

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Autoreferát dizertační práce

Dlouhodobý osud pacientů po akutním infarktu myokardu s implantovaným vstřebatelným stentem

Long term outcome of patients after myocardial infarction with bioresorbable vascular
scaffold implantation

MUDr. Martin Kozel

Doktorské studijní programy v biomedicině UK
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky
obor Preventivní medicína

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště: 3. interní kardiologická klinika FNKV

Autor: MUDr. Martin Kozel

Školitel: prof. MUDr. Toušek Petr, Ph.D.

Oponenti:

doc. MUDr. David Zemánek, Ph.D.

MUDr. Marian Branny, Ph.D.

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Zkratky

ICHS – ischemická choroba srdeční

ST – trombóza stentu

AIM – akutní infarkt myokardu

STEMI – infarkt myokardu s ST elevacemi

NSTEMI – infarkt myokardu bez ST elevací

hs-CRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein

IL-6 – interleukin-6

TNF- α - tumor nekrotizující faktor-alfa

BRS – vstřebatelný stent

BMS – prostý kovový stent

DES – lékový kovový stent

RIA – ramus interventricularis anterior

RC – ramus circumflexus

ACD – arteria coronaria dextra

EDRF - endothelium-derived relaxing factor

ATP – adenosintrifosfát

PLLA - poly-L-laktátová kyselina

PDLLA - poly-DL-laktátová kyselina

PCI – perkutánní koronární intervence

CABG – aortokoronární bypass

ASA – kyselina acetylsalicylová

DAPT – duální protidestičková terapie

Obsah

1	Abstrakt.....	5
2	Abstract.....	7
3	Studie Prague-19.....	9
4	Vlastní studie.....	12
4.1	Cíl.....	12
4.2	Metody.....	12
4.2.1	Statistika.....	13
4.3	Výsledky.....	13
4.3.1	Základní charakteristika pacientů.....	13
4.3.2	Klinické výsledky.....	19
4.3.3	Vyhodnocení zánětlivých markerů.....	20
4.4	Diskuze.....	23
4.5	Limitace.....	25
5	Závěr.....	26
6	Citovaná literatura.....	28
7	Seznam publikací.....	30

1 Abstrakt

Úvod: V nedávno publikovaných studiích byla pozorována vyšší míra trombózy stentu po implantaci BVS Absorb srovnání s implantací permanentních kovových stentů. Mechanismy trombózy BVS jsou předmětem diskuse.

Cíl: Posoudit, zda je zánětlivá reakce po implantaci BVS potenciálním spouštěčem trombózy BVS.

Metody a výsledky: Studie PRAGUE-19 byla akademická studie, která zahrnovala konsektivní pacienty s infarktem myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) s cílem implantovat BVS. Laboratorní dílčí studie zahrnovala 49 pacientů s implantovaným BVS (z toho 38 podstoupilo kompletní dvouleté sledování a 44 telefonickou pětiletou kontrolu) a 52 pacientů jako kontrolní skupinu s implantovaným permanentním kovovým stentem (z toho 30 podstoupilo kompletní dvouleté sledování a 44 telefonickou pětiletou kontrolu). Vzorky zánětlivých markerů (vysoce citlivý C-reaktivní protein [hs-CRP], interleukin-6 [IL-6] a tumor nekrotizující faktor alfa [TNF- α]) byly odebrány před implantací BVS nebo stentů, v 1. a 2. dni po implantaci stentu/BVS a po 1 měsíci a 2 letech. Základní hladiny zánětlivých markerů se mezi skupinami nelišily. Ve skupině BVS byly ve srovnání s kontrolní skupinou pozorovány nižší hladiny IL-6 a hs-CRP ($12,02 \pm 5,94$ vs. $15,21 \pm 5,33$ pg/ml; $p < 0,01$; $3\,952,9 \pm 1\,704,75$ ng/ml vs. $4\,507,49 \pm 1\,190,01$ ng/ml; $p = 0,037$, respektive) ve dnech 1 a 2 ($12,01 \pm 6,31$ vs. $13,85 \pm 6,01$ pg/ml; $p = 0,089$; $4\,447,92 \pm 1\,325,31$ ng/ml vs. $4\,637,03 \pm 1\,290,99$ ng/ml; $p = 0,255$). Po 1 měsíci nebo 2 letech nebyly pozorovány žádné rozdíly v hladinách IL-6 a hs-CRP. Hladiny TNF- α se nelišily mezi skupinami v časném období po implantaci BVS nebo kovového stentu, ani během dvouletého sledování.

Primární kombinovaný klinický koncový ukazatel dílčí studie po pěti letech (smrt, reinfarkt nebo revaskularizace stentované tepny) se vyskytl u 14,29 % ve skupině BVS a 9,62 % v kontrolní skupině ($p = 0,01$) s celkovou úmrtností 8,16 % ve skupině BVS a 3,85 % v kontrolní skupině; $p = 0,001$. Definitivní trombóza BVS se vyskytla u jednoho

pacienta v subakutní fázi a jednoho pacienta ve velmi pozdní fázi; jeden pacient měl možnou ST ve velmi pozdní fázi. V kontrolní skupině byly pozorovány dvě definitivní trombózy stentu: jedna v subakutní a druhá v pozdní fázi.

Závěr: Míra zánětlivé reakce je nižší v rané fázi po implantaci BVS ve srovnání s reakcí po implantaci kovového stentu. V dlouhodobém horizontu se míra zánětlivé reakce mezi BVS a kovovými stenty nelišila.

2 Abstract

Background: A higher rate of bioresorbable vascular scaffold (BVS) thrombosis has been observed after device implantation compared to implantation of permanent metallic stents in recently published studies. The mechanism of BVS thrombosis is currently under debate.

Aim: To assess whether the immune-inflammatory response after BVS implantation is a potential trigger of BVS thrombosis.

Methods and results: The PRAGUE-19 study was an academic study that enrolled consecutive patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with the intention to implant a BVS. A laboratory sub-study included 49 patients with an implanted BVS (of which 38 underwent the complete 2-year follow-up and 44 5-year telephone follow-up) and 52 patients as the control group having an implanted permanent metallic stent (of which 30 underwent the complete 2-year follow-up and 44 5-year telephone follow-up). Samples for inflammatory markers (high sensitivity C-reactive protein [hs-CRP], interleukin-6 [IL-6] and tumor necrosis factor-alpha [TNF- α]) were taken before BVS or stent implantation, on days 1 and 2 after device implantation and at 1 month and 2 years of a clinical control. The primary combined clinical endpoint of the sub-study (death, reinfarction or target vessel revascularization) occurred in 14.29 % of the BVS group and 9.62% of the control group ($p = 0.01$) during the 5-year follow-up period, with overall mortality of 8.16 % in the BVS group and 3.85 % in the control group ($p = 0.001$). Definite BVS thrombosis occurred in one patient in the subacute phase and in one patient in very late phase; one patient had probable very late ST. Two definite stent thromboses were observed in the control group: one the subacute phase and the other the late phase. Baseline inflammatory marker levels did not differ between the groups. Lower levels of IL-6 and hs-CRP were observed in the BVS group compared to the control group (12.02 ± 5.94 vs. 15.21 ± 5.33 pg/ml; $p < 0.01$; $3,952.9 \pm 1,704.75$ ng/ml vs. $4,507.49 \pm 1,190.01$ ng/ml; $p = 0.037$, respectively) on days 1 and 2 (12.01 ± 6.31 vs. 13.85 ± 6.01 pg/ml; p

= 0.089; $4,447.92 \pm 1,325.31$ ng/ml vs. $4,637.03 \pm 1,290.99$ ng/ml; $p = 0.255$, respectively). No differences in IL-6 or hs-CRP were observed after 1 month or 2 years in the clinical control. Levels of TNF- α did not differ between the groups in the early period after BVS or metallic stent implantation, nor during follow-up.

Conclusion: The immune-inflammatory response is lower during the early phase after BVS implantation compared to that after metallic stent implantation, but the responses did not differ in the long term.

3 Studie Prague-19

PRAGUE-19 byla multicentrická prospektivní studie s cílem implantovat první generaci stentu Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) jako výchozí strategii pro pacienty se STEMI, kteří splnili předem stanovená kritéria (viz tabulka č. 6).

Tabulka č. 6 - Vstupní a vylučovací kritéria studie Prague-19

Vstupní kritéria	Vylučovací klinická kritéria	Vylučovací angiografická kritéria
STEMI se začátkem <24h	Killip III-IV (vysoké riziko úmrtí během doby resorbce BVS)	Průměr infarktové tepny < 2,3 nebo 3,7 mm (nevhodnost k aktuálně dostupným velikostem BVS)
Podepsaný informovaný souhlas	Anamnéza nemoci s předpokládanou dobou přežití < 3 roky	Délka léze > 24mm
	Indikace k trvalé antikoagulaci (např. fibrilace síní)	Rozsáhlé kalcifikace nebo velká tortuozita tepny
	Kontraindikace k delšímu trvání DAPT	STEMI způsobené instent resteosou nebo trombózou stentu
	Vysoká pravděpodobnost k noncompliance k DAPT	

Protokol byl navržen autory studie a schválen lokální a multicentrickou etickou komisí. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Všichni účastníci studii museli podepsat písemný informovaných souhlas. Od průmyslu nebyla žádná podpora. (1)

V období od prosince 2012 do března 2015 bylo v rámci studie Prague-19 screenováno celkem 755 pacientů se STEMI a BVS byl implantován u 134 pacientů. Všichni zbývající pacienti byli zařazeni do registru. Duální antiagregační léčba byla doporučena po dobu 12 měsíců; kombinace prasugrelu a aspirinu byla upřednostňována, ale nebyla podmínkou. Všechny ostatní aspekty akutní a dlouhodobé péče byly standardní a byly ponechány na uvážení ošetřujících lékařů. OCT v akutní fázi bylo provedeno, pokud to dovoľoval klinický stav pacienta.

První výsledky byly prezentovány v roce 2014. Z celkového počtu 141 pacientů byl Absorb BVS implantován 41 pacientům (28,9 %). Implantace Absorb BVS se povedla u 98 % pacientů, TIMI 3 průtok byl obnoven u 95 % pacientů. Akutní recoil nastal v 9,7 % případů. OCT podstudie prokázala dobré angiografické výsledky s pouze 1,1 % malapozicí stentu. Okrajové disekce byly přítomny u 38 % pacientů a všechny byly asymptomatické. Průměr tepen měřený QCA byl signifikantně menší než průměr měřený pomocí OCT o 0,29 (\pm 0,56) mm, $P = 0,028$. Kombinovaný klinický ukazatel byl po 8 měsících pro obě skupiny stejný. (1)

V podstudii zahrnující 10 pacientů, jež podstoupili kontrolní OCT vyšetření z důvodů staged PCI nebo symptomů nestabilní anginy pectoris, byla prokázána časná endotelizace (pokrytí vláken) přibližně 1 měsíc po implantaci BVS (asi 85 % všech vláken). U pacientů po 6 měsících již endotelizace dosahovala 100 %. Nekompletní apozice stentu se signifikantně více vyskytovala při kontrolním OCT a pohybovala se pod 5 % vláken stentu (což je podobná hodnota jako ve studiích u pacientů s implantovaným BVS z důvodu stabilní ICHS). (2)

V podstudii zahrnující 22 pacientů byla provedena kvantitativní koronární angiografie (QCA) a optická koherentní tomografie (OTC) ihned po implantaci BVS a CT koronarografie 1 rok po implantaci BVS. Z porovnání metod bylo jasné, že QCA významně podhodnocuje luminální rozměry. CT koronarografie neprokázala žádnou stenózu a potvrdila tak efektivitu stentu ve střednědobém horizontu. (3)

Během dvouletého sledování se vyskytl kombinovaný klinický ukazatel (srdeční smrt, target-vessel IM a target-vessel revaskularizace) pouze v prvních 12 měsících. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu kombinovaného klinického ukazatele (7,2 % pro BVS skupinu vs. 11,8 % pro kontrolní skupinu; $p=0,275$). Výsledky invazivního hodnocení stentu po třech letech od implantace BVS měly podobné výsledky jako v pětiletém sledování studie ABSORB B cohort. (4)

U 10 pacientů bylo po 3 letech provedeno kontrolní QCA a OCT vyšetření. Pozdní ztráta lumen pomocí QCA byla $0,2 \pm 0,33$ mm. Minimální plocha lumen pomocí OCT byla $5,3 \pm 1,37$ mm² a plocha neointimální hyperplázie byla $2,9 \pm 0,48$ mm². BVS Absorb byly stále viditelné i po 3 letech a v 99,4 % případů byly dobře implantovány a pokryty neointimou. (4)

Z dosud nepublikovaného pětiletého sledování se primární kombinovaný klinický koncový ukazatel (úmrtí, infarkt myokardu nebo target-vessel revaskularizace) objevil u 12,6 % s celkovou mortalitou 6,3 %. Definitivní ST se vyskytla u 2 pacientů v časně fázi po implantaci BRS. Po vysazení DAPT za 12 měsíců od primární PCI s implantací

vstřebatelného stentu nedošlo v našem souboru k ST ani k jiné závažné kardiovaskulární příhodě. QCA po 5 letech u 25 pacientů prokázala nízkou pozdní ztrátu lumen ($0,11 \pm 0,35$ mm) s binární restenózou 0 %. Optická koherenční tomografie u 14 pacientů prokázala úplnou resorpci vláken stentu a žádnou změnu v průměrném rozměru lumen ($3,25 \pm 0,30$ mm po implantaci, $3,22 \pm 0,49$ mm po 5 letech; $P=0,73$). U tří pacientů vzniklo malé aneuryzma koronární tepny v léčeném segmentu.

4 Vlastní studie

4.1 Cíl

Cíl této studie bylo porovnat dlouhodobý osud a změny v zánětlivých markerech [C-reaktivní protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor-alfa (TNF- α)] u pacientů se STEMI léčených buď implantací BVS či metalických stentů.

4.2 Metody

Laboratorní dílčí studie zahrnovala 49 pacientů s implantovaným BVS a 52 pacientů jako kontrolní skupinu s implantovaným kovovým stentem. Byly odebrány vzorky krve k vyhodnocení zánětlivých markerů (hs-CRP, IL-6 a TNF-a) před implantací stentu, v prvním a druhém dnu po implantaci stentu, po měsíci a dvou letech s klinickou kontrolou. Po centrifugaci (3500 otáček za minutu, 15 minut) bylo sérum uloženo při -70 ° C. Komerčně dostupné enzymově spojené imunisorbentní testy byly použity k měření

sérových koncentrací požadovaných imunologicky zánětlivých markerů. Všechna měření byla provedena osobami, které neznali identitu a klinické údaje pacientů.

Kombinovaným klinickým koncovým ukazatelem byla smrt, target-vessel IM a target-vessel revaskularizace.

4.2.1 Statistika

Kategorické parametry byly popsány absolutními a relativními četnostmi, kontinuální parametry byly popsány mediánem doplněným o 5. a 95. percentil. Normální distribuce a homogenita odchylek byla hodnocena za použití distribuce Kolmogorov-Smirnov a F-testu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami pacientů byla testována pomocí ML chi square testu pro kategorické proměnné a Kruskal-Wallisovým testem pro kontinuální proměnné. Úroveň statistické významnosti byla stanovena na $P = 0,05$. Pro analýzu dat byl použit software Microsoft Excel 2016 MSO pro Windows (verze 17.09) (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA).

4.3 Výsledky

4.3.1 Základní charakteristika pacientů

Skupina BVS zahrnovala 49 pacientů. Jeden pacient zemřel na nekardiální příčinu před dvouletým sledováním a 10 pacientů nebylo schopno absolvovat úplné klinické sledování po dvou letech včetně odběru krve. Zbývajících 38 pacientů podstoupilo kompletní dvouletou klinickou kontrolu. Z BVS skupiny zemřeli celkově 4 pacienti – jeden na

nekardiální příčinu před dvouletým sledováním, jeden na nekardiální příčinu po 4 letech a dva pacienti po 4 letech na kardiální příčinu. Telefonický kontakt po 5 letech podstoupilo 44 pacientů, jednoho pacienta nebylo možno dohledat.

Kontrolní skupina zahrnovala 52 pacientů, mezi nimiž jeden zemřel na nekardiální příčinu před dvouletým sledováním a jeden na nekardiální příčinu po 3 letech od implantace stentu. 21 pacientů nebylo schopno podstoupit dvouletou klinickou kontrolu: 10 pacientů nebylo možno kontaktovat, dalších 11 pacientů odmítlo podstoupit klinickou kontrolu s odběrem krve, proto byl zjištěn pouze současný zdravotní stav a současná medikace. Třicet pacientů podstoupilo kompletní dvouletou klinickou kontrolu. Telefonický kontakt po 5 letech podstoupilo 44 pacientů, 6 pacientů nebylo možno kontaktovat.

Demografické charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce č. 7. Ve skupině BVS a kontrolní skupině nebyl pozorován žádný věkový rozdíl. U pacientů s BVS byl nižší index tělesné hmotnosti a nižší výskyt diabetes mellitus. Nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v hladině troponinu T při příjmu nebo v prvním dni. Také nebyl pozorován žádný významný rozdíl v ejekční frakci levé komory srdeční při přijetí.

Tabulka č. 7 - Demografické charakteristiky pacientů

	BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
muži, n (%)	33 (67,3)	42 (80,8)	0,12
věk (roky)	58,44 (44-78)	57,52 (41,5-72,9)	0,20
BMI	27,16 (20,8-33,5)	28,87 (23,0-37,2)	0,01
Aktivní kuřáci, n (%)	30 (61,2)	41 (78,8)	0,52
Hyperlipidémie, n (%)	9 (18,4)	13 (25,0)	0,41
Anamnéza ICHS, n (%)	5 (10,2)	6 (11,5)	0,82
Anamnéza CABG, n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	0,32
Anamnéze ICHDK, n (%)	3 (6,1)	6 (11,5)	0,33
Arteriální hypertenze, n (%)	23 (46,9)	28 (53,8)	0,48
Diabetes, n (%)	6 (12,2)	14 (26,9)	0,06
Kreatinin (umol/l)	78.43 (53,3-107,0)	82.58 (53,8-115,1)	0,16
Hladina hs-TnT při příjmu (ng/l)	1535 (24-6924)	1821 (67-10000)	0,28
Hladina hs-TnT 1.den (ng/l)	3197 (154-8875)	3246 (273-10000)	0,47
EF při příjmu (%)	48.52 (33,5-63,0)	46.83 (32,5-58,6)	0,17

Četnost a procento pro kategoriální parametry; průměr (5.-95. percentil) pro spojité parametry. BMI – body mass index, CABG – aortokoronární bypass, hs-TnT – vysoko senzitivní troponin T, EF – ejekční frakce

Farmakologická léčba je uvedena v tabulce č. 8. Pacienti v kontrolní skupině užívali při vstupu do studie nepatrně více statinů (4 pacienti [8,2 %] ve skupině BVS oproti 11 pacientům [21,2 %] u kontrolní skupiny, $p = 0,07$) a acetylsalicylové kyseliny (8 pacientů [15,4 %] v kontrolní skupině oproti [6,1 %] v BVS skupině, $p = 0,14$). Léčba při propuštění z nemocnice v obou skupinách byla podobná. Při dvouleté i pětileté kontrole

významně více pacientů ve skupině BVS užívalo ASA. Tři pacienti po 2 letech a jeden pacient po 5 letech v kontrolní skupině neužívali žádnou antiagregační nebo antikoagulační léčbu.

Tabulka č. 8 - Farmakologická léčba pacientů

	BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
Při příjmu, n (%)			
ACEi/sartan	17 (34,7)	20 (38,5)	0,69
Betablokátory	11 (22,4)	9 (17,3)	0,52
Statiny	4 (8,2)	11 (21,2)	0,07
ASA	3 (6,1)	8 (15,4)	0,14
Warfarin	2 (4,1)	1 (1,9)	0,52
Při propuštění, n (%)			
ACEi/sartan	45 (91,8)	44 (84,6)	0,26
Betablokátory	43 (87,8)	50 (96,2)	0,11
Statiny	49 (100)	51 (98,1)	0,32
DAPT	47 (95,9)	47 (90,4)	0,27
Warfarin + klopidogrel	1 (2)	4 (7,7)	0,19
Warfarin + DAPT	1 (2)	1 (1,9)	0,96
2letá kontrola, n (%)			
ACEi/sartan	37 (75,5)	39 (75,0)	0,95
Betablokátory	39 (79,6)	43 (82,7)	0,69
Statiny	44 (89,8)	41 (78,8)	0,13
ASA	43 (87,8)	36 (69,2)	0,02
DAPT	3 (6,1)	2 (3,8)	0,60
Warfarin	3 (6,1)	3 (5,8)	0,94
Inhibitor P2Y12 samostatně	0 (0)	1 (1,9)	0,33
OAC + ASA or P2Y12	1 (2)	1 (1,9)	0,97
Bez protidestičkové/ OAC terapie	0 (0)	3 (5,8)	0,09

5letá kontrola, n (%)	44 (89,8)	42 (80,8)	
ACEi/sartan	29 (59,2)	31 (59,6)	0,96
Betablokátoři	30 (61,2)	38 (73,1)	0,20
Statiny	35 (71,4)	35 (67,3)	0,65
ASA	41 (83,7)	32 (61,5)	0,01
DAPT	0 (0)	1 (1,9)	0,33
Warfarin	2 (4,1)	4 (7,7)	0,44
Inhibitor P2Y12 samostatně	0 (0)	3 (5,8)	0,33
OAC + ASA or P2Y12	0 (0)	1 (1,9)	0,33
Bez protidestičkové/ OAC terapie	0 (0)	1 (1,9)	0,33

Četnost a procento pro kategoriální parametry ACEi – inhibitory angiotensin konvertující enzymu, ASA – kyselina acetylsalicylová, DAPT – duální protidestičková terapie, OAC - orální antikoagulans

Procedurální charakteristiky primární perkutánní koronární intervence jsou uvedeny v tabulce č. 9. Pravá koronární arterie byla nejčastěji léčená céva v kontrolní skupině. V kontrolní skupině byly použity stenty s většími průměry ve srovnání s těmi, které byly použity ve skupině BVS. Průměrná délka stentů se mezi skupinami nelišila.

Tabulka č. 9 - Procedurální charakteristiky primární perkutánní koronární intervence

	BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
Stentovaná tepna, n (%)			
RIA	22 (44,9)	21 (40,3)	0,64
ACD	16 (32,6)	26 (50,0)	0,07
RC	11 (22,4)	6 (11,5)	0,14

Multivessel disease	27 (55,1)	31 (59,6)	0,64
Průměr stentu (mm)	3,3 (2,5-3,5)	3,8 (3,0-4,5)	0,000001
Délka stentu (mm)	20,4 (12,0-28,0)	23,0 (9,6-38,0)	0,02
Typ implantovaného stentu, n (%)			
BVS, n (%)	49 (100)	0 (0,0)	
DES, n (%)	0 (0,0)	35 (67,3)	
BMS, n (%)	0 (0,0)	17 (32,6)	

Číselnost a procento pro kategoriální parametry; průměr (5.-95. percentil) pro spojité parametry. PCI –perkutánní koronární intervence, RIA – ramus interventricularis anterior, ACD – arteria coronaria dextra, RC –ramus circumflexus, BVS - bioresorbable vascular scaffold, DES - drug eluting stents, BMS - bare metal stents

4.3.2 Klinické výsledky

Po pětiletém sledování byl primární klinický ukazatel zaznamenán u 14,29 % ve skupině BVS a 9,62 % v kontrolní skupině ($p = 0,01$) s celkovou úmrtností 8,16 % ve skupině BVS (4 pacienti) a 3,85 % v kontrolní skupině (2 pacienti); $p = 0,001$.

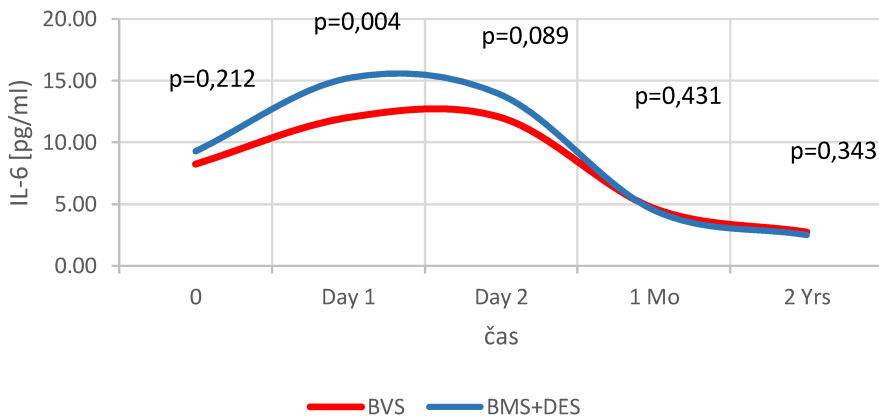
Jeden pacient z BVS skupiny zemřel na fibrilaci komor před možným provedením koronarografie, stav jsme hodnotili jako možnou ST. Druhý zemřel na infarkt myokardu (dle pitevního protokolu v povodí intervenované tepny Absorbem, ovšem bez průkazu trombu v tepně) – toto jsme hodnotili jako definitivní ST. Ostatní dva zemřeli z BVS

skupiny zemřeli na nekardiální příčinu. U jednoho pacienta v BVS skupině (7 dnů po implantaci BVS) se vyskytla trombóza stentu v subakutní fázi z důvodu neužívání léků.

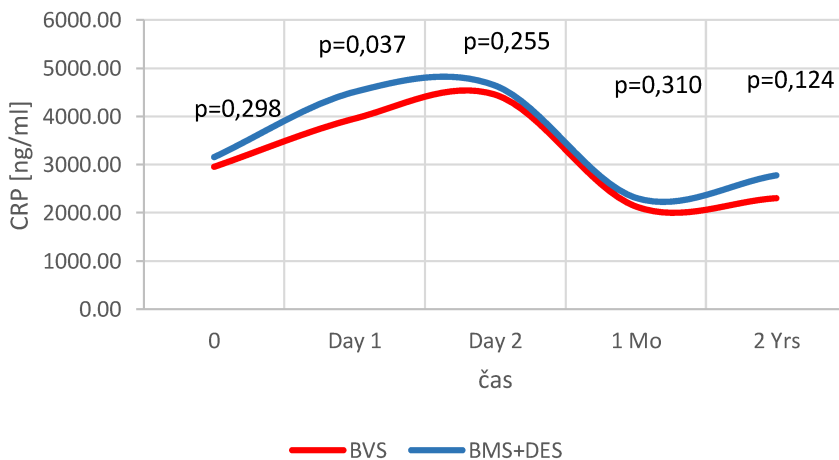
4.3.3 Vyhodnocení zánětlivých markerů

Výchozí hladiny zánětlivých markerů se mezi jednotlivými skupinami nelišily. Nižší hladiny IL-6 a hs-CRP byly zjištěny ve skupině BVS ve srovnání s kontrolní skupinou ($12,02 \pm 5,94$ vs. $15,21 \pm 5,33$ pg / ml; $p < 0,01$; $3,952.9 \pm 1,704.75$ ng / ml oproti $4,507,49 \pm 1, 1, 0.01$ ng / ml, $p = 0.037$) a nebyly pozorovány rozdíly v den 2 ($12,01 \pm 6,31$ oproti $13,85 \pm 6,01$ pg / ml, $p = 0,089$, $4,447,92 \pm 1,325,31$ ng / ml oproti $4,637,03 \pm 1,290,99$ ng / ml, $p = 0,255$). U 1měsíčního a 2letého sledování nebyly pozorovány žádné rozdíly v hladinách IL-6 nebo hs-CRP (obrázky 1 a 2, tabulka č. 10). V obou skupinách byla hladina TNF- α zvýšena nad normální hodnoty, ale hladiny se mezi jednotlivými skupinami nelišily (obrázek 3, tabulka č. 10).

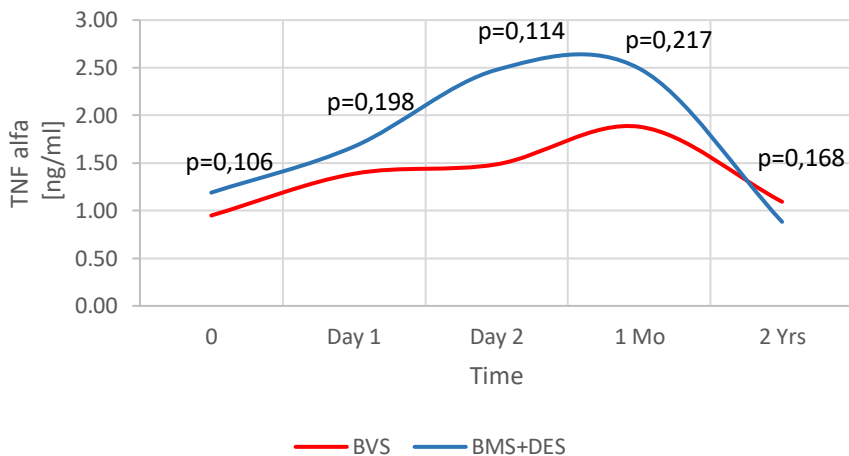
Obrázek 1 - Změny hladiny IL-6 v průběhu sledování



Obrázek 2 - Změny hladiny hs-CRP v průběhu sledování



Obrázek 3 - Změny hladiny TNF-alfa v průběhu sledování



Tabulka č. 10 - Změny zánětlivých parametrů v průběhu sledování

		BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
IL-6 (pg/ml)				
	Den 0	8,25 (1,20-20)	9.28 (1,37-20)	0,21
	Den 1	12,02 (3,62-20)	15.21 (4,86-20)	0,004
	Dne 2	12,01 (3,18-20)	13.85 (3,18-20)	0,09
	1 měsíc	4,58 (0,62-12,74)	4.51 (1,02-12,19)	0,47
	2 roky	2,73 (0,41-7,96)	2.49 (0,38-6,24)	0,34
hs-CRP (ng/ml)				
	Den 0	2952,98 (480,80-5000)	3153.97 (149,25-5000)	0,30

	Den 1	3952,90 (648,75-5000)	4507.49 (2065,88-5000)	0,04
	Dne 2	4447,92 (915,50-5000)	4637.03 (196,45-5000)	0,25
	1 měsíc	2131,63 (99,20-5000)	2310.20 (134,55-5000)	0,31
	2 roky	2302,15 (179,0-5000)	2775.65 (161-5000)	0,12
TNF-α (pg/ml)				
	Den 0	0,95 (0,5-1,87)	1,19 (0,5-2,44)	0,11
	Den 1	1,39 (0,5-2,79)	1,67 (0,56-2,49)	0,20
	Dne 2	1,49 (0,65-2,68)	2,48 (0,78-5,87)	0,11
	1 měsíc	1,88 (0,71-3,29)	2,49 (0,80-3,69)	0,22
	2 roky	1,09 (0,5-2,93)	0,88 (0,50-2,19)	0,17

Uveden průměr (5.-95. percentil) pro spojité parametry. IL-6 - interleukin 6, hs-CRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein, TNF- α – tumor nekrotizující faktor α

4.4 Diskuze

Naše studie hodnotila zánětlivé markery po implantaci BVS první generace u pacientů s akutním STEMI. Zaměřili jsme se na tento potenciální spouštěč trombózy stentu, protože probíhají diskuze o mechanismu trombózy BVS. Několik studií ukázalo, že trombóza první generace BVS se vyskytuje častěji ve srovnání s DES druhé generace u pacientů s různými klinickými stavy. Metaanalýza (5), která zahrnovala poslední čtyři randomizované studie porovnávající Absorb BVS s Xience kovovým DES (Abbott Vascular), ukázala, že infarkt myokardu je častější u pacientů ve skupině Absorb než ve skupině Xience (5,1 % vs. 3,3 % $p = 0,04$), částečně kvůli častějšímu periprocedurálnímu infarktu myokardu a částečně kvůli vyššímu počtu trombóz stentu (jistých nebo

"pravděpodobných") ve skupině Absorb (1,3 % vs. 0,6 %, $p = 0,08$). To bylo také potvrzeno ve studii, která porovnávala BVS Absorb s Xience u pacientů se STEMI (6). Naše studie ukázala, že hladiny zánětlivých markerů (hs-CRP a IL-6) u pacientů se STEMI v 1. den po implantaci BVS Absorb byly významně nižší než u pacientů s implantovaným permanentním kovovým stentem, ale nebyl žádný rozdíl v hladinách v dlouhodobém horizontu. V obou skupinách byla hladina TNF- α zvýšena nad normální hodnoty, ale hladiny se mezi jednotlivými skupinami signifikantně nelišily. Domníváme se, že zvýšení TNF- α je způsobeno pokračujícím infarktem myokardu a implantací stentu jako takového, takže hodnoty mezi těmito dvěma skupinami se neliší. To podporuje obecnou hypotézu, že hlavní rizikové faktory BVS trombózy jsou procedurálně specifické a že zánětlivá odpověď po implantaci stentu má méně důležitou roli. Velmi krátké trvání zvýšení počtu zánětlivých markerů je důsledkem "arteriálního poškození" během PCI.

Několik menších studií prokázalo, že procedurálně specifické rizikové faktory, konkrétně nepřesné dimenzování stentu, malapozice stentu a neprovedení postdilatace, mohou být příčinou vyššího počtu ST u stentu Absorb. (7)

Za závěru metaanalýzy studií ABSORB vychází, že technika implantace Absorbu má dopad na dlouhodobý efekt stentu. Implantace stentů do tepny s průměrem větším než 2,25 mm snižuje riziko selhání stentu v prvním a třetím roce sledování (HR 0,67, $P=0,01$; resp. HR 0,72, $P=0,01$). Z další studie vyplivalo, že po implantaci stentu do tepny s průměrem pod 2,25 mm bylo riziko ST signifikantně zvýšeno (HR 0,36, $P=0,004$). (8)

Optimální predilatace před implantací Absorbu BVS snižuje riziko velmi pozdní ST v průběhu 3letého sledování (HR 0,44, P=0,05). Také optimální postdilatace nonkompliantním balónem minimálně 18 atmosférami a rozměrem o 0,5 mm větším než rozměr Absorbu snižoval riziko selhání stentu v průběhu 3-letého sledování (HR 0,55, P=0,05). (8) Tomuto zjištění odporuje zjištění studie AIDA, kde ve skupině s Absorbem použity ve vysoké míře pre- i postdilatace, avšak míra ST zůstávala ve skupině s Absorbem vyšší než ve skupině CoCr-EES. (9)

Nejčastější příčiny ST Absorbu v akutní a subakutní fázi jsou malapozice (23,5 %), nedostatečná endotelizace vláken stentu (17,6 %), nedostatečné rozvinutí stentu (11,8 %), akutní dizrupce stentu (5,9 %), překryv stentů (5,9 %) a akutní recoil stentu (5,9 %).

Nejčastější příčiny pozdní a velmi pozdní ST Absorbu jsou diskontinuita stentu (dle literatury cca 30-40 %), malapozice (cca 18-35 %), neoateroskleróza (18,4 %), nedostatečné rozvinutí stentu nebo recoil stentu (10,5 %), špatná endotelizace vláken stentu (5,3 %) a progresse aterosklerózy na koncích stentu (2,6 %). (10; 11)

Zdá se tedy, že zánětlivá reakce po implantaci BVS je podobná jako u DES a nehraje významnou roli v procesu trombózy stentu. Adekvátní příprava léze a implantace Absorbu jsou tedy zásadní pro dlouhodobý osud.

4.5 Limitace

Naše studie má několik limitací. Za prvé, systematické hodnocení zánětlivých markerů neodráží přesně lokální zánětlivou reakci po implantaci BVS / stentu. Změny plazmatických hladin zánětlivých markerů jsou také způsobeny nekrózou myokardu u

STEMI. Bylo však dříve prokázáno, že změny v systémových hladinách zánětlivých markerů odpovídají místním změnám po implantaci stentu. (12) Navíc hladina IL-6 může být použita k předpovídání budoucích kardiovaskulárních příhod, včetně trombózy stentu. (12) Naším cílem bylo zhodnotit, zda tato systémová zánětlivá reakce byla rizikovým faktorem a spouštěčem ST u implantovaných BVS a DES. Za druhé, byly použity různé typy kovových stentů (DES, BMS). Dalším omezením studie byl malý počet pacientů v obou skupinách a nízká míra úplného 2letého sledování.

5 Závěr

Dle dostupných informací je jasné, že patogeneze aterosklerózy a akutní koronární syndrom jsou úzce spojeny s přetrvávající zánětlivou reakcí v organismu. Velmi významně se také podílí na restenose a trombóze stentu.

Stent Absorb není v současné době k dispozici v klinické praxi, kvůli zhruba dvakrát vyššímu riziku trombózy první generace BVS Absorb ve srovnání s DES. (13; 14) Bylo objasněno několik mechanismů ST u Absorb BVS: diskontinuita stentu, malapozice, nedostatečná endotelizace, zánětlivá reakce a rozvoj neoaterosklerózy. Zdá se, že malapozice a nedostatečná epitelizace jsou nejdůležitější faktory. O zánětlivé reakci po implantaci Absorb BVS u lidí se ví velmi málo. Naše podstudie se snažila objasnit, zda zánětlivá reakce je může mít vliv trombóze první generace vstřebatelných stentů.

Z našich výsledků vyplývá, že zánětlivá odpověď byla nižší v počáteční fázi po implantaci BVS ve srovnání s implantovaným DES, ale v dlouhodobém horizontu se

nevyskytl žádný signifikantní rozdíl. Zdá se, že riziko BVS trombózy je pravděpodobně více spojeno s procedurálními faktory než s neočekávanou zánětlivou reakcí po implantaci BVS. Při zavádění nových generací vstřebatelných stentů se tedy bude nutné v budoucnu zaměřit na zlepšení technických aspektů stentů a optimální techniku implantace. K potvrzení dlouhodobého příznivého efektu vstřebatelných stentů bude třeba vyčkat ještě výsledků pečlivě vedených studií s dostatečným množstvím pacientů a se sledováním jistě déle než 5 let.

6 Citovaná literatura

1. **Marchese G, Petr R, Tousek P, Widimsky P, Kocka V.** Bioresorbable vascular scaffolds in STEMI patients: multimodality imaging comparison in mid-term perspective. *Minerva Cardioangiol.* 2016, 64(4):411-418.
2. **Toušek P, Kočka V, Malý M, Kozel M, Petr R, Hajsl M, Jarkovský J, Lisa L, Buděšínský T, Widimský P.** Long-term follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in STEMI patients: PRAGUE-19 study update. *EuroIntervention.* 2016, 12(1):23-29.
3. **Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, Cheong WF, Jones-McMeans J, Su X, Zhang Z, Serruys PW.** 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet.* 2016, 387(10025):1277-1289.
5. **Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A.** The EXAMINATION trial: 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014, 7:64–71.
6. **Ortega-Paz L et al.** Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention.* 2017, 12:2110-2117.
7. **Stone GW et al.** Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017, 70:2863–2874.
8. **Woudstra P, Grundeken MJ, Kraak RP et al.** Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial): a clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy in the treatment of coronary lesions. *Am Heart J.* 2014, 167:133-140.
9. **Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y.** Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention.* 2017, 12:1747–1756.

10. **Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R.** *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.* N Engl J Med. 2002, 346:1773-1780.
11. **Kefer JM, Galanti LM, Desmet S, Deneys V, Hanet CE.** *Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal stent and sirolimus-eluting stent.* Coron Artery Dis. 2005, 16(8):505-559.
12. **Chen SL, Liu Y, Lin L, Ye F, Zhang JJ, Tian NL, Zhang JX, Hu ZY, Xu T, Li L, Xu B, Latif F, Nguyen T.** *Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina.* J Interv Cardiol. 2014, 27(2):142-154.
13. **Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA Jr, Torguson R, Waksman R.** *Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis.* JACC Cardiovasc Interv. 2016, 9:12-24.
14. **Neumann F et al.** *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.* European Heart Journal. 2019, 40:87–165.

7 Seznam publikací

Immune-inflammatory response after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with acute myocardial infarction with ST elevation in a long-term perspective. Kozel M, Tousek P, Kocka V, Lisa L, Budesinsky T. Heart Vessels. 2018 Oct 12. doi: 10.1007/s00380-018-1281-7. [Epub ahead of print]. Impakt faktor časopisu: 2,185.

Long-term follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in STEMI patients: PRAGUE-19 study update. Toušek, Kočka V, Malý M, Kozel M, Petr R, Hajšl M, Jarkovský J, Lisa L, Buděšínský T, Widimský P. EuroIntervention. 2016 May 17;12(1):23-9. Impakt faktor: 4,417.

Two-year follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in STEMI patients - Results from PRAGUE-19 study. Toušek P, Kočka V, Malý M, Kozel M, Robert P, Hajšl M, Jarkovský J, Widimský P. Int J Cardiol. 2016 Apr 15;209:20-1. Impakt faktor: 4,034.