

# Lékové balonkové katetry v koronárních intervencích

Leoš Pleva

# Drug-eluting balonkové katetry

## Drug-eluting stenty (DES):

- Současný koncept v léčbě koronárních lézí

## Drug-eluting balonkové katetry (DEB):

- Alternativa k DES umožňující lokální aplikaci antiproliferativní látky v situaci, kdy implantace metalické vrstvy stentu není žádoucí
- Semi-compliantní balonkové katetry pokryté účinnou antiproliferativní látkou, která rychle proniká do cévní stěny po jejich insuflaci
- „leaving nothing behind“ - ↑ vasomotorika, ↓ riziko uzávěru bočních větví, ↓ ST, etc.

# Paclitaxel-eluting balonkové katetry (PEB)

- **Paclitaxel:**

- Vysoce lipofilní, rychle proniká do tkáně s ireversibilní vazbou v cévní stěně
- Dlouhodobý antiproliferativní efekt již po krátké expozici (cytotoxický)
- Koncentrace paclitaxelu - 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$

- **Iopromide-coated PEB:**

- Účinnost ovlivněna použitým coatingem
- Paclitaxel je vázán na povrch balonku pomocí iopromidu
  - Hydrofilní kontrastní látka
  - Zvyšuje jeho rozpustnost a schopnost průniku do tkání

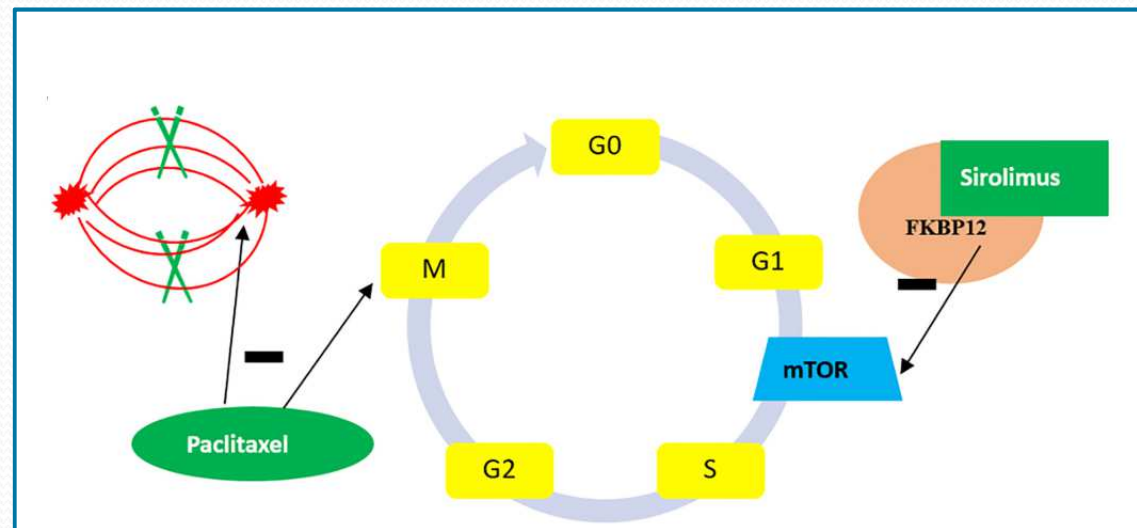
# Rozdílné PEB

- Účinnost jednotlivých PEB není identická
- Ovlivněna použitým coatingem
- Není skupinový efekt

Drug and Device	Company	Additive	Substance Class	Dose ( $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ )
Paclitaxel				
Agent	Boston Scientific	Acetyl tributyl citrate	Plasticizer	2
Elutax SV	Aachen Resonance	None		2.2
Danubio	Minvasys	n-Butyryl tri-n-hexyl citrate	Plasticizer	2.5
SeQuent Please	B. Braun	Iopromide	X-ray contrast medium	3
Pantera Lux	Biotronik	n-Butyryl tri-n-hexyl citrate	Plasticizer	3
RESTORE	Cardionovum	Shellac	Varnish	3
AngioSculptX	Spectranetics	Nordihydroguaiaretic acid	Antioxidant	3
Chocolate Touch	QT Vascular	Undisclosed		3
Dior II, BioStream	Eurocor Biosensors	Shellac	Varnish	3
Essential	iVascular	Undisclosed		3
IN.PACT (Admiral, Pacific, Falcon)	Medtronic Vascular	Urea	Endogenous metabolite	3.5

# Sirolimus-eluting balonkové katetry (SEB)

- Není lipofilní - horší průnik sirolimu do cévní stěny
- Cytostatický účinek - vyžaduje dlouhodobou přítomnost v tkáni
- Širší terapeutické rozmezí
- Účinnější v hypoxickém prostředí

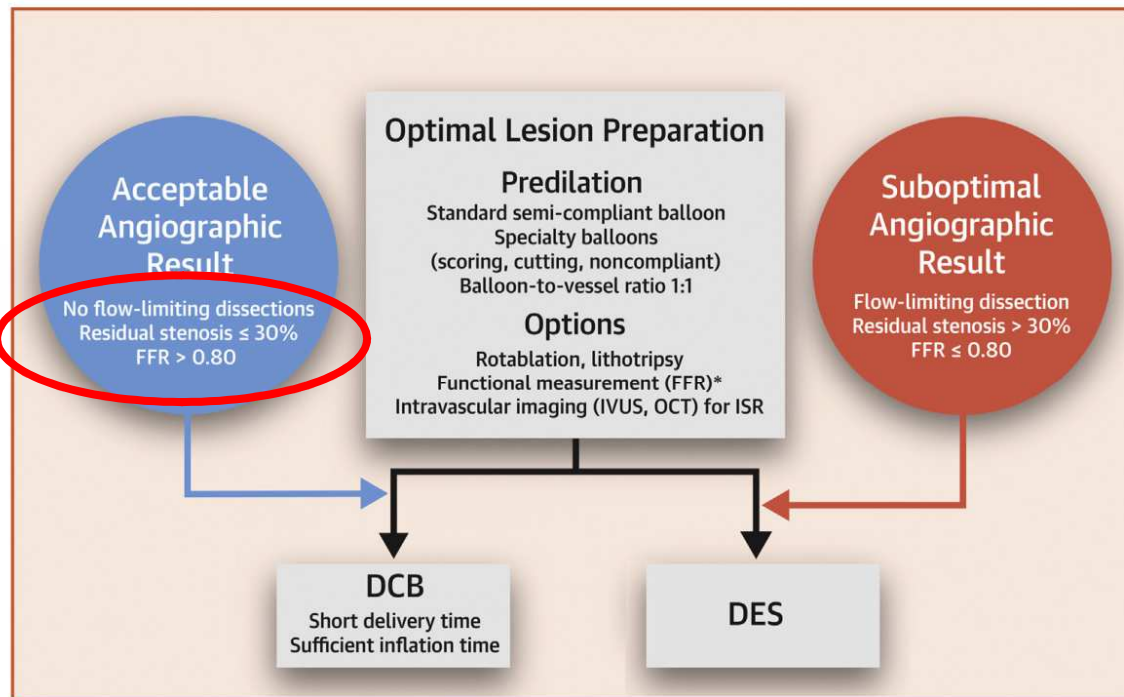


# Rozdílné SEB

- **Krystalický sirolimus (4 ug/mm<sup>2</sup>):**
  - *Sequent SEB (+ BHT)*
- **Nanoluté coating:**
  - 100-300 nm nanočástice sirolimu ve fosfolipidovém obalu
- **MicroReservoir and Cell Adherent Technology (CAT):**
  - Mikrozervoáry se sirolimem v biodegradabilním polymeru s lipidovou vazbou

Drug and Device	Company	Additive	Substance Class
Selution	Med Alliance	Biodegradable polymer	Microreservoirs
Virtue	Caliber Therapeutics	Biodegradable polyester-based polymers	Submicrometer nanoparticles
Magic Touch	Concept Medical		Phospholipids
Sequent Please SCB	B. Braun		Crystalline sirolimus

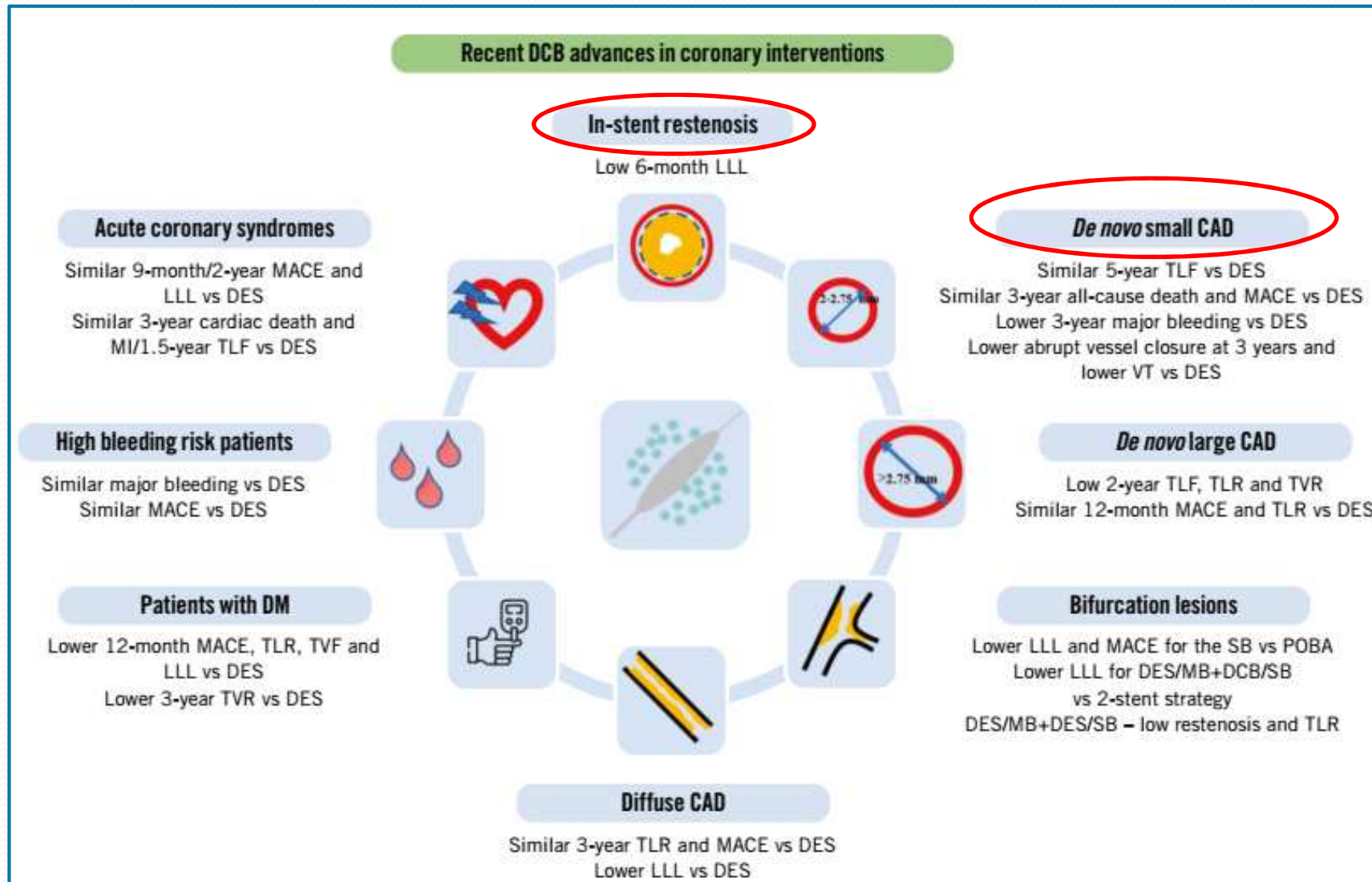
# Příprava léze



Jeger, R.V. et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2020;13(12):1391-402.

- Vlastní DEB slouží jen k aplikaci účinné látky
- Zavedení < 2 min
- Dilatace 30-60 sec (SEB)
- +2 mm přesah intervenované léze

# Indikace DEB





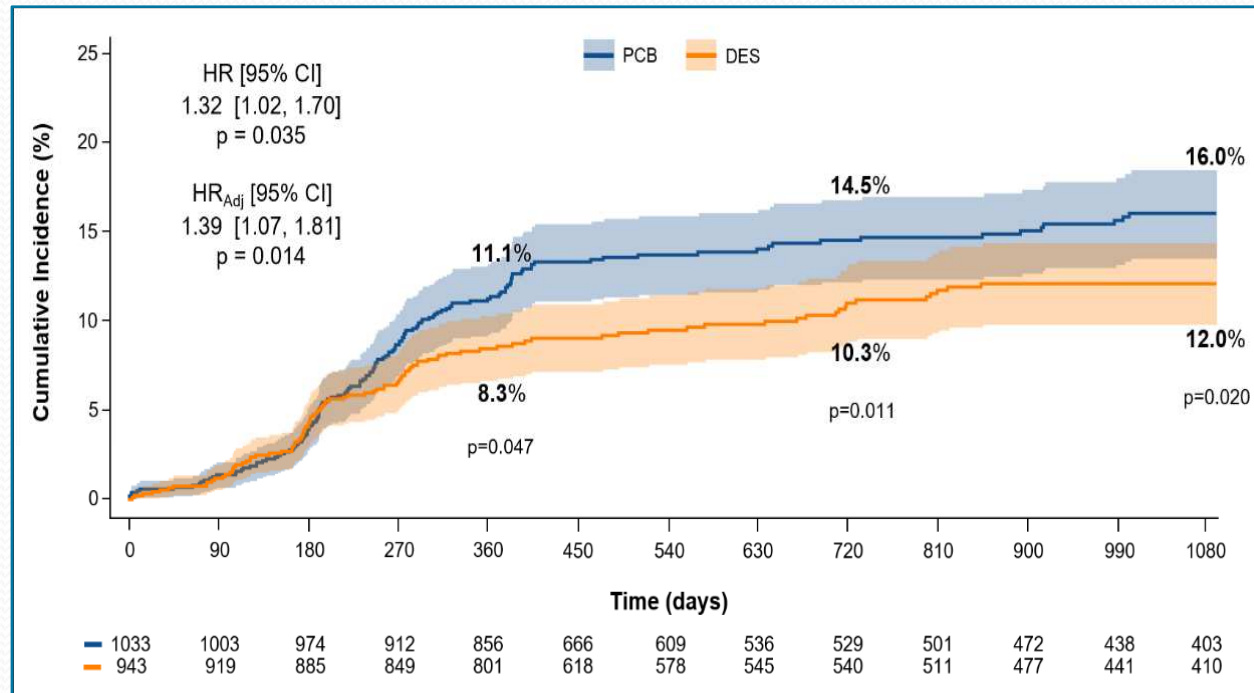
# In-stent restenóza

Study Name (Ref. #)	Comparators to PCB	n	Follow-Up Duration	Angiographic Follow-Up	p Value	MACE (%)	p Value	TLR (%)	p Value
<b>BMS ISR</b>									
PACOCATH ISR I and II (14)	POBA	108	6 months (angio) 12 months (clinical) 5 yrs (clinical)	LLL 0.03 ± 0.48 mm vs. 0.74 ± 0.86 mm	0.0002	4 vs. 31 27.8 vs. 59.3	0.01 0.009	0 vs. 23 9.3 vs. 38.9	0.02 0.004
PEPCAD II (97)	PES	131	6 months (angio) 12 months (clinical) 3 yrs (clinical)	LLL 0.17 ± 0.42 mm vs. 0.38 ± 0.61 mm	0.03	9 vs. 22 34.8 vs. 41.5	0.08	6 vs. 15	0.15
RIBS V (98)	EES	189	6-9 months (angio) 12 months (clinical) 3 yrs (clinical)	LLL 0.14 ± 0.5 mm vs. 0.04 ± 0.5 mm, binary restenosis 9.5% vs. 4.7%	0.14 0.22	8 vs. 6	0.60	6 vs. 1	0.09
SEDUCE (99)	EES	50	9 months (angio) 12 months (clinical)	LLL 0.28 mm vs. 0.07 mm, proportion uncovered struts (OCT) 1.4% vs. 3.1%	0.1 0.025			4.2 vs. 8	0.576
TIS (100) ★	EES	136	12 months	LLL 0.02 mm vs. 0.19 mm	0.0004	10.3 vs. 19.1	0.213	7.4 vs. 16.2 (TVR)	0.110
<b>DES ISR</b>									
PEPCAD-DES (101)	POBA	110	6 months (angio and clinical) 3 yrs	LLL 0.43 ± 0.61 mm vs. 1.03 ± 0.77 mm, restenosis 17.2% vs. 58.1%	<0.001 0.001	16.7 vs. 50.0 20.8 vs. 52.6	<0.001 0.001	15.3 vs. 36.8 19.4 vs. 36.8	0.005 0.046
PEPCAD CHINA ISR (102)	PES	220	9 months (angio) 12 months (clinical) 2 yrs (clinical)	LLL 0.46 ± 0.51 mm vs. 0.55 ± 0.61 mm	0.0005*	16.5 vs. 16 (TLF) 16.8 vs. 18.6 (TLF)	0.92 0.73	15.6 vs. 12.3 15.9 vs. 13.7	0.48 0.66
ISAR DESIRE III (103)	PES vs. POBA	402	6-8 months (angio) 12 months (clinical) 3 yrs (clinical)	Diameter stenosis 38% vs. 37.4%	0.007*	23.5 vs. 19.3 vs. 46.2 38.0 vs. 37.7 vs. 55.7	0.5 (PCB vs. PES) 0.91 (PCB vs. PES)	22.1 vs. 13.5 vs. 43.5 33.3 vs. 24.2 vs. 50.8	0.09 (PCB vs. PES) 0.11 (PCB vs. PES)
ISAR DESIRE IV (29)	Scoring and PCB	252	6-8 months (angio) 12 months (clinical)	LLL 0.31 ± 0.59 mm vs. 0.41 ± 0.74 mm	0.27	18.4 vs. 23.3	0.35	16.2 vs. 21.8	0.26
RIBS IV (104)	EES	309	6-9 months (angio) 12 months (clinical)	Binary restenosis 19% vs. 11%	0.06	18 vs. 10	0.04	16 vs. 8	0.035
RESTORE (105)	EES	172	9 months (angio) 12 months (clinical)	LLL 0.15 ± 0.49 mm vs. 0.19 ± 0.41 mm	0.54	7.0 vs. 4.7	0.51	5.8 vs. 1.2	0.10
FIM LIMUS DCB (25)	SCB	50	6 months (angio)	LLL 0.21 ± 0.54 mm vs. 0.17 ± 0.55 mm	0.794	16 vs. 12	>0.99	16 vs. 12	>0.99
<b>Mixed ISR</b>									
BIOLUX (106)	SES	229	6 months (angio) 12 months (clinical)	LLL 0.03 ± 0.40 mm vs. 0.20 ± 0.70 mm	0.40	16.9 vs. 14.2 (TLF)	0.65	12.5 vs. 10.1	0.82
DARE (107)	EES	278	6 months (angio) 12 months (clinical)	MLD 1.71 ± 0.51 mm vs. 1.74 ± 0.61 mm	<0.0001*	10.9 vs. 9.2	0.66	7.1 vs. 8.8 (TVR)	0.65

Jeger, R.V. et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2020;13(12):1391-402.

- Řada klinických studií s PEB...
- Class I, Level of Evidence: A (ESC Guidelines)

# DAEDALUS metaanalýza



TLR/ 3-y	PEB	DES	HR (95% CI)	p
ISR, all	16 %	12 %	1,32 (1,02–1,7)	0,035
BMS-ISR	9,2 %	10,2 %	0,84 (0,51–1,38)	0,49
DES-ISR	20,3 %	13,4 %	1,6 (1,19–2,14)	0,002

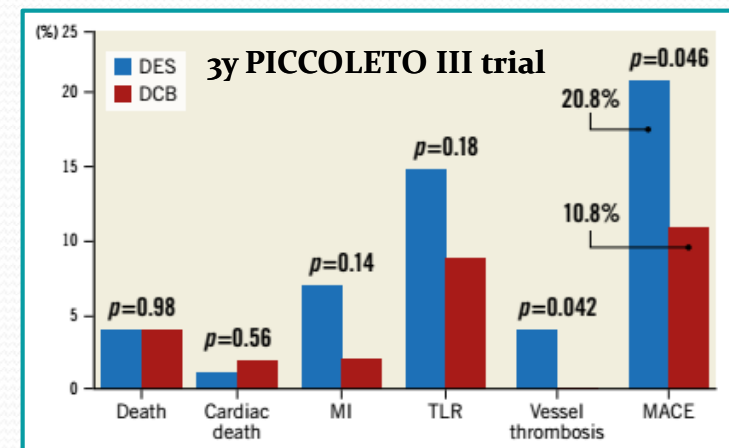
# Small vessel disease

- $\leq 2,75$  nebo  $< 3\text{mm}$ ;

Study name	Country and time	Research design	Follow-up duration	Primary endpoint	$p$ -value	Secondary endpoint	$p$ -value
PICCOLETO II (50)	Italy 2020	DCB ( $n = 114$ ) vs. EES ( $n = 118$ )	6 months 12 months	LLL: 0.04 vs. 0.17 mm	0.001	MACE: 5.6% vs. 7.5%	0.55
BASKET-SMALL 2(38, 39)	Switzerland 2018	DCB ( $n = 382$ ) vs. EES ( $n = 376$ )	12 months 36 months	MACE: 7.5% vs. 7.3% Non-infer	0.9180	MACE: 15% vs. 15%	0.95
The RESTORE SVD China (51)	China 2018	PCB ( $n = 116$ ) vs. DES ( $n = 114$ )	9–12 months 12 months	In-stent DS%: 29.6 $\pm$ 2.0% vs. 24.1 $\pm$ 2.0%	< 0.001	TLF: 4.4% vs. 2.6%	0.72

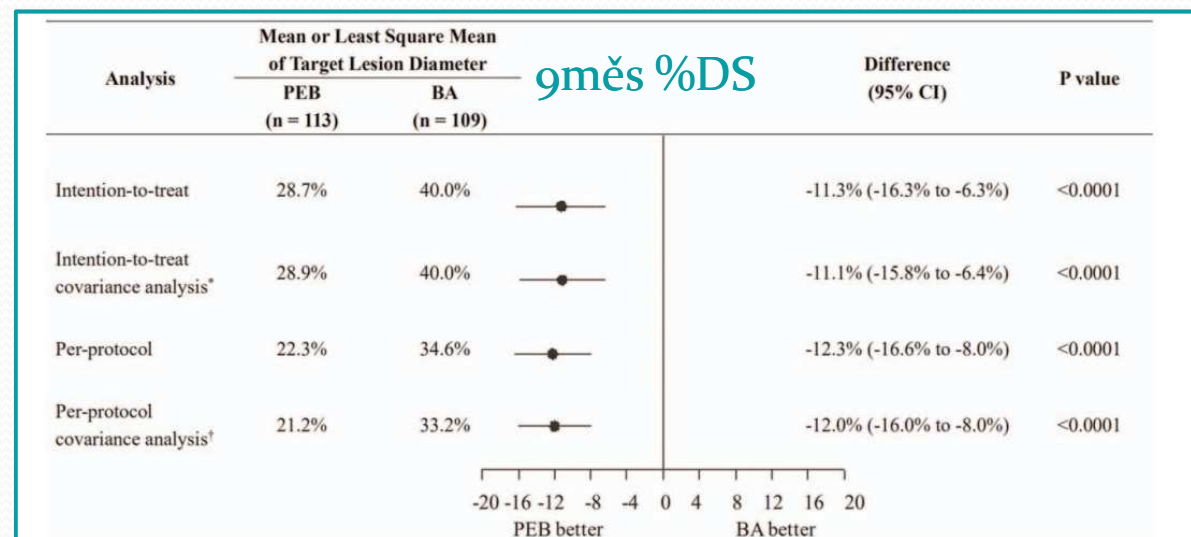
**Table 2. RESTORE SVD study – five-year clinical follow-up results.**

	RESTORE DCB (n=113)	RESTORE DES (n=110)	$p$ -value
Target lesion failure	8.0 (9)	7.3 (8)	0.85
All-cause death	3.5 (4)	3.6 (4)	1.00
Cardiac death	0.9 (1)	2.7 (3)	0.37
Myocardial infarction	3.5 (4)	3.6 (4)	1.00
Target vessel myocardial infarction	2.7 (3)	1.8 (2)	1.00



# Bifurkace

- Implantace DES do MB + dilatace DEB SB/provisional stent
- DEB pro lézi SB (Medina 0,0,1) ?
- **BEYOND study:**
  - DES MB + PEB vs POBA SB
  - MACE: NS



# De novo léze – velké tepny

- $\geq 3$  mm
- Silnější vrstva hladkých svalových buněk  $\rightarrow$   $\uparrow$  časný elastický recoil
- Yu et al. (2018):
  - DEB vs DES; de novo léze, 2,25-4,0mm
  - MACE - NS
  - cut-off diametr 2,8mm; - MACE a TLR malé vs velké tepny - ns

9M LLL	DCB group (n=82)	DES group (n=79)	Statistical value	P value/difference (95% CI)
Follow-up MLD (mm)	2.02 $\pm$ 0.62*	2.49 $\pm$ 0.76	-4.216	<0.001
LLL (mm)	-0.19 $\pm$ 0.49	0.03 $\pm$ 0.64	-2.363	0.019/-0.22 (95% CI: -0.40 to -0.04)
Pre-intervention DS, %	60.4 (53.8 to 78.6)	64.6 (54.2 to 76.5)	-0.549	0.583
Post-intervention DS, %	35.1 (26.5 to 40.4)	18.7 (14.3 to 23.7)	-7.295	<0.001
Follow-up DS, %	28.5 (20.0 to 34.3)	18.0 (12.3 to 29.3)	-3.719	<0.001
Restenosis lesion (%)	7 (8.9)	7 (9.6)	0.024	0.877

P=0.019 (NI)

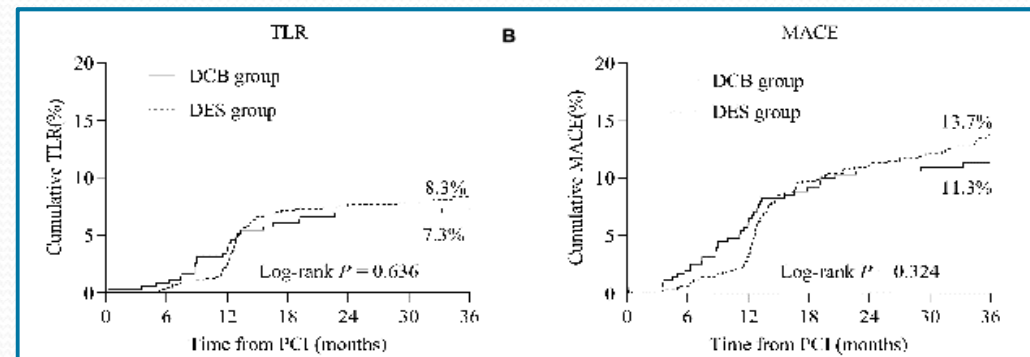
# Difusní postižení, dlouhé léze

Delší stentovaný segment -  $\uparrow$  TVF

Zachování vasomotorické reaktivity po DEB

Ošetření DEB + pouze krátký bail-out DES

- **Yang X (2022):**
  - DEB-only + DEB/DES vs. DES
  - MACE i TLR: ns



Yang X et al. Front Cardiovasc Med. 2022; 23(9):935263.

## CTO

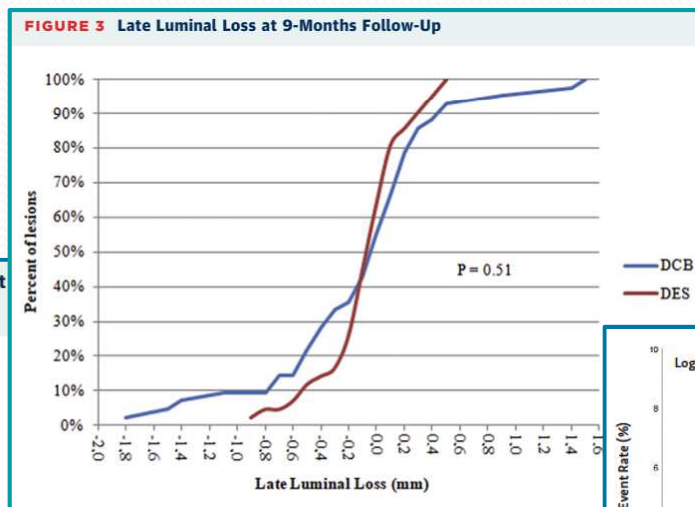
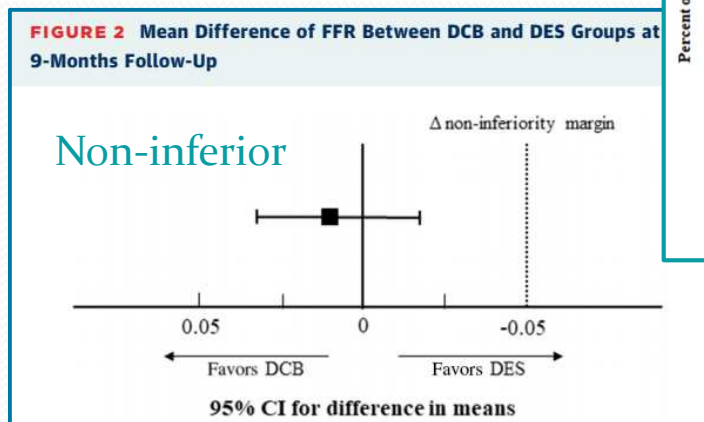
- **Jun EJ et al (2022):**
  - 101 CTO s DEB
    - 3 bail-out stenting
    - 2R MACE: 16,7%; LLL: 0,03+/-0,53mm; ISR: 14,9%

Jun EJ, et al. Front. Cardiovasc. Med. 9:821380.doi: 10.3389/fcvm.2022.821380

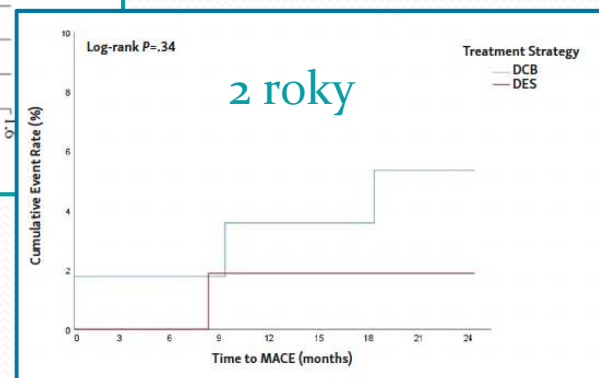
# Akutní koronární syndromy

- Implantace metalického stentu do trombotické léze – malapozice, distální embolizace, no-reflow
- Optimální příprava léze před DEB, trombaspirace...
- **REVELATION Study**
  - DEB vs DES u STEMI

9M FFR



9M LLL - ns  
2R MACE - ns



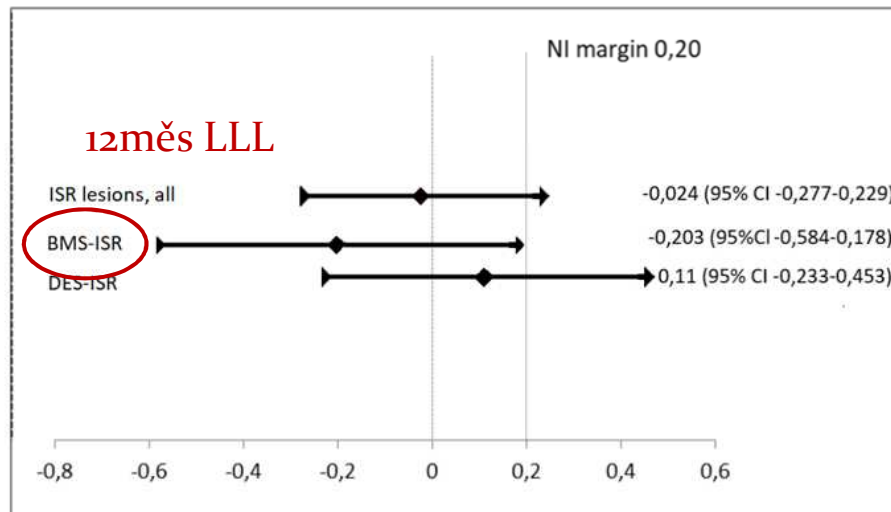
# SEB vs PEB

- Data z randomizovaných studií jsou pro PEB (ISR, SVD, etc)
- SEB – registry:
  - MagicTouch SEB:
    - FASICO; Nanoluté; EASTBOURNE registry
  - Selution SCB:
    - SIROOP registry
- Radomizované studie se SEB – v počátcích, probíhají
  - SEB vs DES + SEB vs PEB;
  - jednotlivé indikace....



# TIS-2 study

- prospective randomised non-inferiority study
- 145 patients with BMS- / DES-ISR
- SEB with phospholipid encapsulated nanoparticles (*MagicTouch*) vs. iopromide-coated PEB (*Sequent Please*)

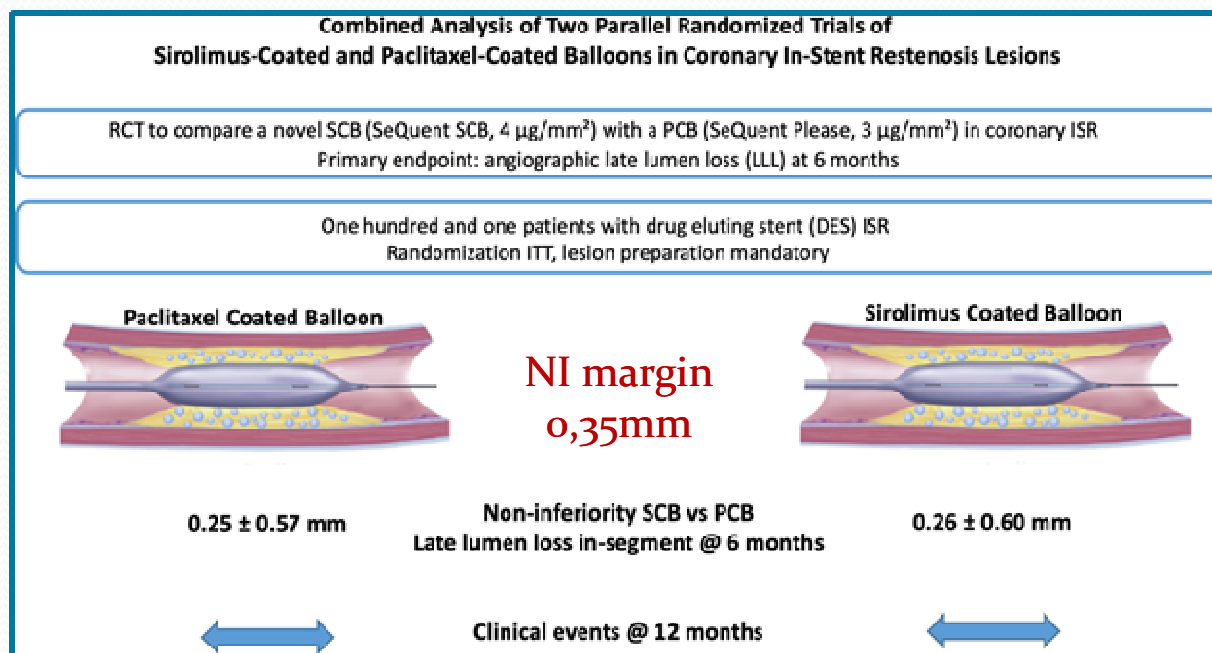


	SEB		PEB		p-value
Binary ISR	25	31,6%	24	30,4%	0.906
<b>12month MACE; all</b>	<b>22</b>	<b>30,6%</b>	<b>23</b>	<b>31,5%</b>	<b>0.858</b>
<b>BMS-ISR</b>					
Binary ISR;	9	25%	10	25,6%	0.949
12month MACE	8	22,9%	9	24,3%	0.884
<b>DES-ISR</b>					
Binary ISR;	16	37,21%	14	35%	1.000
12month MACE	14	37,8%	14	38,9%	0.926

	Delta LLL
ISR, all; mm	-0.024 (95% CI: -0.277 - 0.229)
BMS-ISR; mm	-0.203 (95% CI: -0.584 - 0.178)
DES-ISR; mm	0.110 (95% CI: -0.233 - 0.453)

## 2 paralelní ISR random studie

- SEB (SeQuent SCB; krystalický sirolimus 4 $\mu$ g/mm<sup>2</sup> + BHT) vs. PEB (SeQuent Please)
- DES-ISR
- 2 paralelní větve – malajská a německo-švýcarská



- 6M LLL – non-infer
- 12m $\ddot{e}$ s MACE:
  - 18 vs 14%; p= 0,596

# SEB vs PEB de novo léze

- SEB (SeQuent SCB; krystalický sirolimus 4ug/mm<sup>2</sup> + BHT) vs. PEB (SeQuent Please)

**TABLE 3** Quantitative Coronary Angiography: Intention-to-Treat Analysis

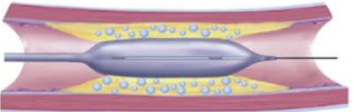
	PCB (36 Lesions)	SCB (37 Lesions)	P Value
Lesion length pre-PCI, mm	26.67 ± 8.04	23.82 ± 7.32	0.117
RFD pre-PCI, mm	2.81 ± 0.59	2.72 ± 0.40	0.494

**CENTRAL ILLUSTRATION** Treatment of Coronary De Novo Lesions With a Sirolimus- or Paclitaxel-Coated Balloon

Randomized, multicenter trial to compare a novel sirolimus-coated balloon (SeQuent SCB, 4 µg/mm<sup>2</sup>) with a paclitaxel-coated balloon (SeQuent Please, 3 µg/mm<sup>2</sup>). Primary endpoint: angiographic late lumen loss at 6 months

70 patients with coronary de-novo lesions, DCB only without stent implantation  
Randomization after successful lesion preparation

**Paclitaxel-Coated Balloon**

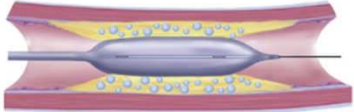


NI margin  
0,35mm

0.01 ± 0.33 mm

↓

**Sirolimus-Coated Balloon**



0.10 ± 0.32 mm

↑

Noninferiority sirolimus-coated balloon vs paclitaxel-coated balloon  
Late lumen loss @ 6 months  
Negative late lumen loss  
Lumen enlargement

Ahmad WAW, et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2022;15(7):770-779.

- 6M LLL – non infer
- 12měs MACE:
  - 0% vs 6%; p=0,493

# Závěr

- DEB – alternativa DES
- Léčba ISR – doporučení IA dle ESC
- De-novo léze:
  - Small vessel disease – nová doporučení ?
- Další možnosti:
  - Bifurkace – DES do MB + DEB dilatace SB
  - Dlouhé difusní léze, CTO– DEB + kratší bail-out stent ?
  - Velké tepny; akutní koronární syndromy ??
- **Sirolimus-eluting balonkové katetry (SEB)**
  - Různé způsoby aplikace sirolimu nebudou identické
  - Srovnání s DES v jednotlivých indikacích
  - Srovnání SEB vs. PEB
  - Probíhající randomizované studie

Děkuji za pozornost