Stent Restenosis Registry. *Int J Cardiol* 2017; 230: 181–190. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.176.
123. Yabushita H, Kawamoto H, Fujino Y, et al. Clinical outcomes of drug-eluting balloon for in-stent restenosis based on the number of metallic layers: the New Tokyo Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11: e005935. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005935
124. Wang X, Lu W, Wang X, et al. Drug-coated balloon angioplasty: predicting outcomes based on different patterns of drug-eluting stent restenosis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2020; 36: 171–178. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01681-y>
125. Habara S, Kadota K, Shimada T, et al. Late Restenosis After Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Occurs in Patients With Drug-Eluting Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:14–22.
126. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Del Blanco BG, et al. Everolimus-eluting stents in patients with bare-metal and drug-eluting in-stent restenosis: results from a patient-level pooled analysis of the RIBS IV and V trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9(7): e003479. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003479.
127. 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.
128. 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.
129. Naganuma T, Latib A, Costopoulos C, et al. Drug-eluting balloon versus second-generation drug-eluting stent for the treatment of restenotic lesions involving coronary bifurcations. *EuroInterv* 2016; 11: 989–995.
130. 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.
131. 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.
132. 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.

133. Harada Y, Colleran R, Piniack S, et al. Angiographic and clinical outcomes of patients treated with drug-coated balloon angioplasty for in-stent restenosis after coronary bifurcation stenting with a twostent technique. *EuroInterv* 2017; 12(17): 2132–2139. doi:10.4244/EIJ-D-16-00226
134. Jensen CJ, Richardt G, Tölg T, et al. Angiographic and clinical performance of a paclitaxel-coated balloon compared to a second-generation sirolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: the BIOLUX randomised controlled trial. *EuroInterv* 2018;14:1096–1103.
135. 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 Intv* 2018; 11: 2368–77.
136. Hamm CW, Dörr O, Woehrle 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.
137. Scheller B, Fontaine T, Mangner N, et al. A novel drug-coated scoring balloon for the treatment of coronary in-stent restenosis: results from the multi-center randomized controlled PATENT-C first in human trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 88(1): 51–59.
138. Kufner S, Joner M, Schneider 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): 1332–1340. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.024.
140. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, 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): e011245.
141. Gad MM, Karrthik AK, Mahmoud AA, et al. Is there a safety concern for drug-coated balloons in peripheral arterial disease? *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 126. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1211-z>
142. Schneider PA, Laird JR, Doros G, et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure an independent patient-level meta-analysis of a drug-coated balloon. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2550–63.
143. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehz594.
144. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
145. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, et al. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroInterv* 2011; 7: K125–K128.
146. 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 Intv* 2020; 13(12): 1391–1402. doi: 10.1016/j.jcin.2020.02.043.
147. Tanaka A, Latib A, Jabbour RJ, et al. Impact of angiographic result after predilatation on outcome after drug-coated balloon treatment of in-stent coronary restenosis. *Am J Cardiol*. 2016; 2118: e1460–1465.

148. Rhee TM, Lee JM, MD, Shin ES, et al. Impact of optimized procedure-related factors in drug-eluting balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018; 11: 969–78.
149. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 0: 1–48. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
150. Speck U, Cremers B, Kelsch B, et al. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 392–400.
151. 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.
152. 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.
153. 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003543.
154. Cremers B, Toner JL, Schwartz LB, et al. Inhibition of neointimal hyperplasia with a novel zotarolimus coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 469–476.
155. 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.
156. Verheye S, Vrolix M, Kumsars I, et al. The SABRE trial (Sirolimus Angioplasty Balloon for Coronary In-Stent Restenosis): angiographic results and 1-year clinical outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10(20): 2029–2037. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.021.
157. Cortese B, di Palma G, Latini TA, et al. Immediate and short-term performance of a novel sirolimus-coated balloon during complex percutaneous coronary interventions. The FAtebenefratelli SIrolimus COated-balloon (FASICO) registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 487–491.
158. Dani S, Shah D, Sojitra P, et al. A novel nanocarrier sirolimus-coated balloon for coronary interventions: 12-month data from the Nanoluté Registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20: 235–240.
159. Pleva L, Kusnierova P, Plevova P, et al. Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(4): 586–594.
160. Pleva L, Kovarova P, Faldynova L, et al. The rs1803274 polymorphism of the BCHE gene is associated with an increased risk of coronary in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 135. DOI 10.1186/s12872-015-0128-8.
161. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2664–78.

162. Ge J, Shen C, Liang C, et al. Elevated matrix metalloproteinase expression after stent implantation is associated with restenosis. *Int J Cardiol* 2006; 112: 85–90.
163. Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, et al. Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 603–7.
164. Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, et al. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 90–7.
165. Bal UA, Yildirim A, Aydinalp A, et al. Could plasma asymmetric dimethylarginine level be a novel predictor beyond the classic predictors of stent restenosis? *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14: 491–7.
166. Ari H, Ari S, Erdogan E, et al. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart Vessels* 2010; 25: 19–26.
167. Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty. *Arch Med Sci* 2011; 7: 444–8.
168. Oguri M, Kato K, Hibino T, et al. Genetic risk for restenosis after coronary stenting. *Atherosclerosis* 2007; 194: e172–8.
169. Oguri M, Kato K, Hibino T, et al. Identification of a polymorphism of *UCP3* associated with recurrent in-stent restenosis of coronary arteries. *Int J Mol Med* 2007; 20: 533–8.
170. Shah SH, Hauser ER, Crosslin D, et al. *ALOX5AP* variants are associated with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2008; 201: 148–54.
171. Salvatore Cassese S, Bo Xu B, Seiji Habara S, et al. Incidence and predictors of reCurrent restenosis after drug-coated balloon Angioplasty for Restenosis of a drUg-eluting Stent: The ICARUS Cooperation. *Rev Esp Cardiol* 2018; 71(8): 620–627.
172. Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, et al. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *Eur Heart J* 2013; 34: 3304–13.
173. Song L, Mintz GS, Yin D, et al. Neoatherosclerosis assessed with optical coherence tomography in restenotic bare metal and first- and second-generation drug-eluting stents. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 1115–24.
174. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2051–7.

12. Seznam tabulek

Tabulka 1 - Rizikové faktory in-stent restenóz

Tabulka 2 - Mehranova angiografická klasifikace in-stent restenóz

Tabulka 3 - Waksmanova OCT klasifikace in-stent restenóz

Tabulka 4 - Paclitaxel-eluting balonkové katetry

Tabulka 5 - Přehled nejdůležitějších BMS a DES-ISR studií

Tabulka 6 - Sirolimus-eluting balonkové katetry

Tabulka 7 - Vybrané jednonukleotidové polymorfismy

Tabulka 8 - Přehled studií zahrnutých do metaanalýzy DAEDALUS

13. Seznam obrázků

Obrázek 1 - Kvantitativní koronarografie; in-stent restenóza ACD

Obrázek 2 - IVUS; intimální hyperplázie (%IH)

Obrázek 3 - In-stent restenóza; MS-CT - projekce maximální intenzity; detail

Obrázek 4 - Uzávěr ve stentu; MS-CT - projekce maximální intenzity

Obrázek 5 - Patentní stent; MS-CT - projekce maximální intenzity; detail

Obrázek 6 - Praktické doporučení použití DEB

14. Seznam použitých zkratk

AG – časné rozšíření lumen cévy, z angl. „acute gain“
ADMA – asymetrický dimethylarginin
AIM – akutní infarkt myokardu
ALOX5AP – gen pro arachido-5-lipoxygenáza-aktivační protein
AP – angina pectoris
APOE – gen pro apolipoprotein E
ApoD – apolipoprotein D
ApoE – apolipoprotein E
BCHE – gen pro butyrylcholinesterázu
BMS – z angl. „bare-metal stent“
BP – biodegradabilní polymer
BTHC – butyryl-tri-hexyl citrát
BVS – bioresorbovatelný stent, z angl. „bioresorbable vascular scaffold“
CABG – aortokoronární bypass, z angl. „coronary artery bypass graft“
CoCr – kobalt-chrom
DEB – drug-eluting balonkový katetr
DES – drug-eluting stent
EES – everolimus-eluting stent
EFS – přežití bez nežádoucí příhody, z angl. „event-free survival“
EPC – endoteliální progenitorové buňky, z angl. „endothelial progenitor cells“
ESC – Evropská kardiologická společnost
FFR – frakční průtoková rezerva, z angl. „fraction flow reserve.“
GC – gen pro vazebný protein vitamínu D
GPXI – gen pro glutathion-peroxidázu-1
HR – z angl. „hazzard ratio“
IH – plocha intimální hyperplázie, z angl. „intimal hyperplasia“
ISR – in-stent restenóza
IVUS – intravaskulární ultrazvuk, z angl. „intravascular ultrasound“
LCAT – lecithin-cholesterol acyltransferáza
LDL – z angl. „low density lipoprotein“
LDLR – gen pro LDL receptor
LLL – z angl. „late lumen loss“
Lp(a) – lipoprotein (a)
LPL – gen pro lipoproteinovou lipázu
LRPI – gen pro LDL-related protein-1
MACE – hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhoda (kardiovaskulární úmrtí, nefatální akutní infarkt myokardu nebo nutnost opakované revaskularizace), z angl. „major adverse cardiovascular event“
MLD – minimální průměr lumen, z angl. „minimal lumen diameter“
MMP – matrix-metalloproteináza
MPO – myeloperoxidáza
MSA – minimální plocha ve stentu, z angl. „minimal stent area“
MS-CT – vícedetektorová počítačová tomografie, z angl. „multi-slice computer tomography“
NAP – nestabilní angina pectoris
NDGA – kyselina nordihydroguaiaretová
NSTEMI – akutní infarkt myokardu bez ST elevací
OCT – optická koherentní tomografie, z angl. „optical coherence tomography“
OR – z angl. „odds ratio“
PCI – perkutánní koronární intervence, z angl. „percutaneous coronary intervention“
PEB – paclitaxel-eluting balonkový katetr,
PES – paclitaxel-eluting stent
POBA – prostá balonková angioplastika, z angl. „plane old balloon angioplasty“
POCO – na pacienty zaměřený sdružený výsledek (jakékoliv úmrtí, IM nebo revaskularizace), z angl. „patient-oriented composite outcomes“
PtCr – platina-chrom
QCA – kvantitativní koronarografie, z angl. „quantitative coronary angiography“
RefD – referenční průměr lumen, z angl. „reference diameter“

ROS1 – gen pro homolog *v-Ros* onkogenu ptačího sarkomu
ScB – z angl. „scoring balloon catheter“
SD – směrodatná odchylka
SES – sirolimus-eluting stent
SKG – selektivní koronarografie
SNP – jednonukleotidový polymorfismus, z angl. „single nucleotide polymorphism“
ST – trombóza ve stentu, z angl. „stent thrombosis“
STEMI – akutní infarkt myokardu s ST elevacemi
TIMI – klasifikace koronárního průtoku dle „Thrombolysis In Myocardial Infarction trial“
TIS – studie Terapie In-Stent restenos
TVF – selhání cílové tepny (kardiální úmrtí, akutní infarkt v povodí cílové tepny nebo nutnost opakované revaskularizace), z angl. „target vessel failure“
TLR/TVR – nutnost opakované revaskularizace cílové léze/tepny, z angl. „target lesion/vessel revascularisation“
UCP3 – gen pro uncoupling protein-3
VBT – vaskulární brachyterapie
VDR – gen pro receptor vitamínu D
VH – virtuální histologie
VSMC – z angl. „vascular smooth muscle cells“
ZES – zotarolimus-eluting stent
95% CI – 95% interval spolehlivosti
% DS – stenóza průměru tepny (%)
% IH – procentuální plocha intimální hyperplázie
% vol IH – procentuální objem intimální hyperplázie
% NFLS – procentuální poměr délky úseku stentu bez neointimální hyperplázie, z angl. „percentage of neointimal free length of stent“

15. Příloha – publikované práce

1. Pleva L, Kusnierova P, Plevova P, Zapletalova J, Karpisek M, Faldynova L, Kovarova P, Kukla P. Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159(4): 586-594 **IF: 0.924/2015**

2. Pleva L, Kovarova P, Faldynova L, Plevova P, Hilscherova S, Zapletalova J, Kusnierova P, Kukla P. The rs1803274 polymorphism of the *BCHE* gene is associated with an increased risk of coronary in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15: 135 DOI 10.1186/s12872-015-0128-8. **IF: 1.916/2015**

3. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003316. **IF: 6.598/2016**

Editorial:

Colombo A, Jabbour RJ. Restenosis in a bare-metal stent: drug-eluting balloon or drug-eluting stent? *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003829.

DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003829

Letters:

Alfonso F, Cuesta J, Romaguera R. Letter by Alfonso et al Regarding Article, “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:e004098.

DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004098.

Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Response by Pleva et al to Letter Regarding Article, “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:e004304.

DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004304

4. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. 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;1-9. DOI: 10.1002/ccd.27688 **IF: 2.551/2018**
5. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Efficacy of a seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of bare metal stent restenosis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17:168 DOI 10.1186/s12872-017-0602-6. **IF: 1.812/2017**
6. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol* 2018;15:173-184 **IF: 1.763/2018**
7. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, Pérez-Vizcayno MJ, Kang DY, Degenhardt R, **Pleva L**, Baan J, Cuesta J, Park DW, Schunkert H, Colleran R, Kukla P, Jiménez-Quevedo P, Unverdorben M, Gao R, Naber CK, Park SJ, Henriques JPS, Kastrati A, Byrne RA. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehz594. **IF: 22.673/2019**
8. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, Pérez-Vizcayno MJ, Kang DY, Degenhardt R, **Pleva L**, Baan J, Cuesta J, Park DW, Schunkert H, Colleran R, Kukla P, Jiménez-Quevedo P, Unverdorben M, Gao R, Naber CK, Park SJ, Henriques JPS, Kastrati A, Byrne RA. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2664-78. **IF: 20.589/2019**
9. Pleva L, Kukla P. The Role of Drug-Eluting Balloon Catheters in the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: Current Perspectives. Kapitola v knize „*Horizons in World Cardiovascular Research*“ nakladatelství: Nova Science Publishers, Inc. USA, 2018; pp: 133-156; ISBN: 978-1-53614-184-9.
10. Pleva L, Jonszta T, Kukla P, Zapletalová J. Porovnání multi-detektorové CT a selektivní koronarografie v posuzování průchodnosti implantovaných stentů . *Interv Akut Kardiol*. 2014; 13(3): 114–118.

11. Pleva L, Kukla P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Efficacy of seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of drug-eluting stent restenosis. *Interv Akut Kardiol* 2018; 17(4): 206–210.