

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Trattamento della cardiopatia ischemica stabile: i dati di due *trial*

PREMESSA

Il migliore approccio alla gestione della cardiopatia ischemica stabile, o sindrome coronarica cronica, non è ben definito. Vengono comunemente usate due strategie:

- conservativa, secondo linee guida di terapia farmacologica, con farmaci anti-anginosi e agenti modificanti la malattia di fondo, come ipolipemizzanti, anti-trombotici, inibitori del sistema renina-angiotensina;
- invasiva, che aggiunge alla terapia farmacologica l'angiografia coronarica, seguita da un intervento di rivascolarizzazione percutaneo o tramite *by-pass* aorto-coronarico.

Si sono verificati importanti progressi in entrambe le strategie, portando a un equilibrio sostanziale tra i due approcci.

Presentiamo qui i risultati di due studi che hanno utilizzato un approccio incentrato sul paziente, con l'incorporazione di analisi sofisticate della qualità di vita in relazione all'angina.

LO STUDIO ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*)

Per verificare se la strategia invasiva iniziale possa portare a risultati migliori rispetto alla strategia conservativa, 5179 pazienti con cardiopatia ischemica stabile e ischemia miocardica moderata o grave sono stati sottoposti a randomizzazione in 320 centri di 37 Paesi:

- iniziale strategia invasiva (angiografia e rivascolarizzazione quando possibile);
- iniziale terapia farmacologica conservativa secondo le indicazioni delle linee guida.

L'*outcome* primario era un composito di morte da cause cardio-vascolari (CV), infarto del miocardio o ricovero per angina instabile, scompenso cardiaco o arresto cardiaco con rianimazione.

Un *outcome* secondario chiave era un composito di morte da cause CV o infarto del miocardio e qualità della vita correlata all'angina.

Nell'arco di 3.2 anni, con la strategia invasiva si sono verificati 318 eventi di *outcome* primario vs 352 con strategia conservativa. Il tasso cumulativo di eventi di *outcome* primario nel gruppo strategia invasiva rispetto al gruppo strategia conservativa è stato:

- a 6 mesi 5.3% vs 3.4% (differenza +1.9 punti percentuali, IC95% 0.8-3.0);
- a 5 anni 16.4% vs 18.2% (differenza -1.8 punti percentuali, IC95% -4.7-+1.0).

L'incidenza dell'*outcome* primario dipendeva da come veniva definito l'infarto miocardico: un'analisi secondaria ha evidenziato un maggior numero di infarti miocardici procedurali di incerta importanza clinica.

I risultati erano simili per l'*outcome* secondario.

Ci sono stati 145 decessi nel gruppo con strategia invasiva vs 144 nel gruppo con strategia conservativa (HR 1.05, IC95% 0.83-1.32).

In conclusione, nei pazienti con malattia coronarica stabile e ischemia moderata o grave, in un periodo di almeno 3 anni non sono state trovate evidenze che una strategia iniziale invasiva rispetto a una conservativa riduca il rischio di eventi CV ischemici o di morte da qualsiasi causa.

- Maron DJ, et al, for the ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med [2020, 382: 1395-407](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001083).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

LO STUDIO ISCHEMIA-CKD (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches - Chronic Kidney Disease*)

In una sperimentazione separata dalla precedente sono stati inclusi 777 pazienti che, oltre alle condizioni sopra menzionate, avevano anche una malattia renale cronica in stato avanzato.

A un *follow-up* mediano di 2.2 anni, si è verificato un evento di *outcome* primario in 123 pazienti nel gruppo con strategia invasiva vs 129 nel gruppo con strategia conservativa (tasso di eventi stimato a 3 anni 36.4% vs 36.7%; HR aggiustato 1.01, IC95% 0.79-1.29, P = 0.95).

I risultati per l'*outcome* secondario erano simili (38.5% vs 39.7%; HR 1.01, IC95% 0.79-1.29).

Rispetto alla strategia conservativa, la strategia invasiva era associata a una maggiore incidenza di *ictus* (HR 3.76, IC95% 1.52-9.32, P = 0.004) e di morte o inizio della dialisi (HR 1.48, IC95% 1.04-2.11, P = 0.03).

In conclusione, nello stesso tipo di pazienti dello studio precedente, ma con anche insufficienza renale cronica grave, non sono state trovate evidenze che una strategia iniziale invasiva abbia ridotto il rischio di morte o infarto miocardico non fatale rispetto a una strategia iniziale conservativa.

- Bangalore S, et al, for the ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. N Engl J Med [2020, 382: 1608-18](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008018).

COMMENTO EDITORIALE

Questi studi hanno una serie di **caratteristiche positive** importanti:

- un numero maggiore di pazienti sottoposto a randomizzazione rispetto agli studi precedenti;
- un eccellente controllo di colesterolo LDL, pressione sistolica e emoglobina glicata (nei diabetici);
- nella maggior parte dei casi la presenza di ischemia moderata o grave era determinata con l'*imaging da stress*;
- nello studio ISCHEMIA, la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta ad angio-TC coronarica allo *screening* per confermare la presenza di ostruzione coronarica ed escludere la malattia della coronaria principale sinistra; i risultati degli studi di *imaging* sono stati confermati in cieco dai revisori;
- a differenza dei precedenti studi, la randomizzazione è stata condotta in questi studi prima dell'angio-TC coronarica, riducendo così la probabilità di *bias*.

Pazienti sottoposti ad angio-TC con le diverse strategie nei due studi				
	ISCHEMIA		ISCHEMIA-CKD	
	Strategia invasiva	Strategia conservativa	Strategia invasiva	Strategia conservativa
Angio TC coronarica (per un evento ischemico o controllo inadeguato dei sintomi)	96%	26%	85% (metà non è stato sottoposto a rivascolarizzazione, il più delle volte perché non avevano una malattia coronarica ostruttiva, nonostante stress test positivo)	32%

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Sono anche da notare alcuni **limiti**:

- nei due *trial*, la potenza statistica è stata ridotta, perché arruolamento e tassi di eventi aggregati sono stati inferiori al previsto, portando a cambiamenti nelle dimensioni pianificate del campione e nell'ISCHEMIA a modifica nell'*end-point* primario.

Per quanto riguarda la **mortalità**, nello studio ISCHEMIA, il tasso di morte per qualsiasi causa era piuttosto basso, di circa il 6.4% a 4 anni in entrambi i gruppi; nello studio ISCHEMIA-CKD era più alto, circa 27% a 3 anni, senza alcuna differenza tra i due gruppi. Non c'è stata alcuna differenza significativa tra le due strategie nel tasso di morte per cause CV, infarto del miocardio o ricovero in ospedale per angina instabile, scompenso cardiaco o rianimazione dell'arresto cardiaco (*end-point* primario nell'ISCHEMIA) o nel tasso di mortalità da qualsiasi causa o infarto del miocardio (*end-point* primario nello studio ISCHEMIA-CKD). La conclusione più semplice è che, per quanto riguarda gli *end-point* "hard", le due strategie sembrano essere state ugualmente efficaci nei due studi.

Per quanto riguarda i **sintomi anginosi**, nello studio ISCHEMIA i pazienti del gruppo strategia invasiva hanno riportato un numero sostanzialmente inferiore di sintomi rispetto a quelli del gruppo strategia conservativa, anche se la grandezza di questo beneficio dipendeva dalla frequenza dell'angina al basale (assente nel 35% dei casi); nello studio ISCHEMIA-CKD non ci sono stati benefici con la strategia invasiva.

Possibili ragioni per la mancata differenza degli *outcome hard* nell'ISCHEMIA sono il rischio relativamente basso di eventi clinici nei pazienti dello studio e il potenziale effetto di strategie che potrebbero aver escluso l'arruolamento dei pazienti più sintomatici nei paesi con una soglia bassa per rivascolarizzazione. A 4 anni, l'incidenza cumulativa della morte da cause CV o infarto del miocardio (basato sulla definizione primaria) era più alta nel gruppo di strategia conservativa rispetto a quello invasivo (13.9% vs 11.7%). È possibile che lo studio ISCHEMIA sia stato chiuso prima che si manifestasse una sostanziale differenza a favore della strategia invasiva. Dal momento che è improbabile tale studio possa essere ripetuto, sarebbe particolarmente importante estendere il *follow-up* nei pazienti che non sono stati persi al *follow-up*; eventi aggiuntivi potrebbero migliorare la nostra comprensione dell'effetto e accertare la durata del beneficio di una strategia invasiva sul controllo dell'angina. Sarebbe anche utile sviluppare un punteggio di rischio per i pazienti dello studio al fine di determinare i risultati secondo i vari livelli di rischio.

Anche se c'è qualche incertezza riguardo all'interpretazione dei risultati dello studio ISCHEMIA - dato che la differenza nei risultati tra le due strategie riguarda soprattutto i risultati per l'infarto miocardico e questi dipendono dalla definizione usata nell'analisi - la strategia invasiva non sembra comportare differenze clinicamente significative negli esiti durante 4 anni di *follow-up*. Questo evidenzia i benefici della farmaco-terapia contemporanea per la malattia coronarica. Pertanto, purché vi sia una stretta aderenza alla terapia medica basata sulle linee guida, **i pazienti con cardiopatia ischemica stabile con il profilo di quelli dello studio ISCHEMIA e con livelli di angina non inaccettabili possono essere trattati con un strategia iniziale conservativa**. Tuttavia, per alleviare i sintomi può essere adottata in qualsiasi momento una strategia invasiva, in grado di alleviare i sintomi anginosi in modo più efficace (specialmente nei pazienti con episodi frequenti).

Per i pazienti con coronaropatia stabile e malattia renale cronica avanzata, anche se il rischio di eventi clinici è tre volte più elevato rispetto a quelli senza nefropatia cronica, un'iniziale strategia invasiva non sembra ridurre gli eventi o alleviare i sintomi anginosi. Pertanto, i pazienti con cardiopatia ischemica stabile e malattia renale cronica possono di solito essere trattati con una strategia conservativa.

- Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. N Engl J Med [2020, 382: 1468-70](#).