

# Treating in-stent restenosis with drug-eluting balloon with intracoronary ultrasound control, with later optical coherent tomography control

Zastosowanie balonu pokrytego lekiem pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej w leczeniu restenozy w stencie, z odległą kontrolą przy użyciu optycznej tomografii koherentnej

Andrzej Szczepański<sup>1</sup>, Janusz Stawin<sup>1</sup>, Piotr Kübler<sup>1,2</sup>, Ewa A. Jankowska<sup>1,2</sup>, Waldemar Banasiak<sup>1</sup>, Piotr Ponikowski<sup>1,2</sup>, Krzysztof Reczuch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

<sup>2</sup>Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

Post Kardiol Interw 2010; 6, 4 (22): 203-207  
DOI: 10.5114/pwki.2010.17635

## Abstract

We present a case report on treating drug eluting stent restenosis with a drug-eluting balloon. In order to recognise the cause of restenosis and to ensure better control of PCI we used intracoronary ultrasound. After three months we confirmed the positive effect of the earlier procedure in the coronary angiography and optical coherent tomography. We discuss the advantages of additional methods of coronary examination and the benefits of using the new device designed for the treatment of in-stent restenosis.

**Key words:** restenosis, drug eluting balloon, intracoronary ultrasound, optical coherent tomography

## Streszczenie

Przedstawiamy opis zabiegu przeznaczyniowej angioplastyki wieńcowej z powodu restenozy we wcześniej implantowanym stencie DES z zastosowaniem balonu pokrytego lekiem. W celu właściwego rozpoznania przyczyn restenozy oraz kontroli PCI zastosowano ultrasonografię wewnątrzwieńcową. Po 3 miesiącach potwierdzono dobry efekt wcześniejszej procedury w kontrolnej koronarografii oraz za pomocą optycznej tomografii koherentnej. W omówieniu podano korzyści z zastosowania dodatkowych metod obrazowania oraz nowego urządzenia przeznaczonego do leczenia restenozy.

**Słowa kluczowe:** restenoza, balon pokryty lekiem, ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, optyczna tomografia koherentna

## Wprowadzenie

Pomimo dynamicznego rozwoju kardiologii interwencyjnej ograniczenie zjawiska restenozy w stencie (ang. *in-stent restenosis*, ISR) pozostaje głównym wyzwaniem w przypadku zabiegów angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Wprowadzenie stentów uwalniających leki (ang. *drug eluting stent*, DES) wyraźnie zmniejszyło jej częstość [1, 2]. Niestety zabiegi PCI dotyczące zmian złożonych, długich, a szczególnie bifurkacji, wiążą się z wciąż relatywnie dużym ryzykiem restenozy oraz potrzeby ponownej rewaskularyzacji. W przypadku restenozy w DES szczególnie istotne jest roz-

poznanie jej przyczyn, w czym pomocne mogą być dodatkowe metody obrazowania, takie jak ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (ang. *intra-coronary ultrasound*, ICUS). Podstawowymi metodami leczenia restenozy są angioplastyka balonowa (ang. *plain old balloon angioplasty*, POBA) oraz implantacja DES. Pozostałe metody, takie jak brachyterapia, zastosowanie aterektomii kierunkowej lub rotacyjnej czy balonu tnącego, są zdecydowanie rzadziej stosowane z powodu swojej złożoności oraz braku udowodnionej przewagi [3–5]. W leczeniu tego typu zmian nową, interesującą opcją stały się balony pokryte lekiem (ang. *drug eluting balloon*, DEB).

---

### Adres do korespondencji/Corresponding author:

lek. Andrzej Szczepański, Klinika Kardiologii, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel.: +48 71 766 03 73, e-mail: anski@mp.pl

Praca wpłynęła 28.06.2010, wersja poprawiona 11.10.2010, przyjęta do druku 20.10.2010.

## Opis przypadku

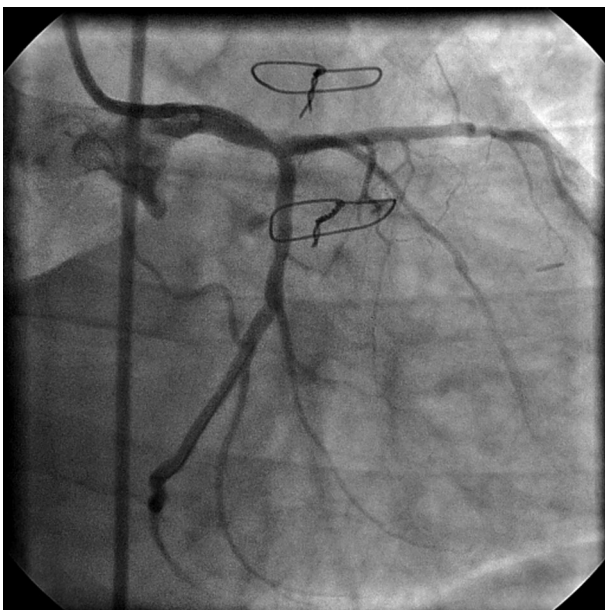
Mężczyzna 53-letni, po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG), angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej z implantacją DES, z nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią, został przyjęty do kliniki z powodu nawrotu dolegliwości dławicowych w III klasie czynnościowej wg CCS. Pięć miesięcy wcześniej chory przebył zabieg PCI z implantacją DES uwalniającego zotarolimus ( $3,5 \times 18$  mm) do dystalnego odcinka pnia lewej tętnicy wieńcowej i ujścia gałęzi okalającej. Zabieg wykonano z powodu stwierdzenia ciasnego zwężenia w dystalnym odcinku pnia lewej tętnicy wieńcowej, braku napływu do gałęzi okalającej z przęską, przy zachowanym prawidłowym napływie do LAD z przęską tętniczą.

Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego, ciśnienie tętnicze 115/80 mm Hg. W EKG zarejestrowano normogram, rytm miarowy, zatokowy 60/min, płytko ujemne załamki T w  $V_1$ – $V_3$ . W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu nie odnotowano istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego, troponina I w granicach normy, cholesterol całkowity 156 mg%, cholesterol frakcji LDL 80 mg%.

W kontrolnym badaniu koronarograficznym wykonanym po 5 miesiącach stwierdzono istotną angiograficznie restenozę w dystalnym odcinku pnia lewej tętnicy wieńcowej, o charakterze ogniskowym, zlokalizowaną w środ-

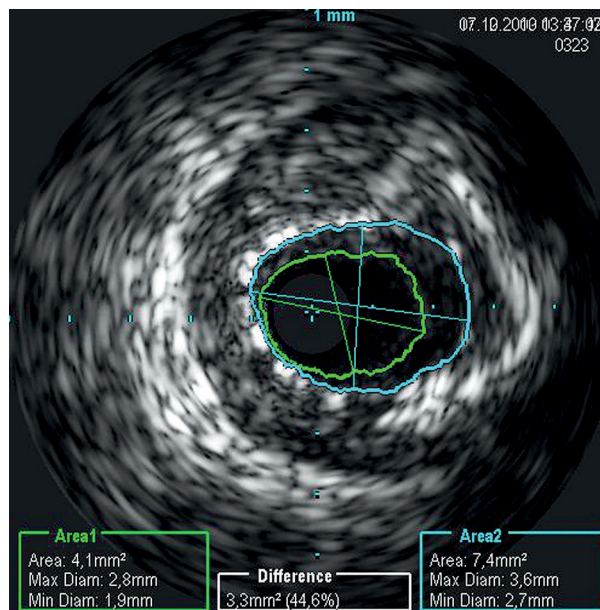
kowej części implantowanego stentu (ryc. 1). Dodatkowo odnotowano drożne przęsko do gałęzi przedniej zstępującej i brak napływu kontrastu do gałęzi okalającej z drugiego pomostu tętniczego. W celu oceny restenozy oraz optymalizacji zabiegu PCI zastosowano ICUS, w której stwierdzono w dystalnej części pnia lewej tętnicy wieńcowej brak pełnej ekspansji wcześniej implantowanego stentu z restenozą i minimalnym polem powierzchni światła naczynia  $4,1 \text{ mm}^2$  oraz polem powierzchni stentu  $7,4 \text{ mm}^2$  (ryc. 2.). Brak pełnego rozprężenia dotyczył środkowego odcinka stentu, z dobrym rozprężeniem w odcinku proksymalnym (dystalna część LM – pomiar referencyjny, pole powierzchni światła naczynia  $13,5 \text{ mm}^2$ ) i dystalnym (proksymalny odcinek Cx – pomiar referencyjny, powierzchnia światła naczynia  $11,1 \text{ mm}^2$ ). Wykonano dwukrotnie predylatację cewnikami balonowymi odpowiednio  $3,5 \times 15$  mm (24 atm) oraz  $4,0 \times 15$  mm (18 atm). W kontroli ICUS zdecydowanie lepsza ekspansja stentu z minimalnym polem powierzchni światła naczynia  $9,0 \text{ mm}^2$  (ryc. 3.), bez cech dysekcji w segmencie naczynia poddanym leczeniu. Następnie cewnikiem balonowym pokrytym lekiem (paklitaksel) Braun SeQuent  $4,0 \times 17$  mm wykonano 30-sekundową aplikację w miejscu zwężenia (7 atm).

Po 3 miesiącach pacjent został przyjęty celem wykonania kontrolnego badania inwazyjnego naczyń wieńcowych. W wywiadzie nie zgłaszał dolegliwości dławicowych



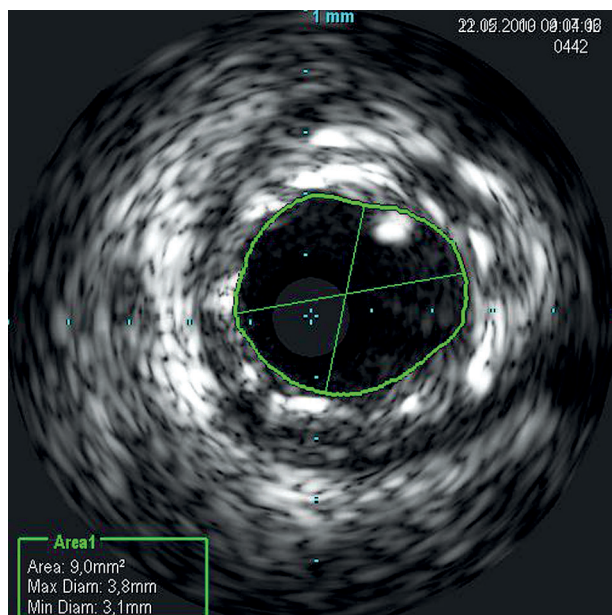
**Ryc. 1.** RAO 17 CAUD 20 – zwężenie w dystalnej części pnia lewej tętnicy wieńcowej – wskazanie do dalszej oceny oraz zabiegu angioplastyki przeznaczyńowej

**Fig. 1.** RAO 17 CAUD 20 – stenosis in distal portion of left main – indication for further assesment and angioplasty



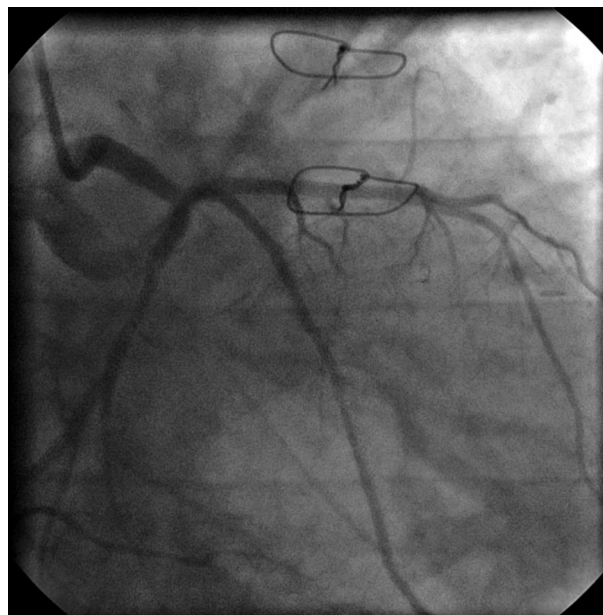
**Ryc. 2.** Kontrola ICUS – brak ekspansji stentu w odcinku medialnym z minimalnym polem powierzchni światła naczynia  $4,1 \text{ mm}^2$

**Fig. 2.** ICUS – underexpansion in medial portion of stent, minimal lumen cross section area  $4.1 \text{ mm}^2$



**Ryc. 3.** Kontrola ICUS po dwukrotnej predylatacji balonowej – pole powierzchni światła naczynia 9,0 mm<sup>2</sup>

**Fig. 3.** ICUS assessment post double balloon expansion – lumen cross section area 9.0 mm<sup>2</sup>



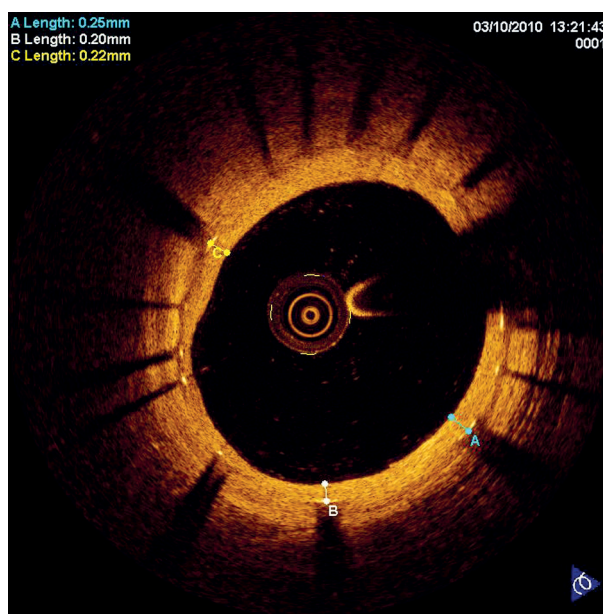
**Ryc. 4.** RAO 34 CAUD 21 – dobry efekt angiograficzny po 3 miesiącach od zabiegu z zastosowaniem DEB

**Fig. 4.** RAO 34 CAUD 21 good result in three month's follow-up angiography after angioplasty with DEB

od czasu ostatniego zabiegu PCI. W badaniu fizykalnym oraz wykonanych badaniach laboratoryjnych – bez odchyień od stanu prawidłowego. Elektrokardiogram porównywalny z wcześniejszymi. Wykonano kontrolną koronarografię z dodatkowym zastosowaniem optycznej tomografii koherentnej (ang. *optical coherence tomography*, OCT). W badaniu stwierdzono prawidłowy obraz angiograficzny (ryc. 4.). W OCT potwierdzono prawidłową apozycję i ekspansję stentu. Dodatkowo stwierdzono pokrycie wszystkich przęseł stentu przez homogenną warstwę śródbłonka, z charakterystycznym wysokim rozproszeniem światła oraz z zachowanym regularnym kształtem światła naczynia. Odnotowano pokrycie przęseł stentu przez warstwę śródbłonka maksymalnie 0,25 mm (ryc. 5.).

## Omówienie

Restenoza jest nadal jednym z głównych problemów kardiologii interwencyjnej. Spośród czynników sprzyjających wystąpieniu restenozy należy wyróżnić te związane z samym zabiegiem. Najsilniejszym czynnikiem jest mała minimalna średnica naczynia po zabiegu angioplastyki, świadcząca o niedopięciu stentu [6]. Dodatkowe czynniki to niepełne pokrycie zmiany pomiędzy stentami [7] oraz przemieszczenie blaszki miażdżycowej, brak pokrycia stentem segmentu naczynia uszkodzonego podczas predylatacji. W opisanym przez nas przypadku właśnie nierozpoznane podczas pierwszego zabiegu niedopięcie stentu w jego środkowym odcinku (dystalna część pnia lewej tętnicy wieńcowej i ujście gałęzi okalającej)



**Ryc. 5.** Kontrola OCT po 3 miesiącach, pokrycie przęseł stentu przez homogenną warstwę śródbłonka

**Fig. 5.** OCT image three months after angioplasty with DEB, struts covered by homogeneous layer of endothelium

było najprawdopodobniej przyczyną niepowodzenia pomimo zastosowania DES. Należy dodać, że implantacja DES 3,5 × 18 mm została przeprowadzona pod ciśnieniem

12 atm, następnie wykonano postdylatację typu *kissing* cewnikami balonowymi o średnicach 4,0 mm oraz 3,5 mm pod ciśnieniem w obu cewnikach 12 atm. Zastosowanie ICUS podczas drugiego zabiegu pozwoliło nie tylko na dokładną ocenę morfologiczną zmiany, ale też na trafny wybór techniki zabiegu (długość oraz średnica cewników balonowych). Nie do przecenienia była także ocena naczynia po dwukrotnej postdylatacji, dzięki której oceniono rozprężenie stentu oraz wykluczono obecność niewidocznych angiograficznie powikłań, np. brzeżnej dysekcji. Wobec mniejszej śmiertelności pacjentów poddanych zabiegom PCI na pniu lewej tętnicy wieńcowej z użyciem IVUS, stwierdzonej w pracy Parka [14], zastosowanie tej techniki podczas takich zabiegów jest postępowaniem optymalnym, a według coraz większej grupy specjalistów – koniecznością.

Biorąc pod uwagę restenozę w DES w ujściu dużej, dominującej gałęzi okalającej, zdecydowano o dodatkowym zabezpieczeniu zmiany. Podstawową metodą dotychczas stosowaną w większości pracowni w przypadku ISR jest implantacja DES. Wybrano cewnik balonowy pokryty paklitakselem. Zasadą zastosowania DEB jest pełna ekspansja restenotycznej zmiany poprzez predylatację, często wysokociśnieniowe lub cewnikami o większej średnicy. Następnie wykonuje się inflację cewnikiem dobranym do danego segmentu naczynia (optymalnie dzięki zastosowaniu ICUS), trwającą 30 s lub więcej, w zależności od tolerancji okluzji naczynia przez pacjenta. Metoda ta została oceniona w badaniach jako bezpieczna i nie gorsza od implantacji DES [8, 9]. Autorem nie udało się odnaleźć w dostępnej literaturze badań klinicznych dotyczących leczenia restenozy w pniu lewej tętnicy wieńcowej z zastosowaniem DEB – leczenie miało charakter eksperymentalny.

Kontrolne badanie angiograficzne uzupełniono zastosowaniem OCT. Jest to nowa metoda inwazyjnego obrazowania naczyń wieńcowych, stosowana obecnie w badaniach naukowych, oparta na ocenie odbicia fali światła podczerwonego [10]. Wymaga ona wypełnienia naczynia słupem kontrastu, aby usunąć nieprzenikliwe dla fali świetlnej elementy morfotyczne krwi, obecnie najczęściej metodą *nonocclusive* [11]. Pozwala na ocenę światła oraz ściany naczynia z penetracją ok. 2 mm, ale rozdzielczością osiową 10–20 µm, a więc ok. 10 razy większą od ICUS [12]. Optyczna koherentna tomografia dzięki wysokiej rozdzielczości stanowi idealne narzędzie do oceny procesu gojenia ściany naczynia po PCI, w tym pokrycia przęseł stentu przez śródbłonek. Jest to szczególnie interesujące, gdyż udowodniono związek późnej zakrzepicy w stencie z brakiem pełnej endotelializacji protezy [15]. Czynnikiem ryzyka są pokrycie stentem ujścia gałęzi bocznej, pęknięcie przylegającej niestabilnej blaszki oraz masywny *prolaps* blaszki na brzegach stentu [16]. Znaczenie ma sam zabieg, w tym prawidłowa apozycja, pełne pokrycie zmiany, brak dysekcji brzeżnej, ale także rodzaj zastosowanego urządzenia. Opiswane są różnice w endotelializacji stentów

o odmiennej platformie, a zwłaszcza pokrytych innym polimerem i uwalnianym lekiem [17]. Zastosowanie OCT pozwoliło na opisanie morfologicznych rodzajów restenozy w stencie [13] oraz dostarczyło nowych danych dotyczących gojenia się naczynia po zabiegach PCI, szczególnie z zastosowaniem DES. Mamy nadzieję, że lepsze poznanie tych procesów pozwoli nam na jeszcze skuteczniejsze leczenie.

#### Piśmiennictwo

1. Sawhney N, Moses J, Leon M i wsp. Treatment of left anterior descending artery disease with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2004; 110: 374-379.
2. Dangas G, Ellis S, Shlofmitz R i wsp. Outcomes of paclitaxel-eluting stent implantation in patients with stenosis of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1186-1192.
3. Oliver LN, Buttner PG, Hobson H, Golledge J. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2008; 126: 216-223.
4. Stane G, Ellis S, O'Shaughnessy C i wsp. 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.
5. Mauri I, Bonan R, Weiner BH i wsp. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the cutting balloon global randomized trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1079-1083.
6. Kastrati A, Schömig A, Elezi S i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436.
7. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y. Contribution of stent under-expansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation* 2004; 109: 1085-1088.
8. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B i wsp. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986-2994.
9. Scheller B, Hehrlein C, Bocks W i wsp. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113-2124.
10. Fujimoto JG, Schmitt JM. Principles of OCT. In: *Optical coherence tomography in cardiovascular research*. Regar E (red.). Informa Healthcare 2007.
11. Prati F, Cera M, Ramazzotti V i wsp. From bench to bedside – a novel technique of acquiring OCT images. *Circ J* 2008; 72: 839-843.
12. Prati F, Evelyn R, Mintz G i wsp. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 401-415.
13. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T i wsp. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J* 2009; 158: 284-293.
14. Park SJ, Kim YH, Park DW i wsp. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 167-177.
15. Finn AV, Joner M, Nakazawa G i wsp. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-2441.

16. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD i wsp. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108: 1701-1706.
17. Kim JS, Jang IK, Kim i wsp. Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents. *Heart* 2009; 95: 1907-1912.