

**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.**

**Pleva L, Kukla P, Kušnierová P, Zapletalová J, Hlinomaz O.**

# Treatment of In-Stent Restenosis (TIS) Study

- **randomizovaná, prospektivní studie**
- **srovnání léčby in-stent restenóz v bare metal stentech (BMS-ISR) pomocí drug-eluting balonkových katetrů s paclitaxelem (PEB) s 2. generací drug-eluting stentů s everolimem (EES)**

# TIS studie

- **BMS-ISR**
  - **iopromide-coated PEB (Sequent Please)**
- vs.
- **everolimus-eluting stent (EES; Promus, Pt/Cr)**
  - **primární end-point:** 12-ti měs late lumen loss (LLL)
  - **sekundární end-pointy:**  
výskyt 12-ti měs binárních restenóz a  
MACE (KV úmrtí + nefatální AIM + TVR)
  - **non-inferiority study**



# TIS studie



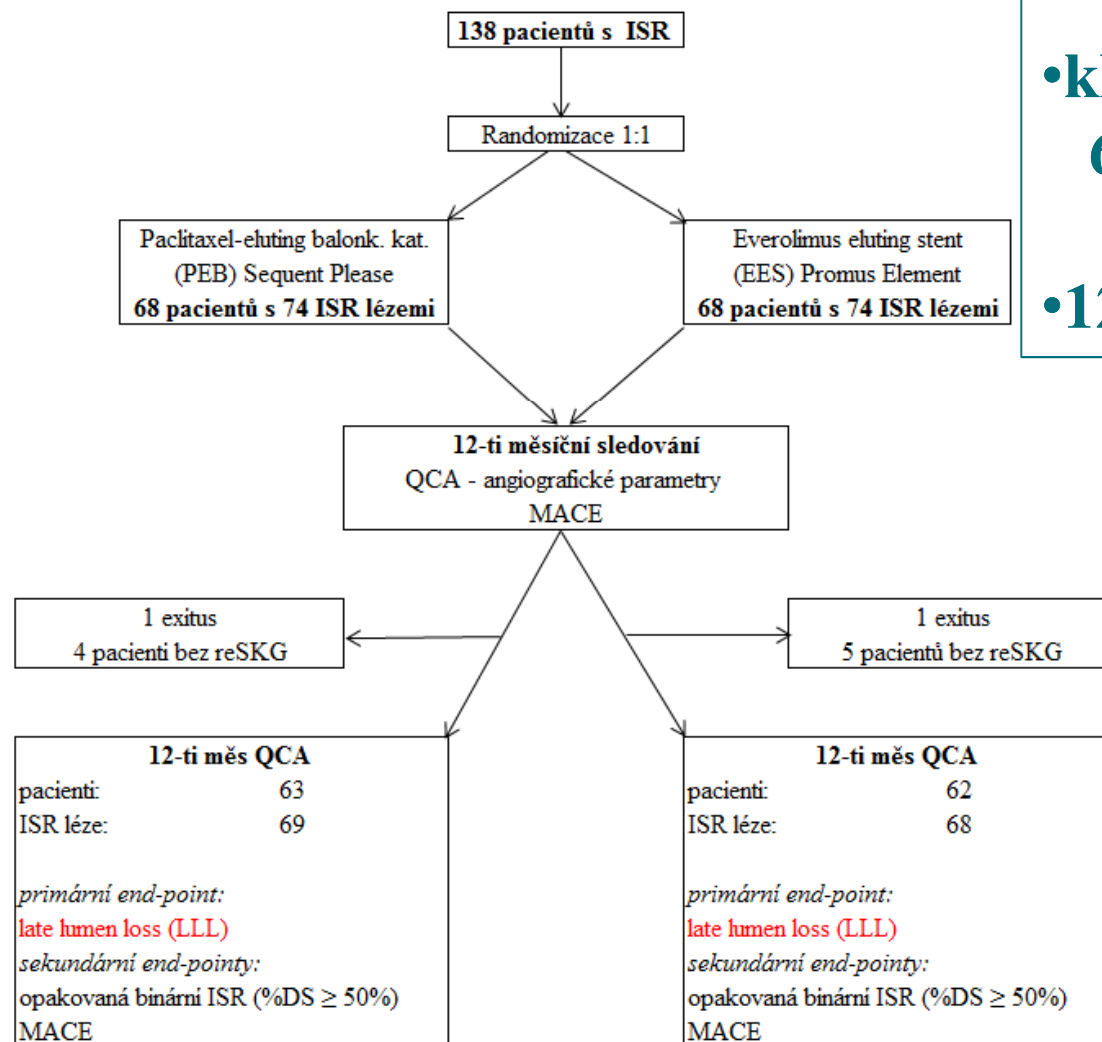
- **Vstupní kritéria:**
- pacienti léčení pro BMS-ISR ve FN Ostrava 2012-14
- BMS-ISR >50% DS
- schopni podepsat Informovaný souhlas
  
- **Vylučující kritéria:**
- přidružená onemocnění s očekávanou dobou přežití pod 12 měsíců
- nebo limitující možnost provedení kontrolní rekonarografie (pokročilé renální selhání etc)
- nemožnost dlouhodobé duální antiagregace

# Průběh studie

- 136 pacientů s BMS-ISR

- klinické sledování:  
6 a 12 měsíců

- 12-ti měsíční QCA



# Demografické parametry

	PEB	EES	p
<b>Patienti, n</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	
<b>ISR léze, n</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	
<b>Muži/ženy</b>	<b>43 (63,24%) / 25 (36,74%)</b>	<b>46 (67,65%) / 22 (32,35%)</b>	<b>0,589</b>
<b>Věk, roky</b>	<b>65,6 ±10,9<sup>†</sup></b>	<b>65,5 ±10,6<sup>†</sup></b>	<b>0,930</b>
<b>Ejekční frakce, %</b>	<b>49,74 ±11,95<sup>†</sup>/50,0<sup>‡</sup></b>	<b>49,57± 11,44<sup>†</sup>/50,0<sup>‡</sup></b>	<b>0,956</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>17 (25,00%)</b>	<b>18 (26,47%)</b>	<b>0,844</b>
<b>Renální insufficience</b>	<b>2 (2,94%)</b>	<b>7 (10,29%)</b>	<b>0,165</b>
<b>2VD/3VD</b>	<b>38 (55,88%)</b>	<b>41 (60,29%)</b>	<b>0,602</b>
<b>Multi ISR</b>	<b>4 (5,88%)</b>	<b>5 (7,35%)</b>	<b>1,000</b>

<sup>†</sup> průměr ± SD; <sup>‡</sup> medián

# Původní PCI

	PEB	EES	p
<b>ACSy (STEMI/NSTEMI)</b>	<b>45 (66,18%)</b>	<b>50 (73,53%)</b>	<b>0,350</b>
<b>Stabilní AP</b>	<b>23 (33,82%)</b>	<b>18 (26,47%)</b>	
<b>Léze B2/C</b>	<b>51 (68,92%)</b>	<b>47 (63,51%)</b>	<b>0,487</b>
<b>Diametr původního stentu, mm</b>	<b>3,18 ±0,43/3,0‡</b>	<b>3,20 ±0,41†/3,0‡</b>	<b>0,609</b>
<b>Délka původního stentu, mm</b>	<b>22,65 ±11,70†/19,0‡</b>	<b>19,39 ±9,27†/16,0‡</b>	<b>0,077</b>

† průměr ± SD; ‡ medián



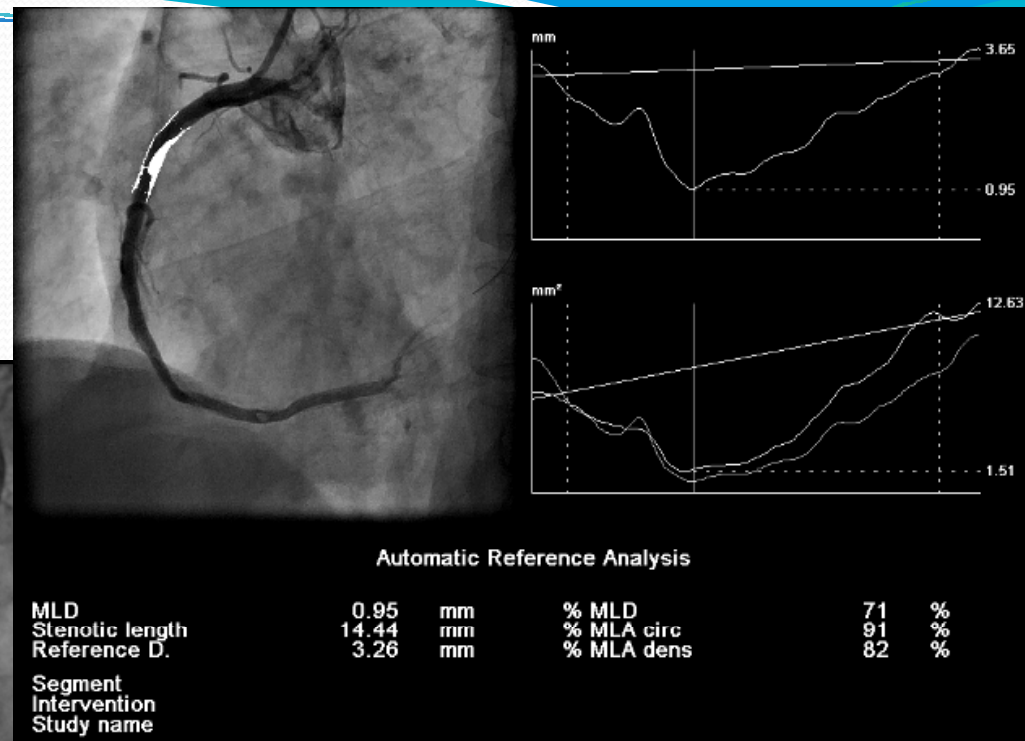
# In-stent restenóza

	PEB	EES	p
ACSy, STEMI/NSTEMI	24 (35,29%)	25 (36,76%)	0,098
Čas vzniku ISR, měs	12,10±8,47 <sup>†</sup> /9,0 <sup>‡</sup>	16,51±9,49 <sup>†</sup> /24,0 <sup>‡</sup>	<b>0,009</b>
ISR: I (fokální; vše)	30 (40,54%)	21 (28,38%)	0,266
II (difusní)	34 (45,95%)	35 (47,30%)	
III (proliferativní)	5 (6,76%)	8 (10,81%)	
IV (uzávěr)	5 (6,76%)	10 (13,51%)	
Cutting predilatace	16 (21,62%)	5 (6,76%)	<b>0,010</b>
ISR; PEB/EES diametr, mm	3,32 ±0,39/3,5 <sup>‡</sup>	3,31 ±0,43 <sup>†</sup> /3,5 <sup>‡</sup>	0,989
ISR; PEB/EES délka, mm	22,53 ±8,13 <sup>†</sup> /20,0 <sup>‡</sup>	28,47 ±12,76 <sup>†</sup> /24,0 <sup>‡</sup>	<b>0,001</b>
Postdilatace, atm	14,84 ±2,77 <sup>†</sup> /16,0 <sup>‡</sup>	14,11 ±2,45 <sup>†</sup> /12,0 <sup>‡</sup>	0,093
Implantace 2.stentu	11 (14,86%)	11 (14,86%)	1,000

<sup>†</sup> průměr ± SD; <sup>‡</sup> medián



# QCA



SW syngo Quantification, version  
2007B (fy Siemens)

# Pre- a post-PCI QCA

	PEB	EES	p
<b>Preprocedurální parametry:</b>			
Minimal lumen diameter, mm	0,92±0,45 <sup>†</sup> /1,00 <sup>‡</sup>	0,79±0,48 <sup>†</sup> /0,77 <sup>‡</sup>	0,062
Reference diameter, mm	2,64±0,47 <sup>†</sup> /2,63 <sup>‡</sup>	2,66±0,45 <sup>†</sup> /2,66 <sup>‡</sup>	0,672
% Diameter stenosis	71,8±13,9 <sup>†</sup> /70,0 <sup>‡</sup>	78,0±13,4 <sup>†</sup> /76,0 <sup>‡</sup>	<b>0,007</b>
<b>Post-procedurální parametry:</b>			
Minimal lumen diameter, mm	2,18±0,39 <sup>†</sup> /2,13 <sup>‡</sup>	2,51±0,38 <sup>†</sup> /2,49 <sup>‡</sup>	<b>&lt;0,0001</b>
Reference diameter, mm	2,79±0,41 <sup>†</sup> /2,79 <sup>‡</sup>	3,01±0,40 <sup>†</sup> /2,96 <sup>‡</sup>	<b>0,006</b>
Acute gain, mm	1,25±0,54 <sup>†</sup> /1,12 <sup>‡</sup>	1,72±0,47 <sup>†</sup> /1,69 <sup>‡</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>
% Diameter residual stenosis	19,5±7,4 <sup>†</sup> /20,0 <sup>‡</sup>	16,3±5,9 <sup>†</sup> /16,0 <sup>‡</sup>	<b>0,005</b>

<sup>†</sup> průměr ± SD; <sup>‡</sup> medián

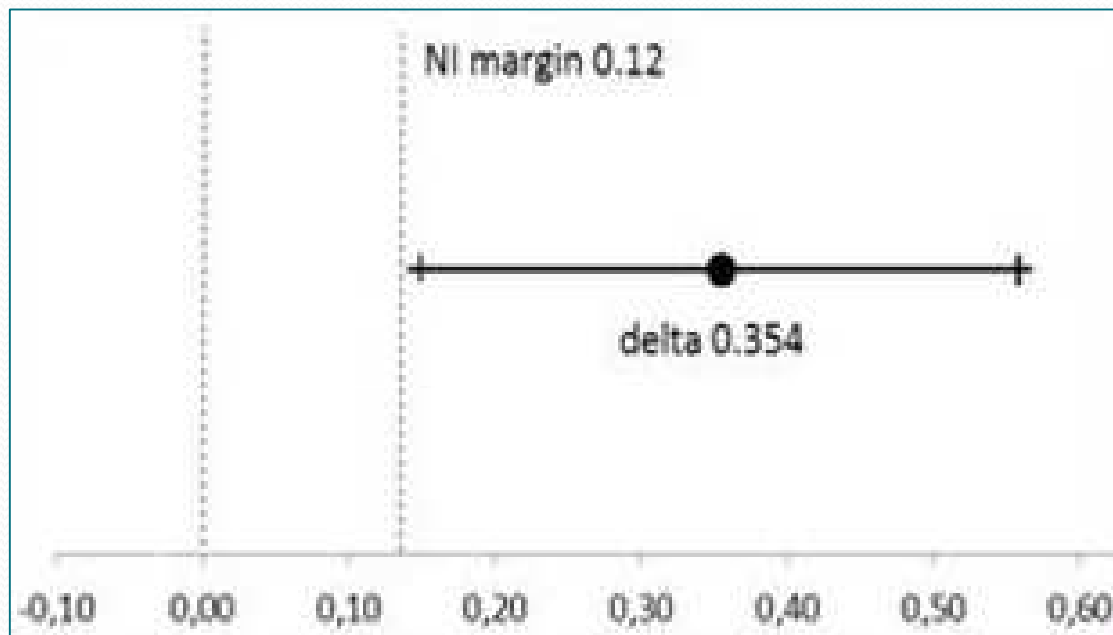
# 12-ti měs QCA a klinické sledování

	PEB	EES
12-ti měs klinika	68	68
12-ti měs QCA- pacienti	63/ 92,6% (95% CI: 83,7% -97,6%)	62/ 91.2% (95% CI: 81.78–96.69)
12-ti měs QCA- léze	69/ 93,2% (95% CI: 84,9% - 97,8%)	68/ 91,9% (95% CI: 83,2% - 97%)

**p = 0,753**



# 12-ti měs QCA parametry



Oboustranný 95% interval spolehlivosti rozdílu LLL mezi oběma léčebnými skupinami (0,149 - 0,558) > non-inferiority margin (0,12) = non-inferiorita, ale i superiorita léčby pomocí PEB oproti EES

	PEB	EES
Minimal lumen diameter, mm	2.09±0.57 <sup>†</sup> /2.13 <sup>‡</sup>	2.07±0.80 <sup>†</sup> /2.23 <sup>‡</sup>
Reference diameter, mm	2.81±0.48 <sup>†</sup> /2.81 <sup>‡</sup>	2.96±0.50 <sup>†</sup> /2.86 <sup>‡</sup>
% Diameter stenosis	26.2±18.0 <sup>†</sup> /22.0 <sup>‡</sup>	30.9±24.6 <sup>†</sup> /21.5 <sup>‡</sup>
Late lumen loss, mm	0.09±0.44 <sup>†</sup> /0.02 <sup>‡</sup>	0.44±0.73 <sup>†</sup> /0.19 <sup>‡</sup>
Binary restenosis (%DS>50%)	6 (8.7%)	13 (19.1%)

<sup>†</sup> průměr ± SD; <sup>‡</sup> medián

# 12-ti měs QCA parametry

	PEB	EES	p
Minimal lumen diameter, mm	2,09±0,57†/2,13‡	2,07±0,80/†2,23‡	0,481 §
Reference diameter, mm	2,81±0,48†/2,81‡	2,96±0,50†/2,86‡	0,188 §
% Diameter stenosis	26,2±18,0†/22,0‡	30,9±24,6†/21,5‡	0,816 §
Late lumen loss, mm	0,09±0,44†/0,02‡	0,44±0,73†/0,19‡	0,0004 §
Binární restenóza (%DS>50%)	6 (8,7%)	13 (19,12%)	0,078

§ *neparametrický Mann–Whitney U test*

# Rizkové podskupiny

		PEB	EES	p
<b>Délka ISR &gt;10 mm</b>	<b>LLL (mm)</b>	<b>0,16±0,50<sup>†</sup>/0,05<sup>‡</sup></b>	<b>0,53±0,67<sup>†</sup>/0,26<sup>‡</sup></b>	<b>0,0002</b>
<b>Průměr tepny &lt; 3 mm</b>	<b>LLL (mm)</b>	<b>0,12±0,48<sup>†</sup>/0,05<sup>‡</sup></b>	<b>0,42±0,63<sup>†</sup>/0,16<sup>‡</sup></b>	<b>0,003</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>LLL (mm)</b>	<b>0,12±0,33<sup>†</sup>/0,06<sup>‡</sup></b>	<b>0,48±0,86<sup>†</sup>/0,12<sup>‡</sup></b>	<b>0,254</b>

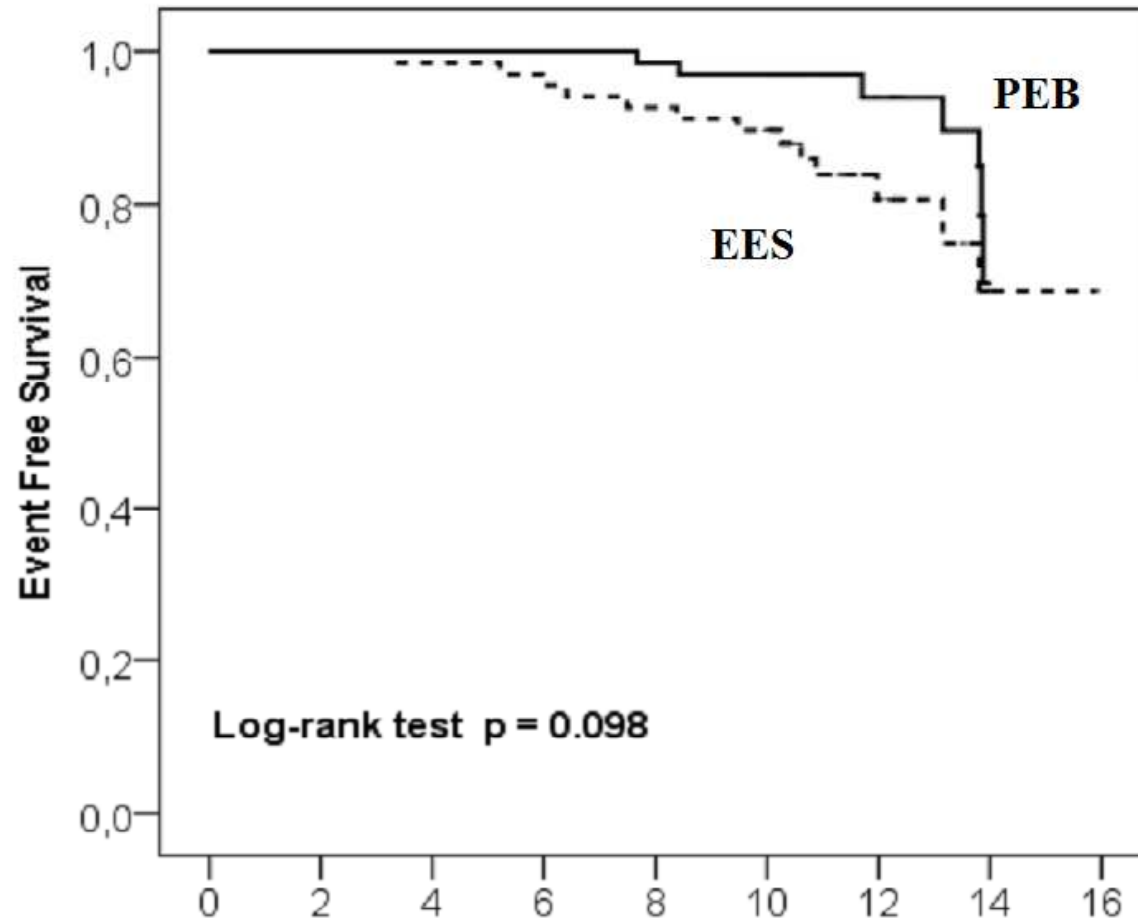
<sup>†</sup> průměr ± SD; <sup>‡</sup> medián



# 12-ti měs klinické sledování

	<b>PEB</b>	<b>EES</b>	<b>p</b>
<b>MACE, vše</b>	<b>7 (10,29%)</b>	<b>13 (19,12%)</b>	<b>0,213</b>
<b>KV úmrtí</b>	<b>1 (1,47%)</b>	<b>1 (1,47%)</b>	<b>1,000</b>
<b>AIM</b>	<b>1 (1,47%)</b>	<b>1 (1,47%)</b>	<b>1,000</b>
<b>TVR</b>	<b>5 (7,35%)</b>	<b>11 (16,18%)</b>	<b>0,110</b>
<b>Prokázaná trombóza stentu</b>	<b>1 (1,45 %)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1,000</b>
<b>Event-free survivors</b>	<b>61 (89,71%)</b>	<b>55 (80,88%)</b>	<b>0,110</b>

# Event-free survival



# Logistická regresní analýza

	Adjusted OR	95% CI	p
Diabetes mellitus (1=ano, 0=ne)	2,045	0,611 – 6,842	0,246
Renální insuficience (1=ano, 0=ne)	-	-	0,999
Léze B2/C 1 (1=ano, 0=ne)	1,661	0,528 – 5,224	0,386
PEB =1 / EES =2	<b>3,132</b>	<b>1,058 – 9,269</b>	<b>0,039</b>
Průměr tepny <3 mm (1=ano,0=ne)	2,283	0,558 – 9,343	0,251
Délka ISR >10 mm (1=ano, 0=ne)	1,975	0,587 – 6,646	0,272



# Závěry I

- **oboustranný 95% interval spolehlivosti rozdílu LLL mezi oběma léčebnými skupinami (0,149 - 0,558) > non-inferiority margin (0,12) = non-inferiorita, ale i superiorita léčby pomocí PEB oproti EES**
- **12-ti měsíční LLL byl ve skupině PEB signifikantně nižší oproti skupině EES (0,02 vs. 0,19mm; p = 0,0004)**
- **rozdíl ve výskytu opakovaných binárních restenóz a 12-ti měsíčních MACE nedosáhl statistické významnosti**

# Závěry II

- **12-ti měsíční LLL byl v PEB větvi signifikantně nižší i v podskupinách s ISR délky  $>10$  mm a diametru tepny  $<3$  mm**
- **v podskupině diabetiků tento rozdíl nedosahoval statistické významnosti**
- **ve skupině s EES byla prokázána signifikantně vyšší šance výskytu opakované binární restenózy i při adjustaci na ostatní rizikové faktory**

**Děkuji za pozornost**