

Angioplastika dialyzačnej artériovenóznejsť fistuly pomocou liekového balónika versus konvenčnej balónikovej angioplastiky

The angioplasty of dialysis arteriovenous fistula by drug eluting balloon versus conventional balloon angioplasty

Martin Vorčák^{1,4}, Kamil Zelenák¹, Ján Sýkora¹, Martin Števík¹, Igor Šinák², Marián Grendár³, Antonín Krajina⁴

¹Rádiologická klinika JLF UK a Univerzitnej nemocnice Martin, SR

²Oddelenie cievnej chirurgie Univerzitnej nemocnice Martin, SR

³Bioinformačné konzultačné centrum JLF UK, Martin, SR

⁴Rádiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Hlavní stanovisko práce

Štúdia porovnáva angioplastiku obyčajným a liek uvoľňujúcim balónikom v liečbe stenózy zlyhávajúcej dialyzačnej fistuly.

SOUHRN

Vorčák M, Zelenák K, Sýkora J, Števík M, Šinák I, Grendár M, Krajina A. Angioplastika dialyzačnej artériovenóznejsť fistuly pomocou liekového balónika versus konvenčnej balónikovej angioplastiky

Úvod: Angioplastika dialyzačnej artériovenóznejsť fistuly pomocou liekových balónikov (DEB) versus konvenčnej balónikovej angioplastiky (PTA).

Cieľ: Cieľom retrospektívnej štúdie bolo zhodnotiť a porovnať primárnu priechodnosť angioplastiky pomocou paclitaxelom potiahnutého a štandardného balónika v liečbe stenózy zlyhávajúcej dialyzačnej fistuly.

Metodika: Retrospektívne zaradení boli dospelí pacienti s dysfunkciou dialyzačnej fistuly v rokoch 2015 – 2018 s maturovanou natívnou fistulou so stenózou viac ako 50 %. Podľa liečby boli rozdelení na skupiny – DEB a PTA. Exklúzne kritériá boli restenóza, stenóza v „swing point oblastiach“, v oblasti centrálnych vén a s viacpočetné vzdialené stenózy. Primárne sme hodnotili priechodnosť angioplastiky definovanej ako funkčnosť dialýzy bez potreby endovaskulárnej alebo chirurgickej intervencie na príčinnej lézii v ročnom sledovaní. Sekundárne ciele boli determinované ako priechodnosť dialyzačného prístupu, ročná asistovaná priechodnosť, technický, klinický úspech procedúry, miera periprocedurálnych komplikácií a mortalita v jednotlivých skupinách.

Major statement

The study evaluates a comparison of plain angioplasty vs drug eluting balloon angioplasty of stenosis for patients with hemodialysis arteriovenous fistula dysfunction.

SUMMARY

Vorčák M, Zelenák K, Sýkora J, Števík M, Šinák I, Grendár M, Krajina A. The angioplasty of dialysis arteriovenous fistula by drug eluting balloon versus conventional balloon angioplasty

Aim: The aim of our retrospective study was to evaluate primary patency of angioplasty using drug eluting balloon (DEB) and conventional balloon (PTA) in dysfunctional dialysis fistula.

Methods: Fifty eight adult patients treated for fistula dysfunction in period from 2015 to 2018 were enrolled based on following criteria – matured native fistula with stenosis above 50%. Patients with restenosis, swing point, cephalic arch and central vein stenosis and multiple distant stenoses were ruled out. Patients were divided into two groups according to received treatment – DEB and PTA. Primary patency of angioplasty was defined as the function of dialysis without the need for clinically driven endovascular or surgical intervention on culprit lesion during follow up. Secondary, dialysis access patency, 12-month assisted patency, technical, clinical success, complication rate and mortality among treated groups were evaluated.

Results: Primary patency at 6th and 12th months follow up was evaluated in 25 patients in the DEB and 25 patients in the PTA group. Primary and access patency were in DEB vs. PTA: 96% vs. 76% (p = 0.1) and 96% vs. 72%

Prijato: 28. 3. 2022

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Kamil Zelenák, PhD.
Rádiologická klinika JLF UK a UN
Kollárova 2, 036 59 Martin, SR
e-mail: kamil.zelenak@uniba.sk

Konflikt zájmů: žádný.

Výzkum byl podpořen Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (SVV UK, projekt LF HK č. 260544).

This publication has been produced with the support of the Integrated Infrastructure Operational Program for the project: Creation of a Digital Biobank to support the systemic public research infrastructure, ITMS: 313011AFG4, co-financed by the European Regional Development Fund.

Výsledky: Z 58 pacientov bola primárna priechodnosť v 6. a 12. mesiaci hodnotená u 25 v skupine DEB a 25 v skupine PTA. Primárna priechodnosť a priechodnosť dialyzačného prístupu bola – DEB vs. PTA v 6. mesiaci: 96 % vs. 76 % ($p = 0,1$) a 96 % vs. 72 % ($p = 0,049$) a v 12. mesiaci: 80 % vs. 56 % ($p = 0,13$) a 80 % vs. 52 % ($p = 0,073$). Asistovaná priechodnosť bola v 1 roku DEB vs. PTA: 96 % vs. 76 % ($p = 0,1$). Primárny technický úspech bol DEB vs. PTA: 70 % vs. 74 % ($p > 0,9$), sekundárny 100 % vs. 94 % ($p = 0,5$), klinický úspech: 100 % vs. 97 % ($p = 0,9$), celková miera komplikácií: 15 % vs. 9,7 % ($p = 0,7$), okrem jednej všetky nezávažné. Celkový počet zákrokov na prístupe za 12 mesiacov bol v skupine DEB štatisticky významne nižší: 5 vs. 14 ($p = 0,02$).

Záver: Pacienti liečení pomocou DEB potrebovali v priebehu roka po intervencii štatisticky menej zákrokov pre zlyhanie v porovnaní so skupinou PTA.

Kľúčové slová: angioplastika, DEB, DCB, dialýza, fistula.

($p = 0,049$) at 6 months, 80% vs. 56% ($p = 0,13$), 80% vs. 52% ($p = 0,073$) at 12 months. Assisted patency was: 96% vs. 76%, $p = 0,1$. Primary technical success was in DEB vs. PTA: 70% vs. 74% ($p = 0,9$), secondary 100% vs. 94% ($p = 0,5$), clinical success: 100% vs. 97% ($p > 0,9$), overall rate of complications 15% vs. 9.7% ($p = 0,7$), all but one mild. Number of interventions in access in 12 months was significantly lower in DEB group with 5 interventions compared to PTA group with 14 interventions ($p = 0,02$).

Conclusion: Patients treated with DEB needed significantly less interventions on access during 12-month follow-up.

Key words: angioplasty, DEB, DCB, dialysis, fistula.

ÚVOD

Hemodialýza a s ňou aj funkčný dialyzačný prístup majú pre pacientov s chronickým obličkovým zlyhaním veľký význam. Funkčnosť fistuly je najčastejšie ohrozená stenózou v priebehu 1. odvodnej vény. Skoré zlyhanie zapríčiňuje najmä 1A. juxtaanastomotická stenóza, ktorá sa však podieľa aj na veľkej časti zlyhaní maturovaných fistúl. Ostatné lokality sú 1B. stenóza na odvodnej véne podmienenou hyperpláziou tenkej žilovej steny, 1C. v mieste venózných chlopní, 1D. v mieste vpichov a tiež v špecifických lokalitách: ako 1E. oblasť sútoku vena cephalica s vena axillaris – tzv. „cephalic arch“ stenóza u brachiocephalickej fistuly a 1F. v oblasti tzv. „brachiálno-bazilického“ uhla transpozície u transponovanej brachiobazilickej fistuly. Dysfunkciu fistuly môže spôsobiť aj 2. stenóza centrálnych vén, prípadne menej často 3. stenóza na anastomóze alebo 4. prívodnej tepne (1). Podľa KDOQI (kidney disease outcomes quality initiative) odporúčaní je v prípade klinicky a angiograficky významnej stenózy artériovenózne fistuly (AVF) v dnešnej dobe na jej ošetrovanie vhodné primárne použitie angioplastiky (s prípadným použitím vysokotlakového balónikového katétra) pred chirurgickou liečbou (2). Takáto procedúra je vo väčšine prípadov realizovateľná ambulantne. Napriek vysokému technickému úspechu je ročná primárna priechodnosť

po angioplastike v rozmedzí 34 – 62 % (3–6). Odporúčania ukazujú nedostatocné dôkazy na používanie špeciálnych liek uvoľňujúcich balónikových (DEB, tiež označovaných ako DCB – drug coated balloon) katérov ako primárneho spôsobu ošetrovania dialyzačnej fistuly (7). Cieľom našej štúdie bolo zistiť, či má balóniková angioplastika pomocou DEB trvalejší efekt pri udržaní priechodnosti – funkčnosti AV fistuly.

METODIKA

V období od 1. januára 2015 do 31. decembra 2018 bola na našej klinike realizovaná intervencia za účelom obnovenia funkcie dialyzačného prístupu u 104 pacientov. Z celkového počtu bolo do retrospektívnej analýzy zaradených 58 pacientov s nasledujúcimi vstupnými kritériami:

1. pacienti vo veku nad 18 rokov
2. nedostatočne funkčná dialýza
3. dialýza cez maturovanú natívnú AVF
4. angiograficky potvrdená významná stenóza AVF

Za významnú bola považovaná stenóza nad 50 %. Za maturovanú fistulu bola považovaná AVF minimálne po 6 týždňoch od jej vytvorenia, ktorá bola použitá na úspešnú dialýzu aspoň raz pred procedúrou. Exklúzne kritériá boli: stenóza centrálnych vén, vzdialené stenózy

a stenózy v nasledujúcich špecifických lokalitách – stenóza v. basilica v oblasti brachiálno-bazilického uhla, tzv. „swing point stenóza“, a stenóza v centrálnej časti v. cephalica v oblasti sútoku s v. axillaris, tzv. „cephalic arch stenóza“. Súbor pacientov bol rozdelený na dve skupiny – prvá, u ktorých bol na angioplastiku využitý obyčajný balónik, a druhá, u ktorých bol na angioplastiku využitý cytostatikom povlečený balónik (DEB – drug eluting balloon). Začiatok sledovania pacientov bol stanovený ako deň angioplastiky na AVF, sledovanie bolo ukončené rok po angioplastike, prípadne dňom zlyhania dialyzačného prístupu bez možnosti endovaskulárnej liečby, trombózou prístupu, nutnosťou zavedenia dialyzačnej kanyly, prípadne smrťou pacienta.

Z dokumentácie boli zaznamenané údaje o pacientoch, ich komorbidity a charakteristiky cievneho prístupu. Pred samotnými zákrokmi prebehol u pacientov proces informovaného súhlasu, pri ktorom boli pacienti oboznámení s ich aktuálnym ochorením, terapeutickými možnosťami, efektom a komplikáciami endovaskulárnej liečby. Systémový efekt cytostatika na pacienta nebol predmetom štúdie. Práca bola schválená etickou komisiou Univerzitetnej nemocnice Martin (UNM).

Endovaskulárna liečba bola vykonaná okrem jedného pacienta vždy z venózneho vpichu. U jedného pacienta nebolo možné zaviesť vodič cez anastomózu kubitálnej fistuly z venózneho prístupu a zákrok bol realizovaný transfemorálne. Na dilatáciu zúžení sme v našej práci využili balónikový katéter uvoľňujúci paclitaxel Elutax „3“-OTW-S (Aachen Resonance, Nemecko) určený na použitie do dialyzačných AVF. Tieto katétre sú povlečené vrstvou paclitaxelu v dávke $2,2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ s dextranom v dávke $0,7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, ktorý pôsobí ako pomocná látka – nosič liečiva. Maximálny tlak inflácie (tzv. rated burst pressure) balónika Elutax je 18 atmosfér (atm). V dvoch prípadoch bol, pri dlhších léziách, využitý 10 cm dlhý periférny katéter Elutax SV-OTW s rovnakými technickými parametrami, ale s nižším dilatačným tlakom (14 atm). V kontrolnej skupine boli použité balónikové katétre Sterling monorail (Boston Scientific, USA). Maximálny tlak inflácie balónika Sterling je 14 atm. V dvoch prípadoch, pri potrebe lumenálne väčšieho balónika, bol použitý Mustang (Boston Scientific,

USA) s povoleným dilatačným tlakom do 24 atm. V prípade nedostatočného efektu bola lézia následne dilatovaná čepielkovým balónikom Peripheral cutting balloon (Boston Scientific, USA), lumenálne väčším balónikom alebo rovnako veľkým balónikovým katétrom. Maximálny tlak inflácie balónika s čepielkami je 10 atm. V prípade dilatácie anastomózy bol použitý balónikový katéter s priemerom do 4 mm. Odporúčania výrobcu dovoľujú použitie Elutax balónika bez predilatácie, vzhľadom na jeho vyššie insuflačné tlaky je aj jeho mechanický efekt dostatočný. V našej práci sme ho preto využívali primárne, za účelom určenia úspešnosti takéhoto postupu. Kontrolný angiogram po procedúre slúžil na vylúčenie periprocedurálnych a skorých postprocedurálnych komplikácií. Miesto vpichu na vēne bolo zašité pomocou dvoch na seba kolmých stehov. V prípade potreby arteriálneho vpichu, bolo miesto komprimované.

DEFINÍCIA POJMOV

Angiografická dokumentácia bola spracovaná pomocou TomoCon® WORKSTATION. Na predprocedurálnych snímkach boli hodnotené: 1. referenčný lumen vēny v najbližšej nepostihnutej oblasti, 2. lumen v najužšom mieste stenózy, 3. dĺžka stenózy, 4. vzdialenosť od anastomózy a 5. lokalita stenózy.

Podľa lokality boli stenózy zaradené do nasledovných štyroch skupín – 1. anastomoticky, 2. perianastomoticky – tu boli zaradené komplexnejšie stenózy postihujúce aj tepnu aj anastomózu a prípadne vēnu v jej blízkosti, 3. juxtaanastomotická venózna stenóza začínajúca v blízkosti anastomózy, 4. venózna stenóza viac ako 3 cm od anastomózy.

Na postprocedurálnych snímkach bol hodnotený lumen v oblasti najužšej reziduálnej stenózy. Zaznamenané boli angiografické parametre pred a po intervencii – významnosť stenózy, dĺžka stenózy, reziduálna stenóza.

Za primárny technický úspech použitej metódy, DEB alebo PTA, bol považovaný výsledok s reziduálnou stenózou do 30 %. V prípade primárneho neúspechu, bola následná úspešná dilatácia lézie s reziduálnou stenózou do 30 % označená ako sekundárny technický úspech. Klinický úspech bol označený ako aspoň jedna nekomplikovaná

dialýza cestou liečeného dialyzačného prístupu po procedúre. Primárnym cieľom bolo zhodnotiť priechodnosť lézie po 6 a 12 mesiacoch, ktorá bola definovaná ako funkčnosť dialýzy bez potreby endovaskulárnej alebo chirurgickej intervencie na príčinnej lézii v tomto období. Sekundárnymi cieľmi boli priechodnosť dialyzačného prístupu po 6 a 12 mesiacoch, definovaná ako funkčnosť dialýzy bez potreby endovaskulárnej alebo chirurgickej intervencie na prístupe. Určená bola miera komplikácií procedúry, ktoré boli podľa závažnosti rozdelené na závažné a nezávažné. Závažné komplikácie boli také, ktorých liečba vyžadovala predĺženie hospitalizácie prípadne chirurgickú intervenciu. Medzi nezávažné komplikácie boli zaradené také, ktorých liečba významne neovplyvnila priebeh ochorenia. V priebehu sledovania bol zaznamenaný typ a počet reintervencií na fistule pre opakované zlyhanie a čas do reintervencie, ktorý bol medzi jednotlivými skupinami porovnaný. Ročná asistovaná priechodnosť bola definovaná ako funkčná dialýza cestou pôvodnej fistuly po opakovaných endovaskulárnych krokoch na fistule v ročnom sledovaní.

Kvantitatívne charakteristiky boli spracované základnou popisnou štatistikou. Spojité premenné boli zosumarizované pomocou mediánu a dolného a horného kvartilu (Q1 – Q3). Kvalitatívne premenné boli zosumarizované pomocou počtu a percent. Kvalitatívne dáta týkajúce sa typu procedúry a vzťahu ku priechodnosti, technickému, klinickému úspechu, komplikáciám boli zosumarizované pomocou kontingenčnej tabuľky. Testovali sme nulovú hypotézu, že typ procedúry a priechodnosť, technický, klinický úspech, komplikácie sú nezávislé. Na vyhodnotenie sme použili χ^2 -test, ak početnosti dosahovali počet nad 5, a v opačnom prípade Fisherov exaktný test. Wilcoxonov dvojvýberový test bol použitý na testovanie nulovej hypotézy neprítomnosti rozdielu v prípade polohy. Viacnásobná logistická regresia bola použitá na určenie prediktívnej sily študovaných premenných. Model bol zjednodušený pomocou Akaikeho informačného kritéria. Sila predikcie bola na základe testovacieho setu znázornená pomocou ROC krivky. Prežívanie bolo vyjadrené Kaplanova-Meierovou krivkou s porovnaním vplyvu jednotlivých skupín DEB a PTA pomocou

Tab. 1. Charakteristika pacientov v jednotlivých skupinách

Table 1. Patient characteristics

Charakteristika	DEB (n = 27)	PTA (n = 31)	p
vek	66 (62 – 71)	64 (56 – 70)	0,4
pohlavie (m/ž)	18/9 (67 % / 33 %)	23 / 8 (74 % / 26 %)	0,7
výška (cm)	170 (160 – 174)	170 (163 – 175)	0,6
hmotnosť (kg)	84 (79 – 100)	81 (67 – 94)	0,15
BMI	30,0 (26,5 – 36,5)	28,0 (24,0 – 31,5)	0,1
diabetes mellitus	20 (74 %)	17 (55 %)	0,2
hypertenzia	25 (93 %)	27 (87 %)	0,7
koronárna choroba srdca	19 (70 %)	19 (61 %)	0,7
srdcové zlyhávanie	7 (26 %)	7 (23 %)	> 0,9
respiračné zlyhávanie	1 (3,7 %)	1 (3,2 %)	> 0,9
PAO	10 (37 %)	9 (29 %)	0,7
strana fistuly			> 0,9
vľavo	18 (67 %)	20 (65 %)	
vpravo	9 (33 %)	11 (35 %)	
typ fistuly			0,6
RC distálna	19 (70 %)	23 (74 %)	
RC proximálna	3 (11 %)	1 (3,2 %)	
RB	1 (3,7 %)	0 (0 %)	
BC	2 (7,4 %)	2 (6,5 %)	
BB	0 (0 %)	2 (6,5 %)	
Gracz	2 (7,4 %)	3 (9,7 %)	
lokalita stenózy			0,2
anastomóza	2 (7,4 %)	0 (0 %)	
perianastomoticky	1 (3,7 %)	5 (16 %)	
juxtaanastomoticky	15 (56 %)	11 (35 %)	
venózna	9 (33 %)	15 (48 %)	

log-rank testu. Štatistická významnosť bola stanovená na hladine významnosti $p = 0,05$. Na spracovanie dát bol použitý štatistický softvér R, verzia 4.0.5. (R-project, Rakúsko).

VÝSLEDKY

Základné charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 1. Pomocou DEB bolo liečených 27 pacientov, pomocou PTA 31 pacientov. Skupiny pacientov sa významne nelíšili v základných parametroch. Technické parametre procedúry sú

zhrnuté v tabuľke 2. Primárny technický úspech bol v skupine DEB dosiahnutý u 19 / 27 (70 %) a v skupine PTA u 23 / 31 (74 %) pacientov. Sekundárny technický úspech bol v skupine DEB dosiahnutý u všetkých ($n = 27$) pacientov (100 %) v skupine PTA u 29 / 31 (94 %). U dvoch pacientov sa nepodarilo dosiahnuť technický úspech. Jednalo sa o pacientku, u ktorej napriek opakovaným dilatáciám dochádza k progresii juxtaanastomotickej stenózy na podklade disekcie po dilatácii. U druhého pacienta ošetrojúci lekár po primárnej angioplastike považoval výsledok za dostatočne

efektívny a až na retrospektívnom exaktnom meraní bola nameraná stenóza na úrovni 32 %, ktorá vzhľadom na minimálnu odchýlku a dobrý klinický efekt nebola zo sledovania vylúčená. Ostatní pacienti po primárnom technickom neúspechu ($n = 14$, osem v skupine DEB a šesť v skupine PTA) podstúpili v šiestich prípadoch dodiatáciu pomocou cutting balónikového katétra (DEB vs. PTA – 2 vs. 4) a v šiestich prípadoch konvenčným lumenálnym väčším balónikovým katétrom (DEB vs. PTA – 4 vs. 2) a v dvoch prípadoch rovnako veľkým balónikovým katétrom (DEB-2) s dobrým technickým úspechom. Žiadne z anatomických a klinických premených nevykazovali významnú súvislosť s technickým úspechom procedúry. Klinický úspech dosiahol v skupine pacientov liečených pomocou DEB 27 / 27 (100 %). Zo skupiny pacientov liečených pomocou PTA bolo hodnotiteľných pre skoré úmrtie jedného pacienta 30 z 31 pacientov, z ktorých 29 / 30 (97 %) dosiahlo nekomplikovaný priebeh dialýzy. Dobrý klinický efekt nebol dosiahnutý u vyššie spomínanej pacientky, u ktorej po komplikovanej PTA bolo nutné skoré prešitie fistuly do oblasti kubity. Táto pacientka predstavovala zároveň jediného zástupcu závažných komplikácií PTA, kde na základe významnej progresujúcej disekcie po PTA bolo nutné operačné riešenie. Ostatné komplikácie boli nezávažné. Komplikácie sú zhrnuté v tabuľke 3.

Počas jednoročného sledovania zomrelo osem pacientov. Príčiny boli nasledovné: masívna pľúcna embólia, 4-krát sepsa – 2-krát urosepsa, sepsa po amputácii dolnej končatiny pre periférne arteriálne ochorenie, proťahovaný septický šok pooperačne po infekcii rejekovaného štepu transplantovanej obličky. Ďalší pacient zomrel pooperačne po 2-cievnom aorto-koronárnem bypasse. Dvaja pacienti zomreli v domácom prostredí, jeden na infarkt myokardu, jedna polymorbídna pacientka v spánku bez bližšie špecifikovanej príčiny úmrtia. Títo pacienti mali pred smrťou funkčnú fistulu a vzhľadom na ich skoré úmrtie neboli hodnotení v 6- a 12-mesačnej priechodnosti. Do kalkulácie priechodnosti bolo teda zaradených v každej skupine 25 pacientov. Klinická úspešnosť a porovnanie priechodnosti sú zhrnuté v tabuľke 4. Po 6 mesiacoch bola primárna priechodnosť lézií liečených pomocou

Tab. 2. Technické dáta procedúry

Table 2. Technical data of the procedure

Charakteristika	DEB	PTA	p
dĺžka lézie (mm)	25 (12 – 38)	32 (10 – 48)	0,4
referenčný priemer (mm)	5,7 (5 – 6,15)	5,9 (5,05 – 6,4)	0,6
priemer v stenóze (mm)	1,4 (1,15 – 1,95)	1,4 (1,15 – 2,15)	> 0,9
stupeň stenózy	70 % (63 – 78)	73 % (66 – 80)	0,6
rozsah	50 – 92 %	55 – 90 %	
primárny technický úspech	19 (70 %)	23 (74 %)	> 0,9
sekundárny technický úspech	27 (100 %)	29 (94 %)	0,5
stupeň reziduálnej stenózy	6 % (3 – 16)	6 % (2 – 16)	0,9
komplikácie závažné	0 (0 %)	1 (3,2 %)	> 0,9
komplikácie nezávažné	4 (15 %)	2 (6,5 %)	0,4

Tab. 3. Zhrnutie komplikácií

Table 3. Summary of complications

Pacient	Liečebná skupina	Komplikácia	Klinický prejav, liečba, následky
9	PTA	disekcia po dilatácii	hypofunkcia fistuly, chirurgická proximalizácia
24	PTA	pseudoaneurizma v mieste dilatácie	klinicky nemá, konzervatívne – UZ sledovanie – uzáver
33	DEB	pseudoaneurizma vpichu AB	klinicky nemá, konzervatívne – UZ sledovanie – uzáver
38	DEB	spazmus vény nad vpichom	konzervatívne
39	DEB	nezávažná disekcia	klinicky nemá, konzervatívne – UZ sledovanie – zhojenie
45	DEB	pseudoaneurizma v mieste dilatácie	klinicky nemá, konzervatívne – UZ sledovanie – uzáver
55	PTA	spazmus vény nad vpichom	konzervatívne

Tab. 4. Klinický úspech a porovnanie priechodnosti v jednotlivých skupinách

Table 4. Clinical success and patency comparison of each group

Charakteristika	DEB	PTA	p
klinický úspech	27 (100 %)	29 (96,6 %)	> 0,9
primárna priechodnosť			
6. mesiac	24 (96 %)	17 (76 %)	0,1
12. mesiac	20 (80 %)	14 (56 %)	0,13
priechodnosť prístupu			
6. mesiac	24 (96 %)	16 (72 %)	0,049*
12. mesiac	20 (80 %)	13 (52 %)	0,073
ročná asistovaná priechodnosť	24 (96 %)	19 (76 %)	0,1
endovaskulárne intervencie	4 (16 %)	8 (32 %)	0,3
chirurgické intervencie	1 (4 %)	6 (24 %)	0,1
zákroky na fistule počas 12 mesiacov	5	14	0,02*

* štatisticky významný rozdiel

DEB vs. PTA 24 / 25 (96 %) vs. 19 / 25 (76 %) ($p = 0,1$). Hraničnú významnosť dosiahla priechodnosť dialyzačného prístupu, ktorá dosahovala v skupine DEB vs. PTA 24 / 25 (96 %) vs. 18 / 25 (72 %) ($p = 0,049$). Za negatívne rizikové faktory, vplyvajúce na polročné riziko nefunkčnosti fistuly po intervencii, boli po výbere finálneho modelu selekciou pomocou Akaikeho informačného kritéria (AIC) identifikované PTA (SD 2,47 – 1,20, $p = 0,039$), OR 11,9 (CI 1,57 – 262,09) a celkové komorbidity pacienta (SD 0,46 – 0,33, $p = 0,162$), OR 1,58 (CI 0,85 – 3,26). Zhodnotením parametrov krivkou ROC (Receiver Operating Characteristics) bola v pol roku dosiahnutá hodnota AUC (Area Under Curve) 0,787. Po roku pretrvával nevýznamný benefit vyššej priechodnosti v prospech pacientov liečených pomocou DEB vs. PTA 20 / 25 (80 %) vs. 14 / 25 (56 %) ($p = 0,13$). Priechodnosť dialyzačného prístupu v roku dosiahla v skupine DEB vs. PTA 20 / 25 (80 %) vs. PTA 13 / 25 (52 %) ($p = 0,073$). Vo viacnásobnej logistickej regresii boli ako negatívne rizikové faktory zvyšujúce ročné riziko nefunkčnosti fistuly po intervencii, po výbere finálneho modelu selekciou pomocou Akaikeho informačného

Tab. 5. Porovnanie výsledkov jednotlivých štúdií sledujúcich použitie DEB v oblasti dialyzačného prístupu

Table 5. Result comparison of studies using DEB in vascular access

Autor	Počet pacientov		Typ prístupu	Primárna priechodnosť DEB vs. PTA (%)			Záver
	DEB	PTA		6 m	12 m	24 m	
Patanè, 2014	26	–	AVF juxtaanastomoticky	96	90	57	DEB po angioplastike zvyšuje priechodnosť a znižuje počet reintervencií na juxtaanastomotickej stenóze natívnej AVF.
Kitrou, 2015	20	20	AVF, AVG (14/26)	80 / 35	40 / 5		DEB je finančne prijateľná možnosť, ktorá významne zvyšuje priechodnosť angioplastiky.
Maleux, 2018	33	31	AVF	67 / 65	42 / 39		Štatisticky nevýznamne vyššia priechodnosť po 6 a 12 mesiacoch.
Irani, 2018	59	60	AVF	81 / 61	51 / 34		DEB vyššia priechodnosť.
Swinnen, 2019	70	62	Restenóza AVF	76 / 61	51 / 34		DEB zvýšil dobu do reintervencie.
Bjorkman, 2019	19	20	AVF	28 / 78	11 / 78		DEB zvýšil mieru oklúzie.
Liao, 2020	22	22	AVG venózna anastomóza	41 / 9	23 / 9		Mierne zlepšenie priechodnosti v 6 a 12 mesiacoch.
Trerotola, 2020	141	144	AVF	71 / 63	44 / 36	27 / 24	DEB zlepšil priechodnosť v 9. mesiaci sledovania, v ostatných časových úsekoch bol úspech nesignifikantný. Významne znížil počet reintervencií a predĺžil čas do reintervencie.
IN.PACT™ AV Access Study, 2021	170	160	AVF	82 / 59	65 / 46	52 / 36	DEB dosiahol trvalo lepšiu 2-ročnú priechodnosť v porovnaní s PTA.
Pang, 2021	20	20	AVF, AVG (28, 12)	90 / 55	65 / 30		DEB v 12 mesačnom sledovaní poskytol lepšiu priechodnosť AVF a AVG.
Yin, 2021	78	83	AVF	82 / 75	73 / 58		DEB dosiahol v 12. mesiaci významne vyššiu životnosť fistuly bez potreby intervencie na príčinnej lézii aj celom prístupe.

kritéria (AIC), určené druh intervencie – PTA (priemer 3,05, SD 1,14, $p = 0,007$), OR 21,23 (CI 3,03 – 310,50), celkové komorbidity (priemer 0,64, SD 0,33, $p = 0,055$), OR 1,9 (CI 1,03 – 3,99), BMI (priemer 0,22, SD 0,08, $p = 0,005$), OR 1,25 (CI 1,08 – 1,50) a dĺžka lézie (priemer 0,05, SD 0,02, $p = 0,018$), OR 1,05 (CI 1,01 – 1,10). Zhodnotením parametrov krivkou ROC bola v pol roku dosiahnutá hodnota AUC 0,879. Časový medián od intervencie do zlyhania fistuly v skupine DEB predstavoval 217 dní (195 – 275), v skupine PTA 167 dní (90 – 236). Aj napriek vyššej dobe do zlyhania v skupine DEB tento rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,7$). Zo skupiny DEB bolo v priebehu ročného sledovania na piatich zlyhaných fistulách realizovaných päť výkonov. V skupine PTA bolo počas ročného sledovania u desiatich zlyhaných fistúl realizovaných 14 výkonov. Ich zhrnutie je uvedené v tabuľke 4. Rozdiel v celkovom počte chirurgických a endovaskulárnych výkonov počas ročného sledovania bol štatisticky významný ($p = 0,02$). Asistovaná priechodnosť dialyzačného okruhu bola po roku dosiahnutá v skupine DEB vs. PTA u 24 / 25 (96 %) v.s. 19 / 25 (76 %) ($p = 0,1$).

DISKUSIA

Pacienti so zlyhaním obličiek vyžadujú na zabezpečenie hemodialýzy funkčný cievny prístup. Medzinárodné odporúčania KDOQI, v prípade vhodnosti, za týmto účelom odporúčajú vytvorenie natívnej AVF (2). Aj napriek tomu, že sa jedná o najvhodnejšiu hemodialyzačnú metódu, priemerná životnosť natívnej AVF je približne 3 roky (9). Za hypofunkciu a následné zlyhanie fistuly najčastejšie zodpovedá stenóza na odvodnej véne, najčastejšie v juxtaanastomotickú oblasť (6), čo sa potvrdilo aj v našej práci, kde stenóza v danej lokalite zodpovedala za dysfunkciu najväčšej časti fistúl, a to v 45 %. V liečbe zlyhávajúcej fistuly je liečbou prvej voľby endovaskulárne ošetrovanie, najmä angioplastika podmienujúcej stenózy (2). Aj napriek vysokej technickej úspešnosti je ročná priechodnosť po PTA nízka, v závislosti od štúdií dosahuje 34 – 62 % (3–6). Priechodnosť celého súboru v prezentovanej práci dosiahla 68 %. Všeobecne za nízku primárnu priechodnosť zodpovedá najmä restenóza. Mechanické

rozrušenie endotelu, ku ktorému dochádza pri angioplastike, odhalí vnútorné vrstvy steny cievy a bunky, čím sa naštartuje kaskáda krokov zahrňajúca koaguláciu, remodeling, akumuláciu buniek z hlbších častí cievnej steny a okolitých tkanív. Pri venóznej neo-intimálnej hyperplázii vyskytujúcej sa u dialyzačného prístupu bola pozorovaná akumulácia myofibroblastov a diferencovaných hladkých svalových buniek, ktoré následne produkujú veľké množstvo extracelulárneho matrixu, čo má za následok fibromuskulárne zhrubnutie cievnej steny (10). K celému procesu významne prispieva urémia, ktorá zhoršuje endoteliálnu dysfunkciu (11). Daný proces sa v arteriálnom riečisku s výrazným úspechom darí utlmiť pomocou cytostatikom povlečených stentov a balónov, čo dokázali aj viaceré štúdie z oblasti koronárnych tepien a tepien horných a dolných končatín (12, 13). Paclitaxel obsiahnutý na týchto balónoch je cytotoxický liek, ktorý je antimikrotubulárna látka. Podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a mikrotubuly stabilizuje tým, že bráni ich depolymerizácii. Dôsledkom tejto stabilizácie je inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete a tým zastavenie delenia v M fáze bunkového cyklu (14).

V dnešnej dobe je už dostupných niekoľko aj prospektívnych multicentrických randomizovaných štúdií zameraných na použitie DEB pri liečbe stenózy v oblasti dialyzačného okruhu. Ich výsledky sú zhrnuté v tabuľke 5 (15–25). Očakávaná, že dostupné výsledky vnesú do rozhodovacieho procesu jasné odporúčania, sa však nenaplnili. Čiastočne to môže byť podmienené variabilitou dialyzačného prístupu, ktorá je medzi pacientmi vysoká. Tieto parametre sú ovplyvnené konštrukciou fistuly – natívna fistula, graft, endoAVF, tiež predchádzajúcou trombózou prístupu, stentami, stent-graftami, zmenami v kanyláčnej zóne. Rozdiely sú aj vo veľkosti ciev – od malých na predlakti po veľké v centrálnej oblasti. Výsledok tak ovplyvňuje široké spektrum premenných, z ktorých iba niektoré môžu byť zahrnuté do štúdie, čím je komplikovanejšie aj samotné porovnávanie štúdií. V prezentovanom súbore bola docielená vysoká priechodnosť v 6 mesiacoch s nevýznamným rozdielom v skupine DEB vs. PTA – 96 % vs. 76 % ($p = 0,1$). Po 12 mesiacoch zostal

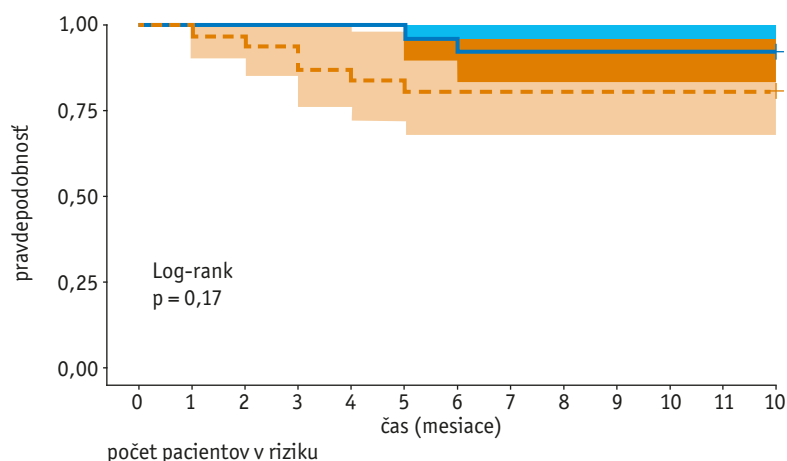
trend lepšej priechodnosti v prospech skupiny DEB (80 % vs. 56 %). Rovnako však nedosiahol štatistickú významnosť ($p = 0,13$). Pri porovnaní s poslednými dvoma multicentrickými štúdiami pod vedením Trerotola a Lookstein (7, 8) boli výsledky priechodnosti v našom pozorovaní vyššie, čo mohlo byť spôsobené viacerými faktami. Tieto dve štúdie mali pri vzájomnom porovnaní podobný primárny cieľ – priechodnosť lézie v 6. mesiaci po angioplastike definovaný ako klinicky nepotrebná angioplastika a podobné prevedenie štúdie – lézia do 10 cm s maximálne dvoma stenózami vo vzdialenosti menšej ako 3 cm, predilatácia lézie vysokotlakovým balónikom. Napriek tomu dosiahli rôzny výsledok, keď v štúdiu Lookstein et al. bol primárny cieľ naplnený DEB vs. PTA – 82,2 % vs. 59,5 % ($p = 0,001$), v štúdiu Trerotola et al. nie: DEB vs. PTA – 71,4 % vs. 63,0 % ($p = 0,057$) (22, 23). Výraznejší rozdiel bol v týchto štúdiách v populačnom zastúpení, v koncentrácii paclitaxelu na DEB a v rozdielnom zastúpení lokality fistúl – kubitálna vs. radiocefalická. Tieto parametre mohli ovplyvniť finálne výsledky. Najnovšia multicentrická štúdia od kolektívu Yin et al. si zvolila neštandardný kompozitný cieľ svojho pozorovania, kedy autori hodnotili okrem klinickej funkčnosti dialýzy aj sonografický nárast maximálnej systolickej rýchlosti (PSV – peak systolic velocity) v primárnej lézii v 6. mesiaci po procedúre, čo je ťažko porovnateľný parameter s ostatnými štúdiami. Hodnotili však aj 12-mesačnú primárnu priechodnosť stanovenú ako klinicky nepotrebnú angioplastiku na príčinnej lézii, čo je parameter používaný aj v ostatných štúdiách, pričom dokázali štatisticky významné zvýšenie priechodnosti v prípade liečby pomocou DEB vs. PTA – 73 % vs. 58 % ($p = 0,04$) (25). Všetky tieto štúdie využili na „prípravu“ lézie v obidvoch vetvách predilatáciu pomocou vysokotlakového balónikového katétra. Okrem dvoch boli stenózy v našej retrospektívnej práci primárne ošetrované priamo DEB prípadne obvyčajným balónikovým katétrom. V skupine DEB boli stenózy primárne ošetrované pomocou DEB Elutax SV Fistula dedikovaného na použitie v oblasti dialyzačnej fistuly. Tieto balóniky majú krátku (50 cm) pracovnú dĺžku katétra na ľahšiu manipuláciu, kompatibilitu so 4F pri 4 mm a 5F zavádzacom 5mm a 6mm priemerom balónika a dilatčný

tlak do 18 atm. V dnešnej dobe existujú aj iné balónikové katétre s podobnými parametrami dedikované na liečbu AVF ako Freeway (Eurocor) a Aperto (Cardionovum) a dilatáčnym tlakom do 20 atm. Stenózy AVF svojou tuhosťou často vyžadujú angioplastiku s vyššími dilatáčnymi tlakmi a dlhšiu dobu insuflácie (25). Pokrok v technológii zabezpečil výrazné zvýšenie primárnej technickej úspešnosti DEB angioplastiky, ktorý v našom súbore predstavoval 70 %. Predchádzajúce práce, v ktorých autori používali DEB bez predilatácie, dosiahli primárnu technickú úspešnosť (označovanú aj ako úspech zariadenia) 28 – 35 % (16, 21). Dodilatácia bola v našom súbore nutná v 30 % v skupine DEB a 24 % v skupine PTA. Aj tento fakt mohol prispieť k vyššej 6- a 12-mesačnej priechodnosti lézií v prezentovanom súbore, keďže agresívnejšie dilatáčne techniky boli rezervované pre rezistentné lézie. V takomto prípade sme realizovali dilatáciu balónikom s čepičkami (cutting balónikový katéter), prípadne lumenálnu väčším balónikom. Cutting balónikové katétre sú v prípade rezistentnej stenózy dialyzačného prístupu považované za alternatívu k vysokotlakovým balónikom, dokonca podľa niektorých štúdií poskytujú v liečbe rezistentných stenóz AVF lepšiu 6-mesačnú priechodnosť s primeranými komplikáciami (27–29). Tento fakt je vysvetlený hypotézou priamej kontrolovanej incízie steny cievy v mieste rezistentnej stenózy, ktorá znižuje silu potrebnú na jej dilatáciu. Nižšia trauma steny redukuje veľkosť následnej neointimálnej hyperplázie, čo má za následok vyššiu priechodnosť (30). Podľa nášho názoru takýto postup šetrí čas procedúry a použitie materiálu na lézie vyžadujúce dodilatáciu, ktorej potreba sa s nárastom technickej úspešnosti nových DEB katétrov výrazne znížila. Okrem spomínaného môže byť lepšia polročná a ročná priechodnosť vysvetlená aj ďalšími faktami. Do štúdie neboli zaradené problémové lokality stenóz („swing point“ a „cephalic arch“ stenózy) a tiež centrálné stenózy, ktoré sú známe svojou nízkou ročnou priechodnosťou 3 – 23 % v prípade prvých spomínaných (31, 32) a 30 % v prípade centrálnych vén (33). Do štúdie boli zaradení pacienti bez predošlej endovaskulárnej intervencie na fistule. Dostupné dáta naznačujú vyššiu priechodnosť prvotnej angioplastiky dialyzačného prístupu

v porovnaní s následnými intervenciami (34), čím môže byť v porovnaní s inými štúdiami primárna priechodnosť v oboch skupinách práce vyššia. Ďalším parametrom zvyšujúcim úspech priechodnosti je prevažné zastúpenie fistúl na predlaktí v oboch vetvách štúdie, pretože fistuly na predlaktí dosahujú po angioplastike v porovnaní s kubitálnymi fistulami vyššiu priechodnosť (35). K vyššej priechodnosti mohla prispieť aj liečba iba maturovaných fistúl a neprítomnosť graftov, ktoré majú v porovnaní s fistulami nižšiu priechodnosť a na jej udržanie vyžadujú dvojnásobné množstvo intervencií (36). Vysokú primárnu a sekundárnu priechodnosť v liečbe juxtaanastomotických stenóz na natívnej radiocefalickej AVF dosiahli vo svojej štúdii autori Patanè et al. V ich súbore bolo tiež vysoké zastúpenie primárne ošetrovaných lézií (73 %), DEB aplikovali po predilatácii vysokotlakovým balónikom, ich štúdiu chýbala porovnávacia skupina. V 6 mesiacoch dosiahli flebograficky stanovenú priechodnosť lézie v 92,3 %, v 12 mesiacoch 90,9 % a v 24 mesiacoch 57,8 % (15). V našom súbore nebol štatisticky významný rozdiel v zastúpení fistúl ani lézií, mierne vyšší pomer venózných oproti juxtaanastomotickým stenóz bol v skupine PTA. Logistická regresia však v našej štúdii nepotvrdila lokalitu stenózy ako rizikový parameter zlyhania.

Ani veľké multicentrické štúdie nenašli špecifickú lokalitu stenózy jednoznačne benefičnú z použitia DEB (22, 23). Ročná asistovaná priechodnosť dosiahla v našom súbore v skupine DEB vs. PTA – 96 % vs. 80 %, v porovnaní so súborom Patanè et al. je táto hodnota podobná DEB vs. PTA – 98,4 % vs. 80,7 % (37). Po zhodnotení logistickou regresiou bol okrem typu intervencie (PTA) v našom súbore identifikovaný ako faktor zvyšujúci riziko zlyhania fistuly aj BMI a dĺžka lézie. V ostatných štúdiách identifikovali ako rizikové faktory nižšej primárnej priechodnosti brachiálnu fistulu, vek fistuly do 6 mesiacov, viaceré stenózy a stupeň stenózy (35). V kontraste s vyššie spomenutými štúdiami dosiahol kolektív autorov Bjorkman výrazne horšiu primárnu priechodnosť natívnej AVF po použití DEB ako po PTA 10,5 % ku 75 %. Autori v štúdii vylúčili perianastomotické stenózy a vek fistuly bol priemerne 6 mesiacov, čo mohlo ovplyvniť výsledky. Neodporúčajú preto použitie DEB u „mladých“ AVF vytvorených do roka pred intervenciou (20).

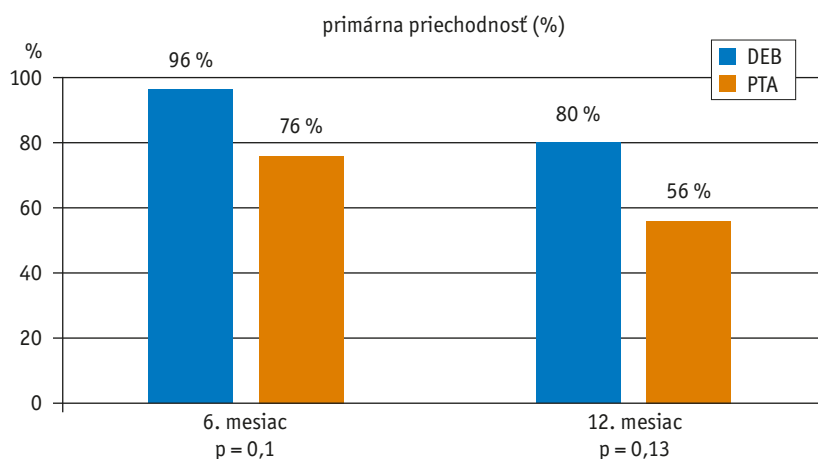
Napriek rozdielnym výsledkom multicentrických randomizovaných štúdií v ich 2-ročnom sledovaní je výhodou z ich pozorovania fakt, že v nich nie sú prítomné známky vyššej rizikovosti procedúr a vyššej mortality v jednotlivých skupinách (22). Metaanalytické spracovanie dostupných dát rovnako nepotvrdilo



typ intervencie – DEB	27	27	27	27	27	27	26	25	25	25	25	25
typ intervencie – PTA	31	31	30	29	27	26	25	25	25	25	25	25

Graf 1. Kaplanova-Meierova krivka celkovej mortality v jednotlivých skupinách DEB vs. PTA ($p = 0,17$)

Graph 1. Kaplan-Meier curve of overall mortality in DEB vs. PTA groups ($p = 0.17$)



Graf 2. Porovnanie primárnej priechodnosti medzi skupinami DEB a PTA

Graph 2. Comparison of primary patency between DEB and PTA groups

rozdiel v krátkodobej a stredne dlhodobej celkovej mortalite medzi pacientmi, ktorí podstúpili DEB a klasickú angioplastiku na dialyzačnom prístupe (38, 39). Ani naša práca nepotvrdila významný rozdiel v celkovej mortalite v jednotlivých skupinách DEB vs. PTA – 7,4 % vs. 19,4 % ($p = 0,17$) (graf 1).

Naša práca bola realizovaná retrospektívne na jednom pracovisku, čo je jej hlavná limitácia. Počet pacientov je v jednotlivých skupinách nízky, čo spôsobuje malú možnosť na dodatočnú analýzu podskupín a jednotlivých faktorov, ktoré by mohli ovplyvniť primárnu priechodnosť (graf 2). Limitujúcim faktorom je aj fakt rozdielnej techniky angioplastiky v jednotlivých skupinách,

čo sa však neprejavilo na primárnej technickej úspešnosti.

ZÁVER

Použitie DEB v liečbe stenózy natívnej dialyzačnej fistuly v priebehu ročného sledovania znížilo počet celkových opakovaných zákrokov na fistule v porovnaní so skupinou pacientov liečených pomocou PTA ($p = 0,02$). Významne vyššia bola priechodnosť prístupu v 6 mesiacoch ($p = 0,049$), v roku už rozdiel nebol pozorovaný ($p = 0,073$). Použitie liečivom potiahnutých balónikových katétrov v súbore nezvýšilo riziko komplikácií ani mortalitu pacientov. ●

LITERATÚRA

1. Quencer KB, Arici M. Arteriovenous Fistulas and Their Characteristic Sites of Stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205(4): 726–734. doi: 10.2214/AJR.15.14650
2. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(4 Suppl 2): 1–164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001
3. Greenberg JI, Suliman A, Angle N. Endovascular Dialysis Interventions in the Era of DOQI. *Ann Vasc Surg* 2008; 22(5): 657–662.
4. Bountouris I, Kristmundsson T, Dias N, Zdanowski Z, Malina M. Is repeat PTA of a failing hemodialysis fistula durable? *Int J Vasc Med* 2014; 2014: 1–6.
5. Miquelin D, Reis L, da Silva A, de Godoy J. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of stenosis of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Int Arch Med* 2008; 1(1): 16.
6. Rajan DK, Bunston S, Misra S, Pinto R, Lok CE. Dysfunctional autogenous hemodialysis fistulas: Outcomes after angioplasty - Are there clinical predictors of patency? *Radiology* 2004; 232(2): 508–515.
7. Trerotola SO, Roy-Chaudhury P, Saad TF. Drug-Coated Balloon Angioplasty in Failing Arteriovenous Fistulas: More Data, Less Clarity. *Am J Kidney Dis* [Internet] 2021; 78(1): 13–5. doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.02.331
8. Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al. Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N Engl J Med* 2020; 383: 733–742. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1914617>

9. Roček M. Obnovení funkce hemodialyzačního cévního přístupu. In: Krajina A, Peregrin J, editors. *Intervenční radiologie: miniinvazivní terapie*. Hradec Králové: Olga Čermáková 2005; 258–268.
10. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: A cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1112–1127.
11. Mezzano D, Pais E, Aranda E, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* [Internet] 2001; 60(5): 1837–1843. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703602/>
12. Feng H, Chen X, Guo X, et al. Comparison of efficacy and safety of drug-eluting versus uncoated balloon angioplasty for femoropopliteal arterial occlusive disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet] 2020; 20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867681/>
13. Liu L, Liu B, Ren J, et al. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet] 2018; 18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30583484/>
14. Fisi V, Kátai E, Bogner P, Miseta A, Nagy T. Timed, sequential administration of paclitaxel improves its cytotoxic effectiveness in a cell culture model. *Cell Cycle* 2016; 15: 1227–1233. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1158361>.
15. Patanè D, Giuffrida S, Morale W, et al. Drug-eluting balloon for the treatment of failing hemodialytic radiocephalic arteriovenous fistulas: Our experience in the treatment of juxta-anastomotic stenoses. *J Vasc Access* 2014; 15(5): 338–343.
16. Kitrou PM, Spiliopoulos S, Katsanos K, et al. Paclitaxel-coated versus plain balloon angioplasty for dysfunctional arteriovenous fistulae: One-year results of a prospective randomized controlled trial. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(3): 348–354.
17. Maleux G, Vander Mijnsbrugge W, Henroteaux D, et al. Multicenter, Randomized Trial of Conventional Balloon Angioplasty versus Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Dysfunctioning Autologous Dialysis Fistulae. *J Vasc Interv Radiol* [Internet] 2018; 29(4): 470–475.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.10.023>
18. Irani FG, Teo TKB, Tay KH, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula and graft stenoses: Randomized trial comparing drug-eluting balloon angioplasty with conventional angioplasty. *Radiology* 2018; 289(1): 238–247.
19. Swinnen J, Hitos K, Kairaitis L, et al. Multicentre, randomised, blinded, control trial of drug-eluting balloon vs Sham in recurrent native dialysis fistula stenoses. *J Vasc Access* 2019; 20(3): 260–269.
20. Björkman P, Weselius EM, Kokkonen T, et al. Drug-Coated Versus Plain Balloon Angioplasty In Arteriovenous Fistulas: A Randomized, Controlled Study With 1-Year Follow-Up (The Drecorest Ii-Study). *Scand J Surg* 2019; 108(1): 61–66.
21. Liao MT, Lee CP, Lin TT, et al. A randomized controlled trial of drug-coated balloon angioplasty in venous anastomotic stenosis of dialysis arteriovenous grafts. *J Vasc Surg* 2020; 71(6): 1994–2003.
22. Trerotola SO, Saad TF, Roy-Chaudhury P. The Lutonix AV Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloons in Arteriovenous Fistula Stenosis: 2-Year Results and Subgroup Analysis. *J Vasc Interv Radiol* [Internet] 2020; 31(1): 1–14.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.08.035>
23. IN.PACT™ AV Access Study – Study Results – ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03041467>
24. Pang SYC, Au-Yeung KCL, Liu GYL, et al. Randomized Controlled Trial for Paclitaxel-coated Balloon versus Plain Balloon Angioplasty in Dysfunctional Hemodialysis Vascular Access: 12-month Outcome from a Nonsponsored Trial. *Ann Vasc Surg* [Internet] 2021; 72: 299–306. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.10.005>
25. Yin Y, Shi Y, Cui T, et al. Efficacy and Safety of Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for Dysfunctional Arteriovenous Fistulas: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* [Internet] 2021; 78(1): 19–27.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.022>
26. Roček M, Peregrin JH. Percutaneous interventions for vascular dialysis access. *EDTNA-ERCA J* 2001; 27(2): 83–87.
27. Peregrin JH, Roček M. Results of a Peripheral Cutting Balloon prospective multicenter European registry in hemodialysis vascular access. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(2): 212–215.
28. Wu CC, Lin MC, Pu SY, Tsai KC, Wen SC. Comparison of Cutting Balloon versus High-Pressure Balloon Angioplasty for Resistant Venous Stenoses of Native Hemodialysis Fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(6): 877–883.
29. Aftab SA, Tay KH, Irani FG, et al. Randomized clinical trial of cutting balloon angioplasty versus high-pressure balloon angioplasty in hemodialysis arteriovenous fistula stenoses resistant to conventional balloon angioplasty. *J Vasc Interv Radiol* [Internet] 2014; 25(2): 190–198. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.10.020>
30. Barath P, Fishbein MC, Vari S, Forrester JS. Cutting balloon: A novel approach to percutaneous angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68(11): 1249–1252.
31. Nassar GM, Beathard G, Rhee E, Khan AJ, Nguyen B. Management of transposed arteriovenous fistula swing point stenosis at the basilic vein angle of transposition by stent grafts. *J Vasc Access* 2017; 18(6): 482–487.
32. McLennan G. Stent and Stent-Graft Use in Arteriovenous Dialysis Access. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33(1): 10–14.
33. Buriánková E, Köcher M, Bachleda P, et al. Endovascular treatment of central venous stenoses in patients with dialysis shunts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147(2): 203–206.
34. Martin LG, MacDonald MJ, Kikeri D, et al. Prophylactic angioplasty reduces thrombosis in virgin ePTFE arteriovenous dialysis grafts with greater than 50% stenosis: Subset analysis of a prospectively randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10(4): 389–396.
35. Neuen BL, Gunnarsson R, Baer RA, et al. Factors associated with patency following angioplasty of hemodialysis fistulae. *J Vasc Interv Radiol* [Internet] 2014; 25(9): 1419–1426. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2014.05.020>
36. Lok CE, Sontrop JM, Tomlinson G, et al. Cumulative patency of contemporary fistulas versus grafts (2000–2010). *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5): 810–818.
37. Patanè D, Failla G, Coniglio G, et al. Treatment of juxta-anastomotic stenoses for failing distal radiocephalic arteriovenous fistulas: Drug-coated balloons versus angioplasty. *J Vasc Access* 2019; 20: 209–216. <https://doi.org/10.1177/1129729818793102>
38. Chen X, Liu Y, Wang J, et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of death and patency after application of paclitaxel-coated balloons in the hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2020; 72(6): 2186–2196.e3.
39. Dinh K, Limmer AM, Paravastu SCV, et al. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Dialysis Access: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovasc Ther* [Internet] 2019; 26(5): 600–612. Available from: <https://doi.org/10.1177/1526602819872154>