

Studio internazionale comparativo sull'efficacia di un approccio solo medico o invasivo nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica: The ISCHEMIA Trial

Fonte: Hochman J.S. at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019

L'ISCHEMIA Trial è uno studio clinico randomizzato, a bracci paralleli, che ha coinvolto 320 centri ospedalieri di 37 diversi paesi, ed ha arruolato 5.179 pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile, frazione di eiezione conservata ed ischemia da moderata a severa, valutata con *stress imaging* o test da sforzo tradizionale. Complessivamente, oltre il 50% dei pazienti arruolati presentava ischemia inducibile severa al basale, il 33% di grado moderato, e il 12% lieve.

Tutti i pazienti arruolati sono stati randomizzati a una terapia che prevedeva la rivascolarizzazione coronarica invasiva di routine (n = 2.588) in aggiunta alla terapia medica ottimale, o alla sola terapia medica ottimale (n = 2.591). La randomizzazione è stata attuata prima di eseguire l'angiografia coronarica o coro-TC; quest'ultima è stata effettuata in circa due terzi dei pazienti al fine di escludere una malattia coronarica che coinvolgesse il tronco comune o una malattia ritenuta di gravità equivalente; o altre patologie gravi come la dissezione aortica. Nel gruppo assegnato a terapia invasiva di routine, i pazienti sono stati dapprima sottoposti ad angiografia coronarica e successivamente intervento coronarico percutaneo (PCI) o bypass coronarico (CABG), a seconda dei casi; mentre, nel gruppo designato per la sola terapia medica, i partecipanti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica solo nel caso di fallimento della terapia medica. I criteri di inclusione sono stati: età >20 anni, ischemia da moderata a severa ad uno stress test non invasivo (scintigrafia miocardica, ischemia $\geq 10\%$; eco-stress, ischemia in ≥ 3 segmenti miocardici; risonanza magnetica cardiaca, ischemia $\geq 12\%$ e/o ≥ 3 segmenti; test con *tapis roulant*, sottoslivellamento del tratto ST ≥ 1.5 mm in ≥ 2 derivazioni o sottoslivellamento del tratto ST di ≥ 2 mm in una sola derivazione a <7 MET con angina). I criteri di esclusione sono stati: stenosi $\geq 50\%$ del tronco comune alla TC, malattia renale cronica avanzata (con un filtrato glomerulare stimato <30 mL/min), infarto miocardico recente, frazione di eiezione ventricolare sinistra <35%, stenosi della coronaria sinistra >50%, angina instabile al basale, insufficienza cardiaca di classe New York Heart Association (NYHA) III-IV, pregressa PCI o CABG nell'ultimo anno. Durante l'intero periodo di follow-up, la coronarografia è stata eseguita nel 96% dei pazienti appartenenti al gruppo con strategia invasiva rispetto al 28% del gruppo in terapia medica. La rivascolarizzazione coronarica è stata eseguita nell'80% del gruppo invasivo rispetto al 23% del gruppo di terapia medica. La durata mediana del follow-up è stata di 3.3 anni; l'età media dei pazienti era di 64 anni, con una percentuale di pazienti di sesso femminile del 23% e diabetici del 41%. L'*outcome* primario di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, arresto cardiaco rianimato, ricovero per angina instabile o insufficienza cardiaca si è verificato nel 13.3% del gruppo con strategia invasiva di routine rispetto al 15.5% del gruppo di terapia medica (p = 0.34). La terapia

invasiva è stata associata a danno (~ 2% di aumento assoluto) entro i primi 6 mesi e beneficio entro 4 anni (~ 2% di riduzione assoluta). La morte per causa cardiovascolare o infarto del miocardio si è verificata nel 11.7% del gruppo invasivo di routine rispetto al 13.9% del gruppo in terapia medica ($p = 0.21$), il decesso per tutte le cause nel 6.4% del gruppo invasivo rispetto al 6.5% del gruppo in terapia medica ($p = 0.67$).

In conclusione, un approccio terapeutico invasivo di routine con PCI o CABG non si è dimostrato efficace nel ridurre i principali eventi cardiaci avversi rispetto alla terapia medica ottimale. Inoltre non c'è stato alcun beneficio per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause, quella cardiovascolare o per infarto miocardico. La terapia invasiva di routine è stata invece associata ad aumento degli infarti del miocardio peri-procedurali a 6 mesi e a riduzione dell'infarto del miocardio spontaneo a 4 anni. Questi risultati, però, non si sono verificati nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta, pazienti altamente sintomatici, stenosi principale della coronaria sinistra o frazione di eiezione ventricolare <35%. Pertanto, sebbene l'interpretazione generale dell'ISCHEMIA *trial* sia stata negativa, i risultati sono anche stati contrastanti, con prove sia di danno miocardico, ma anche di beneficio della rivascolarizzazione miocardica.

L'ISCHEMIA *trial* si proponeva dunque di rispondere alle domande lasciate in sospeso dal 2007 dallo studio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation); in questo studio, infatti, in pazienti con cardiopatia ischemica stabile, non era stato dimostrato alcun beneficio della rivascolarizzazione rispetto alla terapia medica. I detrattori del COURAGE avevano però osservato che lo studio aveva utilizzato *stent* obsoleti (per lo più *stent* metallici tradizionali) e non aveva davvero ottimizzato la terapia con i migliori farmaci al momento disponibili. Infine, i pazienti erano stati randomizzati solo dopo angiografia, potenzialmente influenzando i risultati; inoltre, considerando i numerosi *crossover* tra i due gruppi, alcuni temevano che il *trial* non avesse arruolato veramente i pazienti con l'ischemia più grave. Al momento, l'ISCHEMIA *trial* sembrerebbe aver superato tutti questi *bias*, ottenendo risultati che procedono però nella stessa direzione.