Zpráva ze 66. výroční konference American College of Cardiology

Jan Vojáček
1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

American College of Cardiology pořádala svoji již 66. výroční konferenci od pátku 17. do neděle 19. března 2017 po třech letech opět ve Walter E. Washington Convention Centrum ve Washingtonu. Program byl letos podobně jako předloni soustředěn do 3 dnů, tentokrát od pátku do neděle, a probíhal intenzivně od časných ranních do pozdních nočních hodin. I když počtem účastníků byl sjezd Americké kardiologické společnosti letos menší než Evropský, jeho organizace, dostupnost, časová náročnost, přehlednost a praktické klinické zaměření výrazně předčila kongres ESC v Římě. Pozoruhodné bylo především výrazné omezení komerčnosti, účastníci byli neustále upozorňováni na skutečnost, že mají nárok na informace neovlivněné obchodními zájmy, přednášející a předsedající měli dbát na to, aby přednášky byly vedeny jen odbornými hledisky a byly vyvážené a objektivní. Firemní sympozia a přednášky sice probíhaly nepřetržitě, ale byly místně zcela oddělené výlučně v několika vyhrazených přednáškových prostorech (Industry Experts Theaters), které se nacházely na – jako obvykle – velmi rozsáhlé výstavní ploše.

Některé doplňující sekce a odborná setkání proběhly před kongresem ve čtvrtek a po kongresu v pondělí.

Zde bych v krátkosti zmínil prvně publikované výsledky několika významnějších studií.

Již nějakou dobu s napětím očekávané výsledky velké studie ***FOURIER*** (Further cardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) s evolocumabem – plně humánní anti-proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) monoklonální protilátkou (mAb) přednesl Marc S. Sabatine z Bostonu. Jde o dvojitě slepou placebem kontrolovanou multicentrální mezinárodní studii.

Evolocumab vedl v předcházejících studiích fáze II a III ke snížení LDL cholesterolu v průměru o 60 %, prokázal bezpečnost s dobrou snášenlivostí a dosavadní data naznačovala, že vede i ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Do studie bylo zařazeno celkem 27 564 vysoce rizikových stabilních nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (předchozí infarkt, mozková cévní příhoda nebo prokázané onemocnění periferních tepen), se stabilizovanou hypolipidemickou vysoce nebo středně intenzivní léčbou statiny (± ezetimib) a s LDL cholesterolem ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) nebo s non-HDL cholesterolem ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Evolocumab byl podáván podkožně v dávce 140 mg jednou za dva týdny nebo 420 mg jednou měsíčně, rovněž placebo bylo podáváno podkožně. Po 36 měsících od randomizace došlo ve skupině s Evolocumabem ke snížení LDL cholesterolu na medián 30 mg/dl (0,8 mmol/l), IQR 19–46 mg/dl (0,5–1,2 mmol/l), $p < 0{,}00001$ a v léčené skupině došlo k poklesu primárního endpointu (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, mozková cévní příhoda, hospitalizace pro nestabilní AP a koronární revaskularizace) na 12,6 % oproti 14,6 % u skupiny s placebem ($p < 0{,}0001$).

Paul M. Ridker z Brigham and Women's Hospital, Boston hodnotil průběh předčasně ukončených studií ***SPIRE 1*** a ***SPIRE 2*** s bococizumabem. Autor zhodnotil vývoj a humanizaci terapeutických monoklonálních protilátek, kdy právě studovaný bococizumab je humanizovaný, ale ne plně humánní jako evolocumab či alirocumab (tabulka 1). PCSK9 inhibice bococizumabem snížila LDL cholesterol o 55 až 60 %, ale tento efekt během doby výrazně poklesl u 10 až 15 % nemocných vzhledem k vývoji protilátek proti studovanému léku. Tento efekt je specifický pro bococizumab (jak již bylo uvedeno humanizovanou, ale ne plně humánní monoklonální protilátku) a nevyskytuje se u evolocumabu ani u alirocumabu (plně humánní monoklonální protilátky). Tato immunogenicita rovněž vysvětluje vyšší výskyt reakcí v místě vpichu u bococizumabu. Bococizumab byl rovněž spojen s velkou individuální variabilitou v ovlivnění LDL i u nemocných bez protilátek. Autoři zdůraznili nutnost pravidelných kontrol hladin LDL u nemocných dlouhodobě léčených PCSK9 mAb.

Vedle řady dalších ukončených studií, které byly prvně prezentovány na kongresu ACC, pozornost intervenčních kardiologů vyvolaly studie ***iFR-SWEDEHEART*** a ***DEFINE-FLAIR***, které porovnávaly dlouhodobou předpovědní hodnotu iFR versus FFR pro vedení koronárních intervencí. Obě

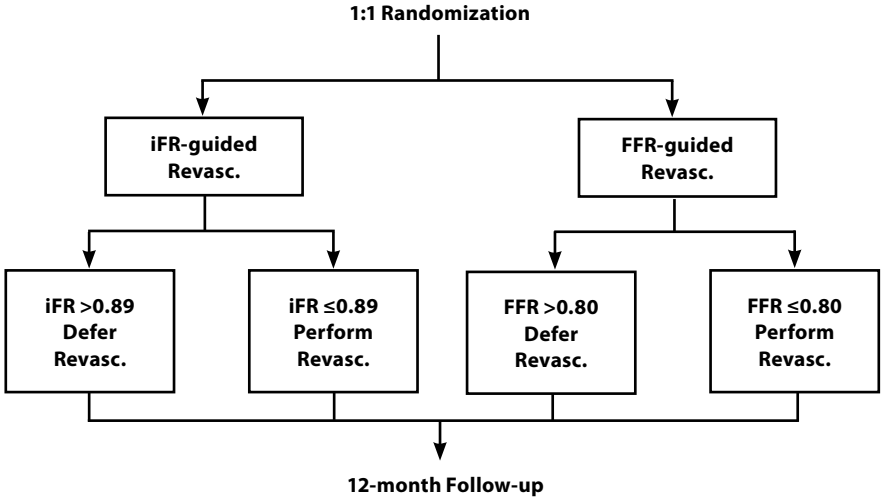
Tab. 1. *Vývoj a humanizace terapeutických monoklonálních protilátek*

	Vývoj a humanizace terapeutických monoklonálních protilátek			
	murinní	chimerický	humanizovaný	plně humánní
	lidská 0 %	lidská 65 %	lidská 90 %	lidská 100 %
přípona	-omab	-ximab	-zumab	-umab
příklad	Tositumomab	Abciximab	Bococizumab	Evolocumab
				Alirocumab

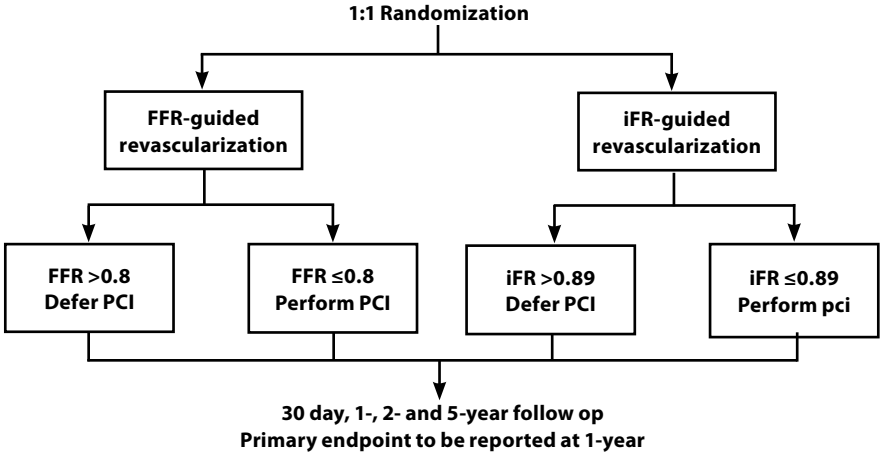
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
Jan F. Vojáček, JanVojacek@seznam.cz
1. interní kardioangiologická klinika LF UKL a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2017; 16(1): 37–38
Článek přijat redakcí: 27. 3. 2017
Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2017

Obr. 1. *Schéma studie iFR vs. FFR-guided Coronary Intervention – iFR-SWEDEHEART*



Obr. 2. *Schéma studie iFR vs. FFR pro vedení koronární revaskularizace – DEFINE-FLAIR*



studie shodně potvrdily postavení iFR a vedly k úvahám o patofyziologických limitacích FFR pro hodnocení koronární cirkulace u některých nemocných. Individuální neshody mezi výsledkem iFR a FFR u některých nemocných byly předmětem zajímavých patofyziologických rozborů a povedou k novým pohledům na koronární cirkulaci.

Ve studii iFR vs. FFR-guided Coronary Intervention – ***iFR-SWEDEHEART*** byli zařazeni nemocní se stabilní i s nestabilní anginou pectoris nebo s NSTEMI a s klinickou indikací pro fyziologicky vedené zhodnocení koronární stenózy (30–80 %). Ve skupině s iFR bylo 1 019 a ve skupině s FFR 1 018 nemocných. Schéma studie je uvedeno na obrázku 1.

Závěry studie ukázaly, že u nemocných s klinickou indikací pro fyziologicky vedené zhodnocení koronárního postižení iFR není inferiorní oproti FFR, pokud jde o výskyt úmrtí, IM a neplánované revaskularizace během 12 měsíců sledování.

K podobným výsledkům dospěla i studie iFR vs. FFR for guiding coronary revascularization – ***DEFINE-FLAIR*** (schéma studie je uvedeno na obrázku 2).

Do velmi podobné studie ***DEFINE-FLAIR*** bylo zařazeno 1 242 nemocných léčených podle výsledků iFR a 1 250 nemocných, jejichž léčba byla vedena pomocí FFR, byli ale zařazováni nejen nemocní se stabilním onemocněním (cca 80 %), ale i nemocní s akutním koronárním syndromem či nemocní více než 48 hodin po STEMI s intervencí na neinfarktové tepně. I v této studii iFR nebylo inferiorní oproti FFR, pokud jde o výskyt MACE během 12 měsíců sledování.

Další intervenční studií byla ***COMPARE ACUTE***, randomizovaná studie, určená k posouzení kompletní revaskularizace versus revaskularizace pouze infarktové tepny (IRA) u nemocných se STEMI a s multi-vessel disease (STEMI-MVD). Největší studie svého druhu s 885 STEMI-MVD nemocnými ukázala, že FFR-řízená kompletní revaskularizace je klinicky superiorní oproti angiograficky určené revaskularizaci pouze u IRA. Tyto výsledky jsou zcela konzistentní s předchozími studiemi ***(CVLPRIT, PRIMULTI, PRAMI)*** u příslušných nemocných a očekává se, že výrazně ovlivní příští guidelines. Výskyt MACCE v průběhu ročního sledování v podskupině A (úplná revaskularizace při pozitivním FFR) byl 8,2 %, v podskupině B (úplná revaskularizace při negativním FFR) byl 7,5 % a významně stoupal na 20,5 %, pokud byla intervenována pouze infarktová tepna. Ve skupině s IRA revaskularizací se nepočítaly revaskularizace během prvních 45 dní a přes toto robustní kritérium byl celkový výsledek ovlivněn především klinicky podmíněnými revaskularizacemi v následujícím sledování.

Obr. 3. *Varování FDA před kardiovaskulárními příhodami po implantaci BVS*

Nakonec bych se chtěl ještě zmínit o výsledcích 2letého sledování ve studii ***ABSORB III***. Ve studii bylo 2008 nemocných randomizováno 2:1 mezi Absorb GT1 bioresorbable vascular scaffold (BVS) a everolimus vylučující DES XIENCE. Během sledování mezi prvním a druhým rokem došlo u nemocných s implantací stentu Absorb k nárůstu „target lesion failure", infarktu myokardu a k trendu vyššího výskytu trombózy stentu (ST). Výsledky 2letého sledování ve studii ***ABSORB III*** ukázaly výskyt „target lesion failure" u 11,0 % nemocných s implantací stentu Absorb oproti 7,9 % u nemocných s implantací stentu XIENCE (p = 0,03). Výskyt nepříznivých příhod u BVS byl vyšší při použití u menších průměrů koronárních tepen. Riziko bylo dáno především statisticky významně vyšším výskytem infarktu myokardu (7,3 % vs. 4,9 %; p = 0,04). Navíc ***ABSORB III*** měl trend k vyššímu výskytu jisté/pravděpodobné ST u 1,9 % při implantaci Absorbu oproti 0,8 % při léčbě stentem Xience, tyto rozdíly však nedosáhly statistické významnosti. Na základě výsledků studie Americká Food and Drug Administration (FDA) ještě týž den, kdy byly výsledky zveřejněny na ACC, varovala lékaře léčící nemocné pomocí Absorb GT1 bioresorbable vascular scaffold (BVS), že je zvýšené riziko „target lesion failure" – kompozitního výskytu úmrtí z kardiálních příčin, infarktu v povodí léčené tepny a ischemií podmíněné revaskularizace léčené tepny ve srovnání s nemocnými léčenými DES – everolimovým lékovým kovovým stentem (obrázek 3).