

Lékové balonkové katétry uvolňující sirolimus

Leoš Pleva^{1,2}, Pavel Kukla¹

¹Kardiovaskulární oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Lékové drug-eluting balonkové katétry umožňují lokální aplikaci účinné antiproliferativní látky omezující neointimální hyperplazii do cévní stěny. Vzhledem ke snadné vazbě na povrch balonkového katétru a rychlému průniku do tkáně bývá jako účinná látka využíván především paclitaxel. Sirolimové lékové balonkové katétry by však, obdobně jako sirolimové lékové stenty, mohly vykazovat vyšší účinnost oproti paclitaxelu.

Klíčová slova: drug-eluting balonkové katétry, sirolimus, in-stent restenóza.

Sirolimus-eluting balloon catheters

Drug-eluting balloon catheters allow local delivery of an effective antiproliferative agent which reduces neointimal hyperplasia into the vessel wall. Due to its easy binding to the surface of the balloon catheter and rapid penetration into tissues, paclitaxel is mainly used as the active substance. However, sirolimus-eluting balloon catheters, similarly to sirolimus-eluting stents, could be more effective than paclitaxel.

Key words: drug-eluting balloon catheter, sirolimus, in-stent restenosis.

Úvod

Lékové, drug-eluting balonkové katétry (DEB) představují semikompliantní balonkové katétry pokryté účinnou antiproliferativní látkou, která se po jejich insuflaci rychle uvolní do cévní stěny.

DEB jsou schváleny především k léčbě in-stent restenózy (ISR) jak v bare-metal (BMS-ISR), tak i v drug-eluting stentech (DES-ISR) (doporučení IA dle ESC) (1). U de-novo lézí jsou využívány k ošetření postižení malých koronárních tepen ($\leq 2,5$ mm), další oblastí možného zájmu je léčba bifurkačních, kalcifikovaných či trombotických lézí (2, 3, 4).

Použití DEB vyžaduje optimální přípravu léze (reziduální stenóza $< 30\%$, TIMI flow 3, bez významné disekce ($>$ třídy A–B)), vlastní DEB pak slouží jen k aplikaci účinné látky (5). Je doporučena insuflace na nominální tlak po dobu 30 sec a následná duální antiagregace v době trvání šesti měsíců (5).

Paclitaxel-eluting balonkové katétry (PEB)

Jako účinná antiproliferativní látka bývá v klinické praxi využíván paclitaxel, který je vysoce lipofilní a rychle proniká do tkáně, kde se ireverzibilně váže na mikrotubuly v buňkách cévní stěny. Tato ireverzibilní vazba má již po krátké aplikaci dlouhodobý antiproliferativní efekt (6, 7).

Způsob vazby paclitaxelu na povrch balonkového katétru představuje významný faktor ovlivňující účinnost PEB. Paclitaxel je buď nanesen přímo na zdrsňelý povrch balonku nebo se tak může díť pomocí nosiče zlepšujícího jeho farmakokinetiku. Podle původní metodiky Schellera a kol. byl paclitaxel vázán pomocí hydrofilní kontrastní látky iopromidu zvyšujícího jeho rozpustost a penetraci do cévní stěny (Paccocath) (8). Tento způsob (iopromide-coated PEB) s koncentrací paclitaxelu $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ je použit v modifikované formě u balonkových katétrů Sequent Please Neo (B.Braun, Melsungen, Německo) (8, 9).

V České republice jsou dostupné i následující typy PEB s různým způsobem vazby paclitaxelu, např.:

- DIOR II (shellac-coated; Eurocor, Bonn, Německo),
- IN.PACT Falcon (urea-coated; Medtronic, Minneapolis, USA),
- Pantera Lux (BTHC-coated [butyryl-tri-hexyl citrát]; Biotronik, Berlín, Německo),
- Protége („seal-wing“ technologie; Blue Medical, Helmond, Nizozemí).

Sirolimus-eluting balonkové katétry (SEB)

Přestože byla u DES prokázána vyšší účinnost sirolimu a jeho derivátů oproti paclitaxelu (10), paclitaxel je doposud preferovanou účinnou látkou k potažení (coatingu) balonkových katétrů. Sirolimus a jeho deriváty se, oproti ireverzibilnímu účinku paclitaxelu, váží reverzibilně na FK-506 vazebný protein 12 a blokují

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Leoš Pleva, Ph.D., leos.pleva@volny.cz

Kardiovaskulární oddělení Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(4): 229–231

Článek přijat redakcí: 10. 5. 2020

Článek přijat po přepracování: 14. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2020

buněčný cyklus na úrovni přechodu fází G1 a S. K dostatečnému antiproliferativnímu efektu pak musí lokálně působit po dobu několika týdnů. Sirolimus lze také obtížněji navázat na povrch balonkového katétru a hůře proniká do tkání (7).

V preklinických studiích byly hledány vhodné formy přípravy a způsoby aplikace sirolimu pomocí balonkových katétrů. Clever a kol. prokázali, že krystalická forma umožní oproti amorfní formě sirolimu dosáhnout vyšší časné lokální koncentrace s delší dobou přetrvávání účinné látky v tkáni (40–50 % úvodní koncentrace po jednom měsíci). Optimální koncentrace na povrchu balonkového katétru vedoucí k signifikantnímu snížení neointimálního růstu se pohybovala v rozmezí od 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ do 2 \times 7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ (11).

Další výzkumy prokázaly, že obalení nanočástic sirolimu fosfolipidy (phospholipid-encapsulated) je schopno zlepšit jeho lipofilitu, a tím i transfer do cévní stěny (12). Takto upravený sirolimus lze aplikovat pomocí porózních balonkových katétrů nebo může být nanášen přímo na povrch balonku, což je způsob přípravy, který se více podobá zavedeným DEB. Studie na zvířecím modelu prokázala, že jen 10 % takto vázaného sirolimu je ztraceno z povrchu balonkového katétru v průběhu transportu, kolem 56 % se uvolní při jeho první insuflaci, dalších 20 % se může uvolnit při případné druhé insuflaci a pouze 14 % zůstává na balonku. Koncentrace sirolimu v krvi dosahuje maxima za 30 min a zcela vymizí do 24 hod, zatímco jeho účinná koncentrace v cévní stěně přetrvává i po 14 dnech (13).

Účinnost jednotlivých SEB byla sledována v několika klinických studiích a registrech. Ali a kol. srovnávali SEB s krystalickým sirolimem v koncentraci 4 mg/mm^2 (SeQuent SEB; B.Braun, Melsungen, Německo) s iopromide-coated PEB v léčbě DES-ISR. Randomizovaná studie zahrnuje 50 pacientů a obě skupiny se signifikantně nelišily v 6měsíčním late lumen loss (rozdíl mezi minimálním průměrem lumen po intervenci a za šest

měs (LLL); $0,17 \pm 0,55$ vs. $0,21 \pm 0,54$ mm, $p = \text{ns}$) ani ve výskytu 12měsíčních hlavních nežádoucích kardiálních příhod (Major Adverse Cardiac Events (MACE); kardiální úmrtí, infarkt myokardu nebo nutnost opakované revaskularizace cílové léze; 12 % vs. 16 %, $p = \text{ns}$) (14).

Ve studii SABRE byla sledována účinnost SEB s tekutými nanočásticemi sirolimu ve fosfolipidovém obalu aplikovanými pomocí balonkového katétru s mikropóry (Virtue; Caliber Therapeutics, New Hope, USA) v léčbě ISR. Celkem bylo zařazeno 50 pacientů, v 64 % s BMS-ISR lézemi. Byla prokázána 1měsíční bezpečnost léčby – žádné selhání cílové léze (Target Lesion Failure (TLF); kardiální úmrtí, infarkt myokardu v povodí cílové tepny či nutnost opakované revaskularizace cílové léze z důvodu ischemie). Primární end-point, 6měsíční in-segment LLL byl ve studované skupině signifikantně nižší ($0,31 \pm 0,52$ mm) ve srovnání s prostou balonkovou angioplastikou v historických ISR studiích ($p < 0,0001$) (15, 16, 17) a výskyt opakovaných binárních restenóz dosáhl 19,1 % (15). V klinickém sledování byly 12měsíční TLF a MACE zaznamenány v 12,2 % a 14,3 %. Studie byla zatížena četnými odchylkami od plánovaného schématu, pouze 72 % pacientů bylo léčeno dle protokolu. Primární end-point (LLL) byl ve skupině léčené per protocol signifikantně nižší oproti celému souboru ($0,12 \pm 0,33$ mm vs. $0,31 \pm 0,52$ mm; $p = 0,0005$). Obdobně se lišil i výskyt 6měsíčních binárních reISR (2,8 % vs. 19,1 %; $p < 0,0001$) a nižší byl ve skupině *per protocol* i výskyt 12měsíčních TLF a MACE (obojí po 2,8 %) (15).

Koncept s nanočásticemi sirolimu o velikosti 100–300 nm ve fosfolipidovém obalu navázanými na povrchu balonkového katétru (Nanolutě coating) v koncentraci 1,27 mg/mm^2 je využit u SEB MagicTouch (Concept Medical, Miami, USA). Pokud je klinicky tolerována, je oproti PEB doporučována delší doba insuflace (až 60 sec.) (18).

Klinickou účinnost MagicTouch SEB doposud hodnotilo pouze několik registrů. Do málého registru FASCIO bylo zahrnuto 32 po sobě jdoucích pacientů s 34 lézemi. 47 % lézí tvořily ISR (35 % DES-ISR). Referenční průměr léčených tepen byl $2,69 \pm 0,54$ mm. Periprocedurálního úspěchu (primární end-point) bylo dosaženo ve 100 %; v 8,8 % případů bylo nutno z důvodu disekce limitující průtok implantovat DES. Výskyt 6měsíčních MACE dosáhl 9,4 %, důvodem byla nutnost opakované revaskularizace cílové léze (Target Lesion Revascularisation; TLR) (19).

Větší Nanolutě registr sledoval 408 pacientů s 435 lézemi. ISR léze byly zastoupeny ve 45 %. Primárního end-pointu, periprocedurálního úspěšnosti, bylo dosaženo v 98,9 %. Implantace stentu byla nutná v 7,4 %. Výskyt dvouletých MACE byl 4,2 %, v podskupině pacientů s ISR 5,5 % a 3,1 % u de-novo lézí. Převažující příčinou MACE byla opět nutnost opakované TLR (3,2 %; 4,4 % u ISR a 2,7 % u de-novo lézí). Četnost TLR byla srovnatelná se dvěma velkými registry s PEB (studie Valentines – 2,9 % a Sequent PleaseWorld Wide Registr – 5,2 %) (20, 21, 22).

Probíhající EASTBOURNE registr zahrne celkem 2000 pacientů léčených SEB MagicTouch. Primárním sledovaným end-pointem bude 12měsíční TLR a publikaci závěrečných výsledků lze očekávat v roce 2022.

Závěr

Sirolimus-eluting balonkové katétry představují novou možnost lokální aplikace účinné antiproliferativní látky do cévní stěny. K definitivnímu zhodnocení jejich přínosu bude třeba provést srovnání v jednotlivých indikacích s dosavadními paclitaxel-eluting balonky, ale i drug-eluting stenty nejnovější generace, nejlépe v randomizovaných klinických studiích.

Autoři potvrzují, že nemají žádný konflikt zájmů ve vztahu k publikované práci.

LITERATURA

- Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation 1988; 78: 486–502.
- Mohiaddin H, Wong TDFK, Burke-Gaffney A, Bogle RG. Drug-coated balloon-only percutaneous coronary intervention for the treatment of de novo coronary artery disease: a systematic review. Cardiol Ther 2018; 7: 127–149. <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0121-2>.

- Cortese B, Piraino P, Buccheri D, Alfonso F. Treatment of bifurcation lesions with drug-coated balloons: A review of currently available scientific data. Int J Cardiol 2016; 220: 589–594.
- Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, Torguson R, Weintraub WS, MD, Hector M. Garcia-Garcia HM, et al. Drug-coated balloon for de novo coronary artery disease. JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 1061–1073.
- Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, Scheller B. How to use the drug eluting balloon: Recommendations by the German consensus group. EuroInterv 2011; 7: K125–128.
- Speck U, Cremers B, Kelsch B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, et al. Do pharmacokinetics explain persistent

- restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 392–400.
- Clever YP, Cremers B, Krauss B, Böhm M, Speck U, Laufs U, et al. Paclitaxel and sirolimus differentially affect growth and motility of endothelial progenitor cells and coronary artery smooth muscle cells. EuroInterv 2011; 7: K32–42.
- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Paclitaxel Balloon Coating, a Novel Method for Prevention and Therapy of Restenosis. Circulation 2004; 110: 810–814.
- 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.

10. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. Final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6: 914–922.
11. Clever YP, Peters D, Calisse J, Bettink S, Berg MC, Sperling C, 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.
12. Lemos PA, Farooq V, Takimura CK, Gutierrez PS, Virmani R, Kolodgie F, 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.
13. Lemos PA, Farooq V, Takimura CK, Gutierrez PS, Virmani R, Kolodgie F, 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.
14. Ali RM, Kader MAA, Ahmad WAW, Ong TK, Liew HB, Omar A, et al. Treatment of coronary drug-eluting stent restenosis by a sirolimus- or paclitaxel-coated balloon. *J Am Coll Cardiol Intv* 2019; 12: 558–566.
15. Verheye S, Vrolix M, Kumsars I, Erglis A, Sondore D, Agostini P, 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.
16. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986–2994.
17. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, 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.
18. Dani S, Shah D, Sojitra P, Parikh K, Shetty R, di Palma G, 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.
19. Cortese B, di Palma G, Latini RA, Elwany M, Orrego PS, Serregni RG. 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.
20. El-Mokdad R, di Palma G, Cortese B. Long-term follow-up after sirolimus-coated balloon use for coronary artery disease. Final results of the Nanoluté study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 1–5. DOI: 10.1002/ccd.28863.
21. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, Stahnke S, Torguson R, von Strandmann RP, 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.
22. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, 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.