

Intervenční léčba in-stent restenóz dedikovanými „drug coated“ balonky SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) – 5letý prospektivní registr s koronarografickými kontrolami

David Richter, Martin Sluka, David Vindiš, Jiří Ostránský, Marcela Škvařilová, Miloš Táborský

I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Cíl: Zhodnocení bezpečnosti a efektivity intervenční léčby in-stent restenóz použitím dedikovaných lékem potahovaných (drug coated) balonků SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) v rutinní intervenčně-kardiologické praxi a porovnání vlastních výsledků s již publikovanými údaji.

Materiál a metodika: Během 5letého období, od listopadu 2009 do března 2014, jsme do prospektivního registru s koronarografickými kontrolami zařadili 101 konsekutivních pacientů (73 mužů, 28 žen, průměrný věk 66,2 roku, rozmezí 44–90 let) s celkem 122 klinickými in-stent restenózami. Všechny léze byly úspěšně vyřešeny použitím dedikovaného drug coated balonku SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG). S průměrným odstupem 7 měsíců (rozmezí 6–14 měsíců) pak byla u všech pacientů provedena kontrolní koronarografie s cílem detekce opětovné angiografické re-restenózy.

Výsledky: Celkový výskyt opětovné angiografické re-restenózy po terapii drug coated balonkem byl nízký, pouze 8,2 %, tj. 10 z původních 122 řešených in-stent restenóz. Při dominantně prováděném radiálním přístupu (91 %) proběhly všechny katetrizační procedury zcela bez významnějších periprocedurálních kardiovaskulárních a krvácivých komplikací.

Závěr: Použití dedikovaného drug coated balonku SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) se i na základě tohoto „real life“ prospektivního registru jeví jako bezpečná a velmi účinná strategie léčby in-stent restenóz. Naše příznivé výsledky plně korelují s již publikovanými údaji týkajícími se této problematiky.

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, stent, in-stent restenóza, drug coated balonek.

Interventional in-stent restenosis treatment with usage of dedicated drug coated balloons SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) – 5-year prospective register with coronarographic controls

Aim: Evaluation of the safety and efficacy of interventional in-stent restenosis treatment with usage of dedicated drug coated balloon SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) in daily interventional practice and comparison of own results with published data.

Materials and methods: During 5-year period, between November 2009 and March 2014, 101 consecutive patients (73 males, 28 females, mean age 66.2 years, range 44–90) with number of 122 clinical in-stent restenosis were included in the prospective single-centre register with coronary angiography controls. All lesions were solved successfully with a dilatation of dedicated drug coated balloon SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG). With the aim of detection of recurrent in-stent re-restenosis there was re-done coronary angiography with 7-month average time interval (range 6–14 months) in all patients.

Results: General occurrence of an angiographic re-restenosis following drug coated balloon intervention was 8.2 % (10 from 122 original cases). With dominantly performed transradial catheterizations (91 % overall), there were no severe periprocedural cardiovascular or bleeding complications in our register.

Conclusion: Based on this „real-life“ register, application of dedicated drug coated balloon SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) is a safe and effective in-stent restenosis treatment strategy. Our results are consistent with published data.

Key words: percutaneous coronary intervention, stent, in-stent restenosis, drug coated balloon.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. David Richter, David. Richter.dr@seznam.cz

I. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2016; 15(3): 114–118

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2016

Úvod

Perkutánní koronární intervence (PCI) je spolu s chirurgickou revaskularizací myokardu standardem současné léčby ischemické choroby srdeční (ICHS). Přes 95 % všech PCI je v současné době finalizováno implantací stentu/ů. Hojení každého stentu je ale spojeno se dvěma možnými problémy, které následně zvyšují morbiditu i mortalitu pacientů. Je to jednak riziko vzniku in-stent restenózy (ISR), která je způsobena hyperproliferací neointimy v implantovaném stentu, a na druhé straně riziko in-stent trombózy (IST), která je naopak způsobena nekompletní nebo žádnou neoendotelizací stentu. ISR vzniká nejčastěji do 6 měsíců po implantaci stentu a je koronarograficky definována jako tzv. binární restenóza, tj. angiografická stenóza $\geq 50\%$ v oblasti implantovaného stentu ve srovnání s referenčním úsekem dané tepny. Pro praktické účely se ISR dělí na angiografickou a klinickou ISR, což je vlastně angiografická ISR s průkazem ischemie (němá ischemie, stabilní AP, akutní koronární syndromy). Angiografické typy koronárních ISR: typ I. – fokální ISR (délka ISR < 10 mm), typ II. – difúzní ISR (délka ISR ≥ 10 mm), typ III. – proliferativní ISR (typ II. + restenóza pokračující i mimo stent), typ IV. – okluzivní ISR (uzávěr stentu) (1). Riziko vzniku ISR je závislé především na typu implantovaného stentu, ale i na dalších klinických, angiografických a procedurálních charakteristikách. Výrazně vyšší riziko ISR představují: přítomnost některých komorbidit (především diabetes mellitus a chronická renální insuficience), průměr stentované tepny pod 3 mm, délka léze nad 20 mm, neoptimální apozice stentu po implantaci, PCI na žilním bypassu. V „předstentové“ éře bylo riziko vzniku restenózy po prosté balonkové angioplastice (POBA) velmi vysoké, kolem 50 %, a navíc je při POBA dosti vysoké riziko procedurálních komplikací typu závažné disekce tepny a akutní/subakutní trombózy tepny. V neselektovaných populacích pacientů je u moderních nelékových stentů (bare metal stents – BMS) riziko výskytu angiografické ISR 20–30 % a u moderních vyšších generací lékových stentů (drug eluting stents – DES) je toto riziko sníženo na 5–12 %. Přitom dřívější obavy, týkající se vyššího rizika pozdní a velmi pozdní IST u 1. generace DES, již u těchto moderních DES nejsou na místě, protože riziko IST je již stejně nízké jako u BMS, tj. $< 1\%$ (2–10).

Intervenční léčba in-stent restenózy (ISR).

POBA není v léčbě ISR efektivní, protože riziko následné re-restenózy (reISR) je kolem 50 %. Brachyterapie měla poněkud lepší výsledky než POBA, ale díky přístrojové a ekonomické náročnosti se v klinické praxi nepoužívá. V současnosti máme k řešení ISR, která vznikla buď v nelékovém stentu (BMS-ISR) nebo v lékovém stentu (DES-ISR), dvě intervenčně-terapeutické možnosti: buď implantaci DES vyšší generace, a nebo provedení balonkové angioplastiky s použitím tzv. lékem potahovaného balonku (drug coated balloon – DCB). DCB představuje novější technologii zavedenou do intervenčně-kardiologické praxe, která má v léčbě ISR lepší výsledky než použití DES 1. generace a účinnost srovnatelnou s použitím moderních DES v této indikaci. DCB při dilataci dopraví do cílové léze antiproliferativní lék paclitaxel a má v řešení ISR některé potenciální výhody oproti implantaci DES: jednak větší množství antiproliferativního léku na jednotku plochy tepny a navíc teoreticky snížíme riziko opětovné restenózy tím, že se vyhneme zavedení dalšího kovového materiálu do cílové léze (11–28).

Cíl práce

Zhodnocení efektivity intervenční léčby in-stent restenóz použitím dedikovaných lékem potahovaných (drug coated) balonků SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) v rutinní

intervenčně-kardiologické praxi a porovnání vlastních výsledků s již publikovanými údaji.

Materiál a metodika

Od listopadu 2009 do března 2014 bylo do sledovaného prospektivního registru zařazeno 101 konsekutivních pacientů s celkem 122 klinickými in-stent restenózami (definice viz Úvod), morfologicky vhodnými k řešení použitím drug coated balonku (DCB). Průměrný věk pacientů v souboru byl $66,2 \pm 10,5$ roku (44–90 let). V registru bylo 73 mužů a 28 žen. Jediným vylučujícím kritériem pro zařazení do registru byl nesouhlas nebo nedostavení se pacienta k následné kontrolní koronarografii s časovým odstupem po iniciální DCB proceduře. Demografická a klinická data shrnuje tabulka 1. U 53 % pacientů se ISR manifestovala stabilní (chronickou) formou ICHS, u zbývajících 47 % pak byl klinickým projevem ISR akutní koronární syndrom bez ST elevací. Infarkt myokardu s ST elevacemi se jako projev ISR nevyskytl. Poměrné zastoupení fokální (typ I) ISR vs. non-fokální (typ II.–IV.) ISR v našem souboru bylo 14,8 % vs. 85,2 %. Ve všech případech léčby ISR byl použit dedikovaný drug coated balonek SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) – tzv. iniciální DCB procedura, během níž byla dodržována tato obecná pravidla použití DCB:

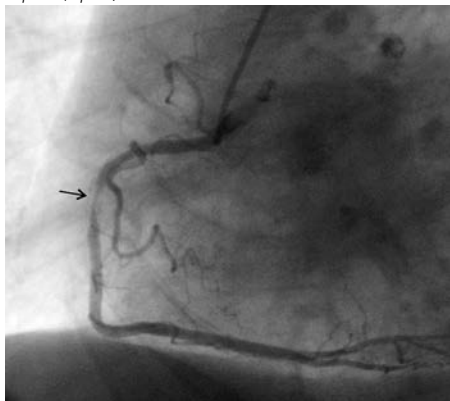
- striktní predilatace ISR non-compliantním balonkem stejného nebo o 0,5 mm většího průměru ve srovnání s původně implanto-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů

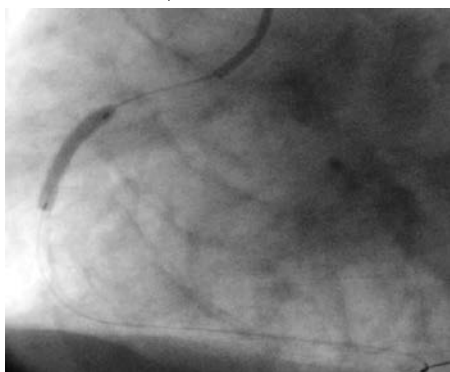
	Počet	%
Pohlaví		
Muži	73	72,3
Ženy	28	27,7
Počet lézí (ISR řešených DCB) u jednoho pacienta		
1	81	80,2
2	19	18,8
3	1	1,0
Indikace DCB		
AP	46	45,5
NAP	24	23,8
NSTEMI	24	23,8
Němá ischemie (s pozitivním zátěžovým testem)	7	6,9
DM	33	32,7
CHRI	9	8,9
Statin v medikaci	100	99,0
Věk	66,2 \pm 10,5 (44–90)	
průměr \pm SD (min–max)		
Kontrolní SKG za (měsíce)	7,0 \pm 1,8 (6–14)	
průměr \pm SD (min–max)		

ISR – in-stent restenóza; DCB – lékem potahovaný balonek; AP – stabilní angina pectoris; NAP – nestabilní angina pectoris; NSTEMI – infarkt myokardu bez elevací ST; DM – diabetes mellitus; CHRI – chronická renální insuficience (kreatininémie $\geq 130 \mu\text{mol/l}$); SKG – selektivní koronarografie

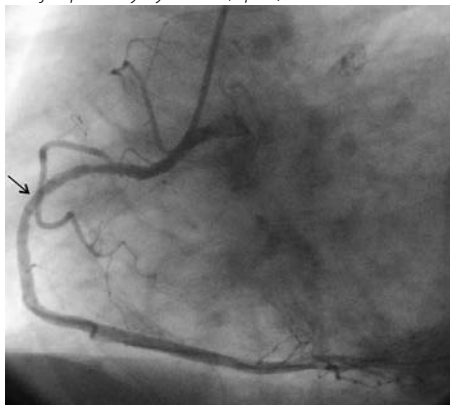
Obr. 1a. In-stent restenóza na pravé koronární tepně (šipka)



Obr. 1b. Dilatace drug coated balonkem (DCB) SeQuent® Please 3,5x26 mm



Obr. 1c. Kontrolní koronarografie za 8 měsíců – trvající příznivý výsledek (šipka)

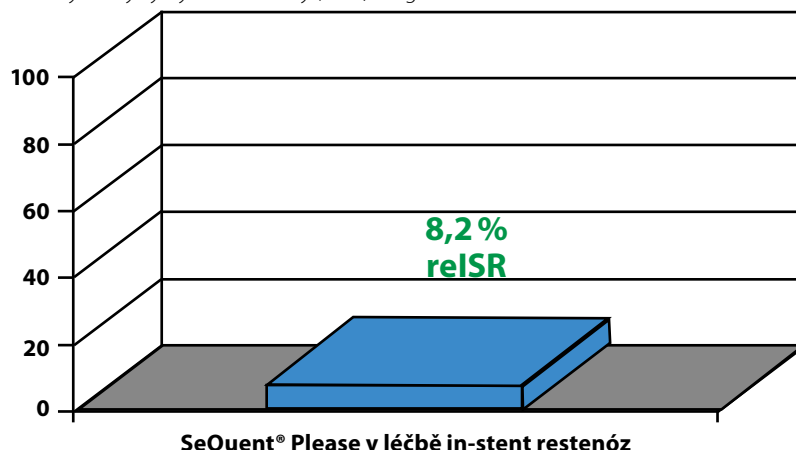


vaným stentem s nutností dosažení angiograficky dobrého výsledku po predilataci/ cích (tj. reziduální stenóza do 20 %, bez patrné významnější disekce a s normálním TIMI flow 3 do periferie tepny),

- volba DCB stejného diametru jako měl predilatační balonek, aplikace DCB po dobu 60 s dilatačním tlakem 10 až maximálně 12 atm.

Optimálního angiografického výsledku, který byl definován jako reziduální stenóza po DCB terapii do 20 %, bylo dosaženo u všech 122 ISR a nevyskytla se nutnost bailout implantace

Graf 1. Výsledný výskyt re-restenózy (reISR) v registru



stentu pro závažnou disekci koronární tepny (typ C a horší). Po iniciální DCB proceduře byla všem pacientům doporučena perorální duální antiagregační léčba v délce trvání minimálně 1 měsíce a maximálně 1 roku, především v závislosti na klinické prezentaci ISR a odhadu rizika krvácení.

Stěžejním hodnoceným parametrem byl výskyt opětovné angiografické re-restenózy (reISR) s časovým odstupem po iniciální DCB proceduře. Všichni pacienti, kteří byli zahrnuti do konečného hodnocení registru, na základě podepsaného informovaného souhlasu podstoupili plánovanou rekoronarografii, a to i v případě jejich klinické asymptomaticity. Kontrolní koronarografie byla provedena v průměru za $7,0 \pm 1,8$ měsíců (minimálně za 6, maximálně za 14 měsíců) po iniciální DCB proceduře (obrázek 1). Hodnocení každé kontrolní koronarografie bylo provedeno nezávisle vždy 2 zkušenými intervenčními kardiology. Nález angiografické stenózy v místě iniciální DCB terapie nad 50 % byl hodnocen jako přítomnost reISR, angiografické změny do 40 % jako nepřítomnost reISR. Celkem v 7 případech byly alespoň jedním z hodnotících kardiologů popsány hraniční angiografické změny 40–50 %, proto pak bylo katetrizační vyšetření doplněno ještě o měření frakční průtokové rezervy (FFR) standardním způsobem: výsledek $FFR \leq 0,80$ včetně byl pak hodnocen jako přítomnost reISR (3 případy, výsledky FFR v rozmezí 0,76–0,80) a výsledek $FFR > 0,80$ jako nepřítomnost reISR (4 případy, výsledky FFR v rozmezí 0,84–0,89).

Ke statistické analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22 (USA). Závislost výskytu reISR na kvantitativních parametrech byla posouzena pomocí Mann-Whitney

U testu, v případě kvalitativních parametrů byl k posouzení závislosti použit Fisherův přesný test. Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

Po terapii dedikovaným drug coated balonkem SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) byl v našem prospektivním registru s koronarografickými kontrolami dokumentován nízký výskyt opětovné reISR jen u 8,2 % ze všech lézí řešených dilatací DCB, tj. v 10 případech z celkového počtu všech 122 léčených in-stent restenóz (graf 1). Drtivá většina, tj. 112 ISR zařazených v registru (91,8 % všech ISR), byly restenózy v BMS. Pouze 9x se jednalo o restenózu vzniklou v DES (7,4 % všech ISR) a 1x restenózu v koronárním stentgraftu (0,8 % všech ISR). Podrobnější statistické hodnocení shrnuje tabulka 2. Nebyla prokázána statisticky signifikantní závislost výskytu reISR na věku pacientů, pohlaví, indikaci DCB, typu stentu, medikaci statiny, šířce a délce stentovaného úseku a ani šířce nebo délce použitého DCB. Ve skupině s opětovnou reISR bylo prakticky dvojnásobně vyšší poměrné zastoupení diabetiků než ve skupině bez opětovné reISR (60 % vs. 31 %), ale vzhledem k malému absolutnímu výskytu reISR ani tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,084$). U všech 9 pacientů (s 9 ISR) s chronickou renální insuficiencí se opětovná reISR nevyskytla. V hodnocení registru jsou zahrnuti i 3 restenózy v BMS v žilních bypasech a 1 restenóza vzniklá v koronárním stentgraftu, který byl implantován pro rupturu koronární tepny po balonkové predilataci v průběhu PCI. Všechny tyto 4 léze byly úspěšně, tj. bez opětovné reISR, řešeny dilatací DCB. 91 % všech katetrizací (iniciální DCB proce-

Tab. 2. Charakteristika lézí: celkem 122 in-stent restenóz

	reISR	Bez reISR	p
N – počet	10 (8,2 %)	112 (91,8 %)	–
Pohlaví			1
Muži	8 (80 %)	83 (74 %)	
Ženy	2 (20 %)	29 (26 %)	
Indikace DCB			0,745
AP	4 (40 %)	53 (47 %)	
NAP	2 (20 %)	23 (21 %)	
NSTEMI	4 (40 %)	28 (25 %)	
Němá ischemie	0	8 (7 %)	
Typ stentu s ISR			0,589
BMS	9 (90 %)	103 (92 %)	
DES	1 (10 %)	8 (7 %)	
Stentgraft	0	1 (1 %)	
DM	6 (60 %)	35 (31 %)	0,084
CHRI	0	9 (8,0 %)	1
Statin v medikaci	10 (100 %)	111 (99 %)	1
Věk	69,5 (56–74)	66,0 (44–90)	0,264
Kontrolní SKG za (měsíce)	8,0 (6–14)	6,5 (6–14)	0,068
Šířka stentu/stentovaného úseku s ISR (v mm)	3,0 (2–4)	3,0 (2–4)	0,941
Délka stentu/stentovaného úseku s ISR (v mm)	14,0 (9–43)	17,0 (8–45)	0,166
Šířka použitého DCB (v mm)	3,3 (10–26)	3,0 (2–4)	0,556
Délka použitého DCB (v mm)	17,0 (10–26)	17,0 (10–46)	0,518

Data v tabulce jsou prezentována jako počet (%), resp. medián (minimum–maximum)
p... signifikance Fisherova přesného testu pro kvalitativní parametry, resp. Mann-Whitney U testu pro kvantitativní parametry
reISR – opětovná re-restenóza po terapii; BMS – nelékový stent; DES – lékem potahovaný stent, ostatní vysvětlivky viz tabulka 1

Tab. 3. Výskyt opětovné re-restenózy v závislosti na použitém katetrizačním způsobu léčby a typu in-stent restenóz

	Terapie ISR		
	DES 1. generace	DES vyšší generace	DCB
BMS – ISR	11–14 %	4–9 %	3–13 %
DES – ISR	19–30 %	11–22 %	9–21 %

ISR – in-stent restenóza; BMS-ISR – restenóza v nelékovém stentu; DES-ISR – restenóza v potahovaném stentu; DES – lékem potahovaný stent; DCB – lékem potahovaný balonek

dura, kontrolní koronarografie) bylo provedeno radiálním přístupem a nebyla zaznamenána žádná významná periprocedurální komplikace ve smyslu kardiovaskulární příhody nebo krvácení. Ze všech 10 pacientů s nálezem opětovné reISR po DCB proceduře bylo u 5 pacientů dále postupováno konzervativně, 3 pacientům byl implantován DES vyšší generace a 2 pacienti byli indikováni k elektivní kardiochirurgické revaskularizaci.

Diskuze

S obrovským rozmachem perkutánních koronárních intervencí v posledních desetiletích je diagnostika a léčba in-stent restenóz v katetrizační laboratoři prakticky každodenní a téměř rutinní záležitostí. Přesto však není strategie intervenční léčby ISR dosud zcela jednoznačně vyřešena. Navíc ISR není ani zdaleka tak benigním jevem, jak se v minulosti

soudilo. I naše prezentovaná práce prokazuje prognostickou závažnost ISR, neboť téměř polovina (47 %) ISR se klinicky manifestovala akutním koronárním syndromem! Je zřejmé, že nejlepší prevencí vzniku ISR je implantace moderních DES vyšší generace, kdy je riziko vzniku ISR nízké a pohybuje se v rozmezí 5–12 % (viz Úvod). Navíc se, v důsledku výrazné redukce výskytu ISR spojené s nutností reintervencí, jedná o cost-benefitní postup jak z hlediska medicínského, tak i ekonomického. Takzvaná optimální penetrace DES na intervenčním pracovišti je dle odborných názorů v současnosti udávána většinou nad 80 %, navíc s použitím vyšších generací DES. V ekonomicky nejsilnějších zemích světa v současnosti DES představují přes 90 % všech implantovaných stentů. I v České republice je v posledních letech patrný pozitivní trend narůstajícího podílu implantovaných DES z celkového množství

stentů, ale stále ještě ČR celoplošně zdaleka nedosahuje uvedené optimální penetrace DES. Dle dostupných údajů za rok 2015 se penetrace DES na jednotlivých katetrizačních centrech v České republice pohybovala v širokém rozmezí 40–99 %, přičemž pouze 36 % (8 z celkového počtu 22) katetrizačních center v ČR dosáhlo penetrace DES > 80 % (29, 30). Důvody tohoto neuspokojivého stavu jistě nejsou medicínské, ale především současný systém úhrad výkonů a materiálu ze zdravotního pojištění a faktory globálně i lokálně-ekonomické, z čehož pramení i výrazné interregionální rozdíly penetrace DES v ČR. Na našem pracovišti činí penetrace DES aktuálně 65 %.

DCB jsou novějším katetrizačním „nástrojem“ pro řešení ISR. Díky randomizovaným studiím a metaanalýzám v posledních letech výrazně přibýlo důkazů o bezpečnosti a účinnosti DCB v léčbě ISR. Riziko vzniku opětovné reISR v závislosti na typu ISR a použité léčebné strategii shrnuje tabulka 3 (13–28). Tyto výsledky se promítly i do oficiálních Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2014, kde jsou již obě možnosti katetrizační léčby ISR, tj. jak implantace vyšší generace DES, tak dilatace DCB, zařazeny již na stejné úrovni doporučení a jsou léčbou volby (třída doporučení I, úroveň důkazů A). Přitom ještě v předchozích doporučených postupech ESC z roku 2010 mělo použití DCB oproti implantaci DES v léčbě ISR nižší třídu doporučení, jen IIa (11, 12). V tomto kontextu je nutno zdůraznit, že náš prospektivní registr byl zahájen na podzim roku 2009, tedy v době, kdy použití DCB v terapii ISR ještě ani zdaleka nemělo tak jasnou indikaci jakou již má od roku 2014, kdy jednak byl dle původního plánu dokončen náš 5letý registr, ale také došlo k vydání aktuálně platných guidelines ESC. Na trhu je nyní k dispozici několik DCB, všechny s obsahem paclitaxelu, ale s rozdílnou koncentrací léku na jednotku plochy a také různými technologiemi fixace/uvolnění antiproliferativního léku na/z povrchu balonku, což se výsledně projevuje potenciálně rozdílnou efektivitou jednotlivých DCB. Proto i na základě citovaných guidelines ESC nelze použití DCB považovat za „efekt třídy“, ale je třeba při volbě konkrétního DCB zohlednit jeho studii ověřenou účinnost, která je ze současných DCB jednoznačně na straně balonku SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG).

Jestliže víme, že DES uvolňující sirolimus nebo jeho deriváty mají ve srovnání s paclitaxelovými DES poněkud lepší dlouhodobé výsledky, pak lze hypoteticky usuzovat, že by sirolimový DCB mohl být v léčbě ISR účinnější než stávající paclitaxelové DCB. Proto bude jistě zajímavé vyčkat výsledků probíhající studie MAGIC-TOUCH,

kteřá zhodnotí účinnost nového sirolimového DCB v léčbě ISR.

Závěr

Přestože angiografická diagnostika a intervenční léčba ISR představují pouze malou část spektra pacientů vyšetřovaných na našem

katetrizačním sále, jedná se při velkém počtu prováděných koronárních intervencí o relativně častý nález. Náš 5letý prospektivní „real-life“ registr s koronarografickými kontrolami potvrzuje velmi příznivé výsledky použití drug coated balonky SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG) v řešení klinických in-stent restenóz.

LITERATURA

1. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
2. 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.
3. 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: 489–495.
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221–231.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315–1323.
6. Morice MC, Colombo A, Meier B. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895–904.
7. Windecker S, Serruys PW, Wandel S. 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: 1163–1173.
8. Zahn R, Hamm CW, Schneider S. Incidence and predictors of target vessel revascularization and clinical event rates of the sirolimus-eluting coronary stent (results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1302–1308.
9. Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation* 2008; 118: 1817–1827.
10. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10,004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014; 100: 153–159.
11. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of

- Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–2619.
12. Authors/Task Force members, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
13. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. 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.
14. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel- vs. 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.
15. Alfonso F, Perez-Vizcaino 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 Vs. Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2152–2160.
16. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 616–623.
17. 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 323–330.
18. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter vs. paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986–2994.
19. 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.

20. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. A. 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.
21. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013; 99: 327–333.
22. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas 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.
23. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1378–1386.
24. Habara S, Kadota K, Kanazawa T, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting stent for drug-eluting stent restenosis in routine clinical practice. *Euro Intervention* 2016; 11: 1098–1105.
25. Almalla M, Schröder J, Pross V, Marx N, Hoffmann R. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for treatment of drug-eluting stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: 881–887.
26. Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 386: 655–664.
27. Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ* 2015; 351: h5392.
28. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2659–2673.
29. Triky a doznání 2016. Intervenční workshop. Špindlerův mlýn 26.–28. 1. 2016.
30. Národní registr kardiovaskulárních intervencí, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky.