

Výroční kongres Evropské kardiologické společnosti 2018

25.–29. 8. 2018, Mnichov, Německo

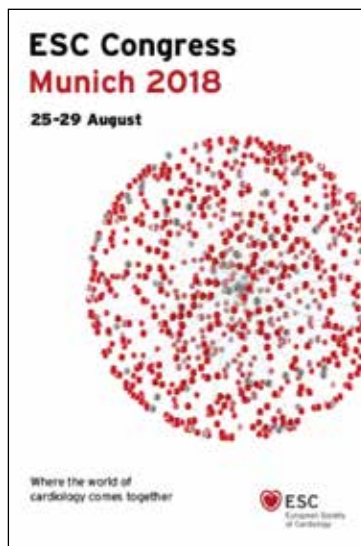
Jaromír Hradec

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

✉ Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC. | jhradec@vfn.cz | www.vfn.cz

Úvodem

Kardiologický svět se koncem srpna letošního roku sešel v Mnichově na výročním sjezdu Evropské kardiologické společnosti (ESC). Mnichov byl hostitelem tohoto největšího světového setkání kardiologů již počtvrté, předchozí kongresy ESC v něm byly v letech 2004, 2008 a 2012. A nutno říci, že hostitelem velmi organizačně schopným a vůči účastníkům nadmíru přívětivým. Blízkost a v Evropě centrální poloha mnichovského letiště, perfektně fungující veřejná doprava, velké a dobře organizované kongresové centrum v areálu mnichovských veletrhů, spousta pamětihodností a kulturních institucí, dostatek kvalitních ubytovacích kapacit a neméně kvalitních restaurací z tohoto města dělají takřka ideální místo pro kongresy jakékoliv velikosti. Připočteme-li k tomu navíc mimořádně kvalitní, zajímavý a pestrý odborný program, není divu, že se i v letošním roce do Mnichova sjelo z celého světa více než 30 000 kardiologů. Pro mne překvapivě nebyl přesný počet účastníků kongresu nikde oficiálně uveden (z bezpečnostních důvodů?), neoficiální informace udává až 33 000 účastníků. Čísla, která oficiálně zveřejněna byla, hovoří o tom, že v průběhu 5 kongresových dnů bylo prezentováno 4 500 abstrakt v celkem 500 programových sekcích, která zahrnuje 400 kardiologických témat. V 5 nejlépe sledovaných sekcích typu „Hot line“ byly prezentovány výsledky celkem 17 nedávno ukončených klinických studií (Late-breaking clinical trials). Výsledky většiny těchto studií byly paralelně publikovány online v prestižních časopisech, většinou New England Journal of Medicine a Lancet. Jak poznamenal komentátor kardiologického serveru „Medscape“ Dr. John Mandrola, byl letošní výroční kongres ESC v Mnichově programově koncipován především pro ambulantní lékaře, kteří se ve své každodenní praxi starají o pacienty. Zatímco výsledky klinických studií z loňského kongresu často tvořily novinové titulky, jako např. studie CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome), která potvrdila platnost zánětlivé teorie aterosklerózy, byly výsledky studií, prezentovaných v sekcích „Hot line“ na letoš-



ním kongresu, zaměřeny na zodpovězení otázek, kterým praktičtí kardiologové každodenně čelí.

Česká stopa v Mnichově 2018

Velmi potěšitelná a nepřehlédnutelná byla na kongresu v Mnichově i stopa české kardiologie. Téměř 60 aktivních vystoupení (z toho 13 přednášek na pozvání, 5 ústních sdělení, 25 posterových sdělení a 12 předsednictví programových bloků) a zejména bohatá aktivní účast mladých kardiologů je velkým příslibem do budoucna. Vrcholem české účasti na výročním sjezdu ESC 2018 byly dva programové bloky organizované Českou kardiologickou společností. První z nich měl formát

minikvízu o ischemické chorobě srdeční a duální protidesetičkové léčbě, ve kterém se utkali reprezentanti české a řecké kardiologické společnosti. Nutno čestně přiznat, že na body zvítězila Řecká kardiologická společnost, ale nutno také dodat, že v minikvízu nešlo ani tak o znalosti, jako spíše o rychlost reakce na položené otázky. Druhým programovým blokem, který ČKS organizovala, byl interaktivní blok formátu „otázky a odpovědi“, týkající se problematiky fibrilace síní. A je nutno uznat, že kongresový sál, byť docela odlehlý, byl naplněn do posledního místa a přednášky byly zajímavé a se zájmem také sledované.

Nová evropské doporučení

Hodně místa bylo na kongresu v Mnichově věnováno prezentaci nových, resp. novelizovaných evropských doporučených postupů a diskusím o jejich různých aspektech. ESC v letošním roce připravila a publikovala celkem 5 ESC guidelines. Společně s Evropskou hypertenziologickou společností (ESH) to jsou doporučení pro péči o nemocné s hypertenzí, společně s Evropskou společností kardiotorakální chirurgie (EACTS) doporučení pro myokardiální revaskularizaci, doporučení pro diagnostiku a léčbu synkop, doporučení pro péči o nemocné s kardiovaskulárními onemocněními v průběhu těhotenství a konečně čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu. Žádná z těchto doporučení nepřinášejí

podle mého názoru revoluční změny, spíše jen drobnější modifikace stávajících doporučení, které vyplynuly z výsledků klinických studií v posledních několika letech.

Co jsme se nového dozvěděli o ASA

Acetylsalicylová kyselina (ASA) je celosvětově nejrozšířenějším lékem. V malé dávce ji užívají desítky milionů lidí, především z preventivních důvodů. Její užívání z primárně preventivních důvodů ale dlouhodobě vzbuzuje pochybnosti, zda relativně malý pokles výskytu kardiovaskulárních příhod (IM nebo CMP) není neutralizován, či dokonce znevážen výskytem krvácení, nejčastěji do zažívacího traktu.

Užitečnosti preventivního užívání ASA byly na kongresu ESC věnovány hned dvě velké randomizované klinické studie. První z nich byla primárně preventivní studie ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Event), kterou sponzoroval výrobce Aspirinu (takřka synonymum pro ASA) firma Bayer. Tato studie testovala účinnost a snášenlivost 100 mg enterosolventní ASA vs placebo pro prevenci kardiovaskulárních (KV) příhod nediabetických osob se středním kardiovaskulárním rizikem (tj. 10leté riziko vzniku KV-příhod včetně nefatálních 10–20 %), sledovaných po průměrnou dobu 5 let. Z celkem 12 546 sledovaných osob se u těch, kteří užívali ASA, objevila KV-příhoda, hodnocená jako primární (tj. úmrtí z KV-příčin, IM, nestabilní AP, CMP nebo TIA), u 4,29 % ve srovnání s 4,48 % osob, které užívaly placebo. Upravené riziko (hazard ratio – HR) pro ASA vs placebo bylo 0,96 (95% CI = 0,81–1,13; $p = 0,604$). Nebyl také prokázán žádný významný vliv na jednotlivé složky primárního sledovaného ukazatele. Na druhou stranu však bylo užívání ASA spojeno s výrazně vyšším, více než dvojnásobným zvýšením výskytu krvácení do GIT: HR = 2,11 (95% CI = 1,36–3,28; $p = 0,007$). Absolutní výskyt krvácivých příhod byl ale velmi nízký, v obou podskupinách pod 1 %. Výskyt hemoragických CMP byl také vzácný – 0,13 % při ASA vs 0,18 % v kontrolní skupině.

Druhou prezentovanou megastudií s ASA byla studie ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes). Tato studie zahrnuje 15 480 diabetiků ve věku nad 40 let, kteří neměli žádné kardiovaskulární onemocnění. Studie měla uspořádání 2 x 2 faktoriál a testovala dvě pracovní hypotézy. První testovala účinnost a bezpečnost 100 mg ASA vs placebo a druhá totéž u kapslí obsahujících 1 g omega-3 mastných kyselin vs placebo. Průměrná doba sledování byla 7,4 roku. Primárním sledovaným ukazatelem účinnosti byl pro ASA výskyt první velké cévní příhody (úmrtí z KV-příčin, IM, nehemoragická CMP a TIA), hemoragické CMP, fatální i nefatální byly z hodnocení vyloučeny. Primárním sledovaným bezpečnostním ukazatelem bylo první velké krvácení (včetně intrakraniálního, nitroočního a jiného závažného). Výsledky ukázaly, že při užívání ASA se objevilo významně méně vážných cévních příhod (8,5 % vs 9,6 %; HR = 0,88; 95% CI = 0,79–0,97; $p = 0,01$), ale na druhou stranu také více závažných krvácení (4,1 %

vs 3,2 %; HR = 1,29; 95% CI = 1,09–1,52; $p = 0,003$). Vyjádřeno jinak: k zabránění 1 vážné cévní příhody by muselo být léčeno 91 nemocných po dobu 7,4 roku (NNT) a ke vzniku 1 případu závažného krvácení by muselo být léčeno 112 nemocných po stejnou dobu (NNH). Podobný poměr prospěchu a rizika byl nalezen u všech předem specifikovaných podskupin, v žádné ze skupin prospěch jasně nepřevážil riziko, a to včetně podskupin podle výše KV-rizika. Závěrem tedy je, že ani u diabetiků není podávání ASA v primární prevenci rutinně doporučeno. ASA má dostatek důkazů o tom, že je prospěšná v sekundární prevenci ICHS, zatímco v primární prevenci nikoliv. S tímto závěrem jsou také v souladu výsledky dříve provedených klinických studií. Současná evropská i americká doporučení považují diabetiky za nemocné s vyšším KV-rizikem, a proto doporučují zvážit u nich podávání ASA na individuálním principu. Rutinní podávání ASA v primární prevenci doporučit nelze ani u diabetiků.

Kolem výsledků obou prezentovaných primárně preventivních studií s ASA se samozřejmě ihned rozproudivly diskuse. Hlavní námitkou protagonistů užívání ASA v primární prevenci bylo, že v obou studiích byl skutečný počet KV-příhod zřetelně nižší, než predikovaný (zhruba poloviční). Účinnost ASA tedy nebyla testována u populace se středním KV-rizikem, ale u populace s nízkým KV-rizikem. Oponenti naopak namítají, že s účinnou intervencí rizikových faktorů aterosklerózy např. hypolipidemickou léčbou statiny a účinnou kontrolou hypertenze antihypertenzivy výrazně pokleslo KV-riziko v obecné populaci, a proto relativně klesá i preventivní účinnost ASA, zatímco riziko krvácení zůstává stejné. Mojí hlavní námitkou je, že v obou studiích byla použita enterosolventní forma ASA (Aspirin protect®), která má z farmakokinetických i farmakodynamických důvodů zřetelně nižší antiagregační účinek.

Předchozí observační klinické studie a některé metaanalýzy naznačovaly, že užívání ASA může být spojeno se sníženým rizikem nádorů, zejména zažívacího traktu. Výsledky obou prezentovaných studií to ale nepotvrdily, přestože v nich bylo sledování dostatečně dlouhé. Např. incidence nádorů GIT byla ve studii ASCEND 2,0 %, jak při užívání ASA, tak při placebo a incidence všech nádorů byla 11,6 % vs 11,5 %.

Potravinové doplňky s obsahem omega-3 mastných kyselin jsou vyhazováním peněz

Předchozí výzkum vedl k přesvědčení, že vyšší konzumace ryb je spojena s nižším kardiovaskulárním rizikem. Rybí tuk má vysoký obsah omega-3 mastných kyselin, kterým je tento příznivý účinek přičítán. Na základě výsledků studií provedených v průběhu 80. a 90. let minulého století proto byly doporučovány pro sekundární prevenci ICHS potravinové doplňky obsahující omega-3 mastné kyseliny, zatímco pro primární prevenci ICHS zvýšená spotřeba ryb v potravě. Nicméně, nedávné metaanalýzy randomizovaných klinických studií neprokázaly z užívání omega-3 mastných kyselin

žádný prospěch, ať již v sekundární nebo primární prevenci. Přitom jsou nejrůznější potravinové doplňky obsahující rybí tuk nebo omega-3 mastné kyseliny masivně propagovány a také používány pro nejrůznější proklamované příznivé účinky, např. na KV-systém, CNS, vidění, záněty, kožní choroby, depresi, poruchy chování dětí, mentální deficit, alergie, kostní choroby, pro kontrolu tělesné hmotnosti, kontrolu obsahu tuku v játrech a další. Odhadovaný trh s těmito produkty dosáhl jen v USA v roce 2015 obratu neuvěřitelných 31 miliard USD. Odhaduje se, že takovéto potravinové doplňky pravidelně užívá 19 miliónů Američanů.

Jak již bylo řečeno v předcházejícím textu, studie ASCEND testovala v uspořádání 2 x 2 faktoriál u 15 480 diabetiků starších 40 let bez kardiovaskulárního onemocnění (KVO) také význam užívání kapslí obsahujících 1 g omega-3 mastných kyselin ve srovnání s placebem (kapsle placebo obsahovaly 1 g olivového oleje). Nemocní byli sledováni po průměrnou dobu 7,4 roku a průměrná adherence k pravidelnému užívání kapslí byla 77%. Výsledky ukázaly, že ve výskytu primárního sledovaného ukazatele, tj. závažných cévních příhod (úmrť z KV-příčin, IM, nehemoragických CMP a TIA) ani ve výskytu sekundárního ukazatele (primární ukazatel + navíc revaskularizace) nebyl vůbec žádný rozdíl: HR pro primární ukazatel = 0,97 (CI = 0,87–1,08; p = 0,55), HR pro sekundární ukazatel = 1,00 (CI = 0,91–1,09). Na základě výsledků této zatím největší a nejdelší klinické studie proto neexistuje žádný důvod k užívání přípravků obsahujících omega-3 mastné kyseliny pro prevenci KVO a současné guidelines by měly být v tomto smyslu přehodnoceny. Někteří výzkumníci ale stále věří, že vyšší dávky omega-3 mastných kyselin (2–4 g denně) by účinně být mohly. Odpovědi se jim brzy dostane v podobě výsledků studií REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events Outcomes) a STRENGTH (STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in High CV Risk Patients With Hypertriglyceridemia). Pro mne osobně je velmi překvapivé, že vůbec ještě probíhají další a další studie (např. studie VITAL – Vitamin D and Omega-3 Trial – s 1 g rybího tuku vs placebo), které budou nejspíše jen replikovat další negativní výsledky. Je vidět, že peníze, které se v tomto segmentu farmabyznysu točí, jsou opravdu velké.

Přibudou nové indikace pro rivaroxaban?

V průběhu kongresu ESC 2018 v Mnichově schválila Evropská komise novou indikaci pro rivaroxaban – prevenci aterotrombotických příhod u dospělých nemocných s ICHS nebo symptomatickou ICHDK a vysokým KV-rizikem. Pro tuto novou indikaci byla schválena kombinace malé dávky rivaroxabanu (2krát 2,5 mg) s malou dávkou ASA (75–100 mg denně). Schválení nové indikace je postaveno na výsledcích klinické megastudie COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagula-

tion Strategies), která ukázala, že kombinace 2krát 2,5 mg rivaroxabanu se 100 mg ASA denně vede ve srovnání s podáváním samotné ASA ke snížení výskytu KV-příhod (MACE – Major Adverse Cardiac Event) o 24 %. Výsledky studie COMMPASS byly prezentovány na výročním kongresu ESC 2017 v Barceloně.

V letošním roce byly na kongresu ESC v Mnichově prezentovány výsledky hned dvou velkých randomizovaných klinických studií s rivaroxabanem v preventivních indikacích. První z nich byla studie MARINER (The Medically Ill Patients Assessment of Rivaroxaban versus Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk). Nemocní, kteří jsou hospitalizováni pro závažné interní onemocnění, mají po propuštění vysoké riziko tromboembolických příhod. V současné době se jim pro snížení takového rizika většinou podává subkutánně nízkomolekulární heparin v preventivních dávkách. Studie MARINER v této indikaci testovala perorální podávání 10 mg rivaroxabanu 1krát denně (s redukovanou dávkou při významné renální insuficienci) proti placebu. Primárním ukazatelem účinnosti byl součet symptomatických tromboembolických příhod včetně fatálních. Primárním bezpečnostním ukazatelem byl výskyt větších krvácení. Randomizováno bylo 12 024 nemocných. Rivaroxaban nebo placebo byly podávány po dobu 45 dnů od propuštění z hospitalizace. Primární ukazatel účinnosti se objevil u 0,83 % nemocných, kterým byl podáván rivaroxaban vs 1,10 % nemocných, kterým bylo podáváno placebo (HR = 0,76; CI = 0,52–1,09; p = 0,14). Větší krvácení se objevilo u 0,28 % nemocných užívajících rivaroxaban a u 0,15 % nemocných užívajících placebo (HR = 1,88; CI = 0,84–4,23). Závěr této studie je proto naprosto jednoznačný. Rivaroxaban podávaný nemocným s interním onemocněním ve vysokém riziku nesnížil počet následných tromboembolických příhod.

Výsledky dalších studií jen jednou větou

Studie CAMELLIA – TIMI 61 (Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients-Thrombolysis in Myocardial Infarction 61) prokázala u více než 12 000 obézních nemocných s vysokým KV-rizikem (KVO v anamnéze, mnohočetné rizikové faktory nebo diabetes mellitus 2. typu) kardiovaskulární i metabolickou bezpečnost antiobezitika lorkaserinu (Belviq®), které je od r. 2012 registrováno v USA.

Dánská multicentrická studie VERDICT neprokázala u 2174 nemocných s NSTEMI žádný rozdíl ve výskytu následných KV-příhod (MACE) mezi velmi časnou strategií invazivní léčby (PCI <12 hodin od NSTEMI) ve srovnání se standardní strategií (PCI mezi 24–48 hodinami od NSTEMI). Časná intervence je bezpečná, a proto není žádný důvod ji odkládat.