

STUDIO STICH: TERAPIA MEDICA CONTRO BY-PASS. RISULTATI SORPRENDENTEMENTE SIMILI ANCHE NEI CASI PIÙ GRAVI

L.A. Menicanti

**IRCCS Policlinico San Donato,
San Donato Milanese, Milano.**

Lo studio STICH (Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure) rappresenta il più grande studio randomizzato chirurgico nella storia della medicina moderna, con una sponsorizzazione di oltre 45 milioni di dollari. Da questo studio si aspettavano risposte ad alcuni interrogativi e dubbi sul trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco su base ischemica; purtroppo queste risposte non vi sono state, per il momento, ed in qualche modo tale studio ha aumentato i dubbi piuttosto che ridurli.

L'acronimo di STICH è Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure, ma sfortunatamente, per problemi di basso numero di pazienti nella prima fase di arruolamento e quindi per la possibilità di perdere il finanziamento, i criteri di inclusione sono stati modificati e i sintomi di scompenso sono stati aboliti, come pure il cut off di volume tele-sistolico indicizzato, pari a 60 ml/mq. Il trial, quindi, ha completamente cambiato le sue caratteristiche diventando un trial che prevedeva come unico criterio di arruolamento una Frazione di Eiezione inferiore o uguale a 35% e coronarie che potessero essere by-passate.

Lo studio ha generato due ipotesi: *l'ipotesi 2* rappresenta il confronto tra pazienti operati di by-pass aorto coronarico e pazienti a cui oltre al by-pass era stato eseguito un intervento di rimodellamento del ventricolo sinistro. In questo braccio dello studio sono stati arruolati 1.000 pazienti: i risultati pubblicati due anni fa sul NEJM¹ non hanno evidenziato nessuna differenza nell'outcome delle due popolazioni, sollevando grossi dubbi sulla conduzione dello studio e soprattutto sulla selezione dei pazienti. Prova ne è che nelle ultime linee guida sulla rivascolarizzazione del miocardio proposte dalla Società Europea di Cardiologia, la ricostruzione del ventricolo sinistro dopo un infarto transmurale con dilatazione del ventricolo sinistro è considerata un'opzione terapeutica praticabile. L'analisi dei risultati è fortemente deficitaria, mancando ancora completamente uno studio sull'outcome in funzione del volume determinato dalla procedura chirurgica. Non sappiamo quindi se una corretta riduzione volumetrica post chirurgica impatti favorevolmente sulla sopravvivenza dei pazienti.

L'ipotesi 1 dello studio si prefiggeva di confrontare i risultati dei pazienti trattati solamente con terapia medica verso coloro che sono stati operati di by-pass aorto coronarico; questo braccio dello studio ha arruolato 1.212 pazienti. I risultati pubblicati sul NEJM² nell'aprile di quest'anno, producono ancora una volta un risultato neutro; la rivascolarizzazione chirurgica è equivalente alla terapia medica.

Questo risultato può sorprendere solo se lo si considera in astratto, senza legarlo al tipo di popolazione in studio. In effetti, la negatività era largamente attesa. La coorte di pazienti arruolati nell'ipotesi 1 è composta da pazienti senza o con poca angina; infatti il 77% presentava un'angina CCS 1-2.

I segni di scompenso erano scarsamente presenti, infatti il 65% presentava una NYHA classe I-II. Si tratta quindi di una popolazione molto selezionata, non rappresentativa delle popolazioni normalmente in oggetto di studio sia per scompenso che per segni ischemici.

Lo studio prevedeva un end point primario, cioè mortalità per ogni causa, e due end point secondari, cioè mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per ogni causa più ospedalizzazione per motivi cardiaci. I risultati ottenuti dimostrano una parità di risultato tra pazienti trattati con terapia medica e pazienti trattati con by-pass aorto-coronarico per l'end point primario, e una debole differenza a favore dei pazienti rivascolarizzati per l'end point combinato di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazioni per motivi cardiaci.

Questi risultati non sorprendono più di tanto perché concordano completamente con le linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica pubblicate dalla Società Europea di Cardiochirurgia nell'agosto del 2010. Nel capitolo dedicato alla rivascolarizzazione dei pazienti con frazione di eiezione bassa (<35%) e scarsa presenza di angina, la rivascolarizzazione, sia essa chirurgica o percutanea, è controindicata mentre la prima scelta terapeutica è quella medica.

Sempre nel documento delle Linee Guida vengono descritti differenti possibilità terapeutiche per questo tipo di pazienti, a seconda della presenza o meno di tessuto vitale.

Questo aspetto è di grande interesse anche perché, nello stesso numero del NEJM² che descriveva i risultati dello studio STICH, è stato pubblicato un sottostudio che prendeva in considerazione l'impatto della vitalità.

Nell'ambito della popolazione di pazienti randomizzati nell'ipotesi 1.601 pazienti sono stati sottoposti, al momento dell'arruolamento, ad uno studio di vitalità. Le metodiche utilizzate sono state la SPECT (Tomografia Computerizzata ad emissione di fotoni singoli), l'ecocardiografia con dobutamina, o entrambe. Quindi, i pazienti sono stati randomizzati a sola terapia medica (303) o a terapia medica e BPAC (298). Vi sono stati 178 decessi nel gruppo dei 487 pazienti con miocardio vitale e 58 decessi nel gruppo dei 114 pazienti con miocardio non vitale (37% vs 51%, rispettivamente), differenza statisticamente non significativa ($P=0.21$) dopo aggiustamento per le altre variabili di base. Inoltre, l'eventuale presenza di miocardio vitale non ha influenzato la mortalità in rapporto al trattamento ricevuto, terapia medica o BPAC ($P=0.53$).

In accordo con questo studio, il trattamento dei pazienti che abbiano una malattia coronarica (ad esclusione del tronco comune) suscettibile di rivascolarizzazione e con frazione di eiezione inferiore a 35%, in assenza o con scarsa angina, potrebbero essere lasciati in terapia medica, sia pur in presenza di tessuto vitale, poiché la rivascolarizzazione non migliora la prognosi.

Negli ultimi quindici anni, molti studi, sia retrospettivi che prospettici, e me-

analisi hanno consistentemente dimostrato un miglioramento della funzione cardiaca e della sopravvivenza in pazienti con miocardio ischemico ma vitale sottoposti a rivascolarizzazione^{3,4,5,6}. Al contrario, in assenza di vitalità non vi è beneficio, e il maggior rischio chirurgico in pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro dovrebbe essere evitato.

Tuttavia, già nel 1999, Samady e collaboratori avevano dimostrato che il beneficio in termini di sopravvivenza conferito dalla rivascolarizzazione miocardica ad una popolazione di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE < 0.30$) non era legato al miglioramento della frazione d'iezione, a prescindere dallo studio di vitalità, peraltro non eseguito sistematicamente nella popolazione oggetto di studio⁸. Gli autori, che comunque non sottovalutavano l'importanza dello studio della vitalità (piuttosto suggerivano cautela nell'applicazione di criteri di definizione della presenza di vitalità troppo rigidi, estrapolati da tecniche di imaging differenti e/o diversamente definita nella produzione letteraria di dimensioni bibliche), concludevano, come spesso accade per interpretare risultati incerti e difficilmente confrontabili, auspicando la necessità di disegnare uno studio randomizzato. Studio – lo STICH trial per l'appunto – che è giunto a proposito. Tuttavia, per poter interpretare i risultati di questo trial in generale e più specificatamente quelli del sottostudio in questione, è necessario ancora una volta fare un passo indietro.

Nel 1987 White e collaboratori avevano dimostrato che il volume telesistolico del ventricolo sinistro era fortemente predittivo di rischio di morte cardiaca, eliminando dal modello statistico sia la frazione d'iezione che il volume telediastolico⁹. Successivamente, diversi studi hanno dimostrato che, sia pur in presenza di miocardio vitale, un volume telesistolico $> 130\text{mL}$ (circa 70 mL/m^2), indice di importante rimodellamento ventricolare, non consentiva un adeguato recupero funzionale dopo intervento di BPAC^{9,10}.

Carluccio e collaboratori hanno successivamente dimostrato un miglioramento in termini di forma e dimensioni in pazienti con miocardio vitale; tuttavia in questa popolazione il volume telesistolico del ventricolo sinistro era relativamente piccolo (78 mL/m^2)¹³.

In considerazione di quanto sopra brevemente riportato, è logico ipotizzare che anche i risultati dell'ipotesi 1 dello STICH, come precedentemente evidenziato per l'ipotesi 2, sono inficiati da una serie considerevole di limitazioni metodologiche e concettuali. Questi risultati provengono da un'analisi post-hoc di un sottogruppo di pazienti che, in quanto tale, ha la valenza di un lavoro osservazionale le cui conclusioni non possono essere generalizzate. Inoltre, solo la metà dei pazienti randomizzati è stato sottoposto ad uno studio di vitalità, peraltro utilizzando due tecniche di imaging differenti in gruppi variamente "assortiti" (130 pazienti sono stati sottoposti ad un test alla dobutamina, 321 alla SPECT e 150 ad entrambi). E tecniche differenti forniscono anche informazioni differenti sulla vitalità, difficilmente confrontabili e dunque analizzabili. La possibilità della "scelta multipla" ha peraltro escluso la PET o la Risonanza Magnetica cardiaca. Inoltre, lo studio di vitalità, inizialmente obbligatorio per l'arruolamento dei pazienti nel trial, è stato lasciato a discrezione dell'investigatore in un successivo emendamento, la quale decisione, del tutto arbitraria, spiega peraltro le differenze nelle caratteristiche di base tra i pazienti sottoposti e non ad uno studio di vitalità, rendendo ulteriormente problematica l'interpretazione non "forzata" dei risultati, e poco verosimili le conclusioni. In altre parole, non è stato lo studio randomizzato atteso dal 1999!

Questa apparente identità di outcome potrebbe essere stata determinata, tra le altre variabili, dalla bassa incidenza di eventi avversi nel gruppo trattato con la sola terapia medica (circa il 7% vs il 15% precedentemente riportato in letteratura), a dimostrazione peraltro che, in questo trial, l'aderenza alle linee guida in fatto di raccomandazioni per la terapia medica è stata considerevolmente alta.

Tuttavia, se si prende in considerazione il volume ventricolare sinistro, i risultati di questo sottostudio posso essere letti in modo molto diverso.

In questo studio, i pazienti con miocardio vitale presentavano un volume telesistolico indicizzato pari a 86 ± 33 ml/m² mentre quelli senza miocardio vitale avevano un volume telesistolico indicizzato pari a 116 ± 50 ml/m² (92 ± 39 ml/m² nell'intera popolazione) (tab. I). Un volume più grande, espressione di un più esteso processo di rimodellamento, implica un outcome avverso, per cui il risultato ottenuto non stupisce. Trattandosi peraltro di ventricoli molto dilatati, è lecito ipotizzare che la sola rivascolarizzazione non abbia indotto nella maggioranza dei casi una cospicua riduzione del volume, che di per sé potrebbe aver vanificato il beneficio aggiunto della rivascolarizzazione.

Inoltre, il criterio di arruolamento è stato lasciato in gran parte al senso clinico degli operatori, tale da garantire un equilibrio tra benefici e rischio della procedura. Per il fatto quindi che la soglia di equivoce può essere molto differente tra un individuo ed un altro, sono stati arruolati pazienti con caratteristiche molto differenti.

Il fatto che non vi sia un registro dei pazienti che per differenti concause non sono rientrati nello studio, pur essendo comunque eleggibili, non contribuisce a creare chiarezza sui risultati. Importante è sottolineare che il numero dei pazienti randomizzati è pari solo al 20% della popolazione eleggibile.

In conclusione, è ragionevole auspicare che: a) i risultati di questo studio vengano interpretati con cautela, per evitare che venga eccessivamente ridimensionato il ruolo della vitalità miocardica sulla base di risultati considerevolmente inficiati da un eccesso di bias metodologici; b) la vitalità miocardica non rimanga

Tabella I - Adattata da Bonow et al, N Engl J Med 2011; 364:1617-25.

| Characteristic | All patients (N=601) | Patients with Myocardial Viability (N=487) | | | Patients without Myocardial Viability (N=114) | | |
|---|-------------------------|--|-----------------|---------|---|----------------|---------|
| | | Medical Therapy (N=243) | CABG (N=244) | P Value | Medical Therapy (N=60) | CABG (N=54) | P Value |
| Left ventricular ejection fraction - % | 26.7±8.6 | 28.1±8.4 | 27.0±8.2 | 0.30 | 22.6±8.5 | 23.3±9.1 | 0.50 |
| Lef ventricular end-diastolic volume index - ml/m ² of body surface area | 122.8±41.9 | 117.8±37.9 | 116±35.1 | 0.63 | 152.3±51.3 | 140.0±53.8 | 0.16 |
| Lef ventricular end-systolic volume index - ml/m ² of body surface area | 91.7±38.9 | 85.8±34.3 | 86.0±32.1 | 0.97 | 120.8±49.6 | 111.2±50.8 | 0.25 |

comunque l'unico criterio di indicazione terapeutica nell'ambito del processo decisionale clinico in questa popolazione di pazienti, in cui verosimilmente la presenza e/o assenza di vitalità non sono predittori unici di sopravvivenza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jones RH, Velasquez EJ, Michler RE et al. Coronary by-pass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360:1705-17
- 2) Velasquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2001; 364:1607-16
- 3) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eu Heart J* 2010; 31:2501-55
- 4) Bonow RO, Maurer G, Lee KL et al. STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1617-25
- 5) Meluzín J, Cerný J, Frélich M et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Investigators of this Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:912-920
- 6) Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:997-1004
- 7) Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1151-58
- 8) Bourque JM, Hasselblad V, Velazquez EJ et al. Revascularization in patients with coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and viability: a meta-analysis. *Am Heart J* 2003; 146:621-627
- 9) Samady H, Eleftheriades JA, Abbott BG et al. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation* 1999; 100:1298-304
- 10) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44-51
- 11) Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E et al. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis. *Circulation* 2004; 110(11 Suppl 1):II18-22
- 12) Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 12:385-390
- 13) Carluccio E, Biagioli P, Alunni G et al. Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization: evidence that dyssynergy might directly induce cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:969