

## Rassegna bibliografica ragionata

### Lettura tra le righe dello studio COURAGE

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Tittle LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini J, Weintraub WS, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.

**PREMESSA.** Nei pazienti coronaropatici resta da definire se una strategia iniziale di trattamento con angioplastica coronarica (PCI) associata a terapia farmacologica e interventi sullo stile di vita (terapia medica ottimale) sia più efficace della sola terapia medica ottimale nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.

**METODI.** È stato condotto uno studio randomizzato che ha incluso 2287 pazienti con evidenza oggettiva di ischemia miocardica e malattia coronarica significativa, arruolati in 50 centri degli Stati Uniti e del Canada. Tra il 1999 e il 2004, 1149 pazienti sono stati sottoposti a PCI associata a terapia medica ottimale (gruppo PCI), mentre 1138 pazienti hanno ricevuto solo terapia medica ottimale (gruppo terapia medica). L'outcome primario era costituito da morte per tutte le cause e infarto miocardico non fatale durante un follow-up di 2.5-7.0 anni (mediana 4.6 anni).

**RISULTATI.** Si sono verificati 211 eventi primari nel gruppo PCI e 202 eventi nel gruppo terapia medica. L'incidenza cumulativa degli eventi primari a 4.6 anni è stata del 19.0% nel gruppo PCI e del 18.5% nel gruppo terapia medica (hazard ratio nel gruppo PCI 1.05; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.87-1.27;  $p = 0.62$ ). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'endpoint composito di morte, infarto miocardico e ictus (20.0 vs 19.5%, hazard ratio 1.05; IC 95% 0.87-1.27;  $p = 0.62$ ), ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta (12.4 vs 11.8%; hazard ratio 1.07; IC 95% 0.84-1.37;  $p = 0.56$ ) o infarto miocardico (13.2 vs 12.3%; hazard ratio 1.13; IC 95% 0.89-1.43;  $p = 0.33$ ).

**CONCLUSIONI.** Nei pazienti con malattia coronarica stabile, la PCI associata a terapia medica ottimale, quale strategia iniziale di trattamento, non si traduce in una riduzione del rischio di morte e infarto miocardico o di altri eventi cardiovascolari maggiori.

### Commento

L'immagine di una coronaria prima occlusa e poi perfettamente ricanalizzata è tanto gratificante per gli operatori quanto rassicurante per i pazienti. Viene spontaneo infatti pensare che la rimozione di un'ostruzione coronarica possa proteggere il paziente dal rischio di un infarto ed aumentare la sopravvivenza. Questo tipo di aspettative e la crescente facilità di esecuzione delle procedure, insieme alle fortissime pressioni dell'industria, hanno portato ad una crescita vertiginosa ed inarrestabile delle procedure di angioplastica in tutto il mondo<sup>1,2</sup>.

Purtroppo, questa crescita vertiginosa ha in qualche modo preceduto le evidenze scientifiche, specialmente in certi gruppi di pazienti. Infatti, mentre nelle sindromi coronariche acute ci sono prove convincenti sugli effetti benefici della rivascolarizzazione<sup>3-8</sup>, altrettanto non si può dire per i pazienti con sindromi coronariche stabili<sup>9-14</sup>, tanto che le linee guida continuano a dare indicazione di classe I solo nei pazienti con angina resistente alla terapia medica ed evidenza strumentale di ischemia.

In questo clima di grandi entusiasmi e scarse evidenze, la pubblicazione dello studio COURAGE ha avuto l'effetto del classico sasso nello stagno, scatenando dibattiti e polemiche.

Ma vediamo anzitutto cosa è stato il COURAGE e quali conclusioni ha raggiunto. Su una popolazione di oltre 3000 pazienti, ne sono stati selezionati 2287 che presentavano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione e questi sono stati randomizzati a terapia medica ottimale verso terapia medica ottimale più angioplastica. Sono tutti pazienti con ischemia documentata e coronaropatia significativa. Obiettivo dello studio era quello di verificare l'effetto dell'angioplastica su un endpoint composito comprendente morte, reinfarto non fatale, ictus e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta. Il risultato è stato che non si sono osservate dif-

ferenze significative tra i due gruppi. In altre parole, l'aggiunta dell'angioplastica ad una terapia medica ottimale non ha modificato la prognosi di questi pazienti. La conclusione degli autori è stata che, come strategia iniziale di trattamento, l'aggiunta dell'angioplastica ad una terapia medica ottimale non porta alcun beneficio rispetto alla sola terapia medica.

Come si poteva facilmente prevedere, la pubblicazione di queste conclusioni ha suscitato grande scalpore ed innescato accesi dibattiti tra cardiologi interventisti, che si sono sentiti messi in discussione e cardiologi clinici che vi hanno intravisto una possibilità di "rivincita". Ma in realtà non c'è molto di sorprendente nelle conclusioni del COURAGE, fin qui almeno. Infatti, le stesse conclusioni erano state raggiunte da altri studi e dalle ultime metanalisi. Per citarne solo una, che analizza 11 trial tra i più significativi (RITA-2, ACME-1, ACME-2, AVERT, Dakik, MASS, MASS-II, ALKK, Sievers, Hambrecht, Bech) per un totale di quasi 3000 pazienti, era già evidente che non ci sono differenze significative tra angioplastica e terapia medica riguardo a morte, infarto non fatale e ricorso al bypass<sup>15</sup>.

Quindi, lo scalpore suscitato dalla pubblicazione del COURAGE appare un po' sospetto se non strumentale. In fondo questo studio si limita a confermare che l'angioplastica non ha indicazioni prognostiche o, se si preferisce, che non esiste un'angioplastica "preventiva". Conclusione sicuramente in linea con tutti gli studi precedenti, ma evidentemente poco gradita da certi ambienti piuttosto "talebani" che hanno inondato le riviste con commenti ed editoriali tutti tesi a sminuire la portata del COURAGE ed a ridimensionarne l'impatto clinico. Tutto è stato criticato: dai criteri di inclusione a quelli di esclusione, dal livello di rischio dei pazienti ai risultati delle procedure di angioplastica, dal disegno dello studio alle percentuali di cross-over, fino ad affermare che comunque con un uso più liberale degli stent medicati le cose sarebbero andate diversamente. E tutte le critiche puntualmente controbattute dai sostenitori del trial.

Per esempio, è vero che gli stent medicati sono stati poco usati nel COURAGE perché sono stati approvati solo nei 6 mesi finali dello studio, ma affermare che un ricorso più ampio a questi stent avrebbe modificato le conclusioni dello studio in senso favorevole all'angioplastica è chiaramente una forzatura. Infatti, ben due metanalisi, per un totale di oltre 6000 pazienti, hanno escluso che gli stent medicati riducano l'incidenza di eventi maggiori rispetto a quelli metallici convenzionali<sup>16,17</sup>.

In realtà è la contrapposizione tra terapia medica e angioplastica che appare pretestuosa, soprattutto dopo il COURAGE. Infatti, questo trial non dice che l'angioplastica è inutile, dice semplicemente che è inutile rivascolarizzare sistematicamente tutti i pazienti con angina stabile perché gli stessi risultati possono essere ottenuti riservando l'angioplastica ai pazienti in cui la sintomatologia non è ben controllata dalla terapia me-

dica, che sono circa un terzo del totale. Semmai la sorpresa del COURAGE viene dai dati sulla sintomatologia nei pazienti. Analizzando la tabella 2 della pubblicazione originale, si rileva infatti che, ad 1 anno dalla procedura, solo il 66% dei pazienti è asintomatico. Evidentemente il 34% continua ad avere angina. Queste percentuali rimangono sostanzialmente invariate a 3 e a 5 anni. Il messaggio è quindi che un terzo circa dei pazienti con angina stabile, nonostante una terapia medica ottimale e un'angioplastica efficace, continua a presentare angina.

È questa l'osservazione chiave del COURAGE, osservazione che costringe ad affrontare due problemi, uno di ordine patogenetico ed uno di ordine terapeutico. Più precisamente:

- qual è la causa dell'angina nei pazienti che non hanno più la stenosi?
- con quali farmaci si cura l'angina nei pazienti che sono già in terapia "ottimale" e sono già stati sottoposti ad angioplastica?

Personalmente non mi sento di dare una risposta scientificamente valida a nessuna di queste due domande. Sono comunque domande ineludibili, sia per le dimensioni epidemiologiche sia per la rilevanza clinica del problema.

Sul versante terapeutico stanno comparando nuove molecole, che agiscono con meccanismi d'azione diversi dai classici farmaci emodinamici e che potrebbero contribuire alla soluzione del problema terapeutico. Penso in particolare a molecole come la trimetazidina, la ranolazina, l'ivabradina, ecc.

L'ivabradina, in particolare, è innovazione terapeutica, perché inibisce selettivamente i canali della corrente  $I_f$  delle cellule pacemaker del nodo seno-atriale, determinando una riduzione della frequenza cardiaca. La riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina è specifica ed esclusiva senza interferire con la contrattilità miocardica, la conduzione elettrica o il tono vasomotore<sup>18,19</sup>. Gli studi effettuati fino ad oggi su oltre 5000 pazienti dimostrano che questo farmaco è efficace nel trattamento della patologia anginosa riducendo sia i sintomi che i segni elettrocardiografici di ischemia cardiaca<sup>18-20</sup>. L'ivabradina è stata recentemente approvata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) per il trattamento dei pazienti con angina stabile che presentino controindicazioni o intolleranze ai betabloccanti e queste stesse indicazioni sono state recepite anche dalle nuove linee guida sull'angina stabile della Società Europea di Cardiologia<sup>21</sup>. Quindi, tutti i pazienti anginosi che non tollerano i betabloccanti oggi hanno una nuova opzione terapeutica su cui contare.

Sul versante patogenetico, il discorso è ancora più complesso. Intanto perché bisogna convincere anche i più tenaci che la stenosi non sempre è l'elemento determinante dell'angina e poi per la difficoltà oggettiva di individuare un meccanismo patogenetico specifico.

Comunque, una lettura serena ed obiettiva del COURAGE può offrire lo stimolo a nuovi studi ed a

nuovi trial volti a meglio comprendere i complessi meccanismi patogenetici dell'ischemia miocardica ed a meglio curare i nostri pazienti.

**Mario Marzilli, Silvia Affinito**

*U.O. Malattie Cardiovascolari I Universitaria  
Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare  
Università degli Studi di Pisa*

## Bibliografia

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
2. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
5. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
7. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
8. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908-17.
9. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
10. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
11. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
12. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.
13. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al, for the RITA-2 Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70.
14. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
15. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
16. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-9.
17. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97.
18. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
19. Fox K. Future perspectives of I<sub>f</sub> inhibition in various cardiac conditions. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7: H33-H36.
20. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
21. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.