

LA PROVOCAZIONE DELLO STUDIO ORBITA: L'ANGIOPLASTICA NON SERVE

L. Bolognese

**Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico
Azienda Ospedaliera Usl sud-est Toscana, Arezzo.**

Abstract

Il trattamento della malattia coronarica stabile (SCAD) ha come obiettivo il miglioramento della prognosi e della qualità della vita dei pazienti. Le Linee Guida internazionali supportano l'indicazione alla rivascolarizzazione in pazienti sintomatici refrattari al trattamento medico ottimale. Precedenti studi hanno dimostrato, infatti, l'efficacia dell'angioplastica coronarica nel ridurre l'angina e migliorare la capacità funzionale di questi pazienti. Lo studio ORBITA, recentemente pubblicato, mette in discussione questo paradigma dimostrando l'assenza di beneficio dell'angioplastica in termini di tolleranza allo sforzo rispetto al placebo in una popolazione di pazienti con malattia coronarica monovasale. In quest'articolo sono discussi gli aspetti metodologici, le limitazioni e l'applicabilità clinica dei risultati dello studio.

Le indicazioni alla rivascolarizzazione per i pazienti con malattia coronarica stabile (SCAD) sono tradizionalmente rappresentate dalla persistenza di sintomi nonostante trattamento medico ottimale e dal miglioramento della prognosi¹. In realtà, nonostante l'angioplastica coronarica sia utilizzata da oltre 40 anni nei pazienti con SCAD, non è mai stata dimostrata con chiarezza una sua superiorità rispetto al trattamento medico nel ridurre la mortalità e l'incidenza di infarto miocardico. Alla base dei risultati discordanti ottenuti in numerosi studi e metanalisi, vi sono problemi relativi sia alla validità esterna di questi studi (mediamente solo il 3% dei pazienti valutati per l'arruolamento sono poi stati considerati eleggibili, popolazioni eterogenee) che interna (40% di cross-over all'angioplastica nel follow-up, mancata dimostrazione di ischemia miocardica, esclusione dei pazienti ad alto rischio). Inoltre, in molti studi non sono state utilizzate le tecniche di rivascolarizzazione più moderne. Una

network metanalisi di 100 studi comprendente 93.553 pazienti e 262.090 pazienti/anno di follow-up ha documentato un miglioramento della sopravvivenza utilizzando l'angioplastica con gli stent a rilascio di farmaco di ultima generazione (everolimus: rate ratio 0.75, 95% CI 0.59-0.96; zotarolimus: rate ratio 0.65, 95% CI 0.42-1.00) rispetto al solo trattamento medico². Tuttavia, se gli effetti dell'angioplastica sulla mortalità e incidenza di infarto miocardico sono discutibili, numerosi studi hanno chiaramente dimostrato la sua superiorità nel ridurre l'angina, l'uso di farmaci antianginosi e nel migliorare le capacità funzionali e la qualità di vita rispetto al trattamento medico^{3,4}. D'altra parte, questi endpoint sono piuttosto soggettivi e suscettibili all'effetto placebo e nocebo. Inoltre, l'effetto placebo sembra essere particolarmente rilevante per i trattamenti invasivi rispetto a quelli non invasivi⁵. Sebbene queste implicazioni fossero ben note alla comunità scientifica, solo dopo ben 40 anni dall'introduzione dell'angioplastica coronarica viene eseguito per la prima volta al mondo uno studio controllato con placebo sugli effetti dell'angioplastica sulla riduzione della sintomatologia anginosa⁶.

Lo studio ORBITA

Lo studio ha confrontato con placebo l'angioplastica con impianto di stent a rilascio di farmaco in associazione ad un trattamento medico ottimale. Pazienti eleggibili all'arruolamento avevano un'età compresa fra 18 e 85 anni, presentavano angina o sintomi equivalenti e una malattia aterosclerotica di un vaso coronarico con stenosi di almeno il 70%, considerata suscettibile di trattamento con angioplastica. In tutti i pazienti veniva misurata la riserva di flusso (FFR). Il braccio placebo era rappresentato da una "procedura simulata". Infatti, non soltanto pazienti, medici referenti e l'intero staff presente alla procedura non erano a conoscenza del braccio di trattamento cui era allocato il paziente ma, inoltre, nei pazienti arruolati al braccio placebo veniva simulata la procedura con intubazione della coronaria con un catetere guida e ingaggio della lesione con filo guida per la valutazione funzionale. I pazienti erano sedati e indossavano delle cuffie per garantire l'accecamento dello studio. Dei 368 pazienti valutati per l'eleggibilità, 230 furono arruolati e avviati ad una fase di ottimizzazione del trattamento medico della durata di 6 settimane. Alla fine di tale periodo i pazienti assumevano mediamente 3 farmaci antianginosi; 30 pazienti ritirarono il consenso allo studio per cui 200 (195 in classe canadese II o III) furono effettivamente arruolati. L'endpoint primario era rappresentato dal tempo di esercizio. Vi erano numerosi endpoint secondari: variazioni dell'uptake di ossigeno al test cardiopolmonare, tempo di comparsa del sottoslivellamento di ST di almeno 1 mm, severità dell'angina valutata mediante questionario (Seattle Angina Questionnaire), qualità della vita (EQ-5D-SL), Duke treadmill score e variazioni del wall motion score all'ecostress con dobutamina. Nessuna differenza significativa fu osservata per l'endpoint primario, così come per quelli secondari, fatta eccezione per il wall motion score al picco dell'eco dobutamina, che risultò favorevolmente influenzato dall'angioplastica.

La pubblicazione dello studio ORBITA ha generato reazioni, anche violente, soprattutto da parte degli opinion leader, che hanno superato ogni prevedibile attesa. Solo sui social sono rapidamente comparsi migliaia di Tweets

che superano di gran lunga il numero dei pazienti arruolati nel trial. Per i detrattori dell'angioplastica coronarica lo studio è stato considerato l'ultima parola per negarne qualsiasi ruolo in un ampio spettro di pazienti con SCAD; per i sostenitori dell'angioplastica lo studio è stato sommariamente sottovalutato. Al di là delle polemiche e della radicalizzazione del dibattito, è necessario rilevare l'eccezionale lavoro svolto dagli investigatori: l'ipotesi dello studio e gli endpoint erano appropriati, la procedura di simulazione è stata rigorosamente eseguita, lo studio è stato indipendente dall'industria e la diffusione dei risultati è avvenuta in modo trasparente. Tuttavia, come per qualunque trial, anche questo studio solleva importanti quesiti riguardo la metodologia e le implicazioni pratiche dei risultati conseguiti, che cercheremo di sintetizzare in modo equilibrato.

Validità interna dello studio ORBITA

- Bias di selezione. I drop-out sono risultati rari nel braccio angioplastica (1/104), ma più frequenti nel braccio placebo (8/95). Inoltre, 4 pazienti del gruppo placebo furono sottoposti ad angioplastica a causa di dissezione del vaso dopo il passaggio del filo guida e 4 sono stati esclusi dal follow-up (2 per dolore toracico a riposo, 1 per esacerbazione di una broncopneumopatia cronica ostruttiva e 2 per sintomatologia dolorosa agli arti inferiori), tutti e 4 con una performance sotto sforzo verosimilmente peggiore della media. Non si può escludere quindi un potenziale bias di selezione dello studio.
- La potenza dello studio nel rilevare una differenza nell'endpoint primario fra i 2 gruppi è più bassa di quella prevista. Infatti, quando si confrontano valori medi di variabili continue come il tempo di esercizio, la deviazione standard dei valori è una variabile fondamentale nel determinare la dimensione del campione. Nello studio, la deviazione standard osservata è risultata significativamente più elevata di quella assunta (95 sec vs 75 sec). La dimensione del campione necessaria per soddisfare le assunzioni originali dello studio con una potenza del 90% sarebbe dovuta essere di 424 pazienti, più del doppio di quella utilizzata⁷.
- Nonostante la randomizzazione, il tempo di esercizio medio risultava 38 sec più elevato nel braccio placebo rispetto al braccio angioplastica. Inoltre, la non significatività dell'endpoint primario fra i 2 gruppi è da ricondurre sostanzialmente ad un successivo aumento del tempo di esercizio nel gruppo placebo. Dal punto di vista statistico, questo fenomeno (incremento di una variabile in test ripetuti con valori basali non bilanciati fra 2 gruppi) è noto come "regressione della media" e, se non riconosciuto, condiziona frequentemente l'interpretazione dei risultati dei trial clinici. In una successiva analisi aggiustata per le differenze in condizioni basali, la variazione del tempo di esercizio è risultata di 20.7 sec maggiore nel gruppo angioplastica, suggerendo che il trial sarebbe potuto risultare positivo con un'adeguata dimensione del campione⁸.

Validità esterna dello studio ORBITA

- Considerando che nello studio sono stati coinvolti 5 centri in Gran Bretagna

e presumendo (stima conservativa) un volume di procedure di circa 1.200 per centro, nel periodo di arruolamento (dal 6 gennaio 2014 all'11 agosto 2017) dovrebbero essere stati trattati 21.532 pazienti. Se ne desume che solo l'1.7% (368) dei pazienti è stato inizialmente valutato per l'eleggibilità e solo 230 effettivamente arruolati (1%). Successivamente, 30 pazienti venivano esclusi, per cui solo 200 (0.9%) effettivamente randomizzati.

- L'ottimizzazione del trattamento medico ed il livello costante di interazione con il medico referente rendono complesso il trasferimento dei risultati al mondo reale sia in termini di aderenza al trattamento che in termini di accettabilità da parte del paziente. Infatti, al termine dello studio, l'85% dei pazienti del braccio placebo ha eseguito l'angioplastica. Inoltre, alla fine del periodo di run-in, una proporzione rilevante di pazienti era asintomatica (il 23% dei pazienti del braccio angioplastica e il 25% del braccio placebo erano in classe canadese 0 o I).
- Circa un terzo dei pazienti con un FFR maggiore di 0.80 (il limite usuale per considerare una lesione come funzionalmente non significativa) furono randomizzati all'angioplastica. Includendo pazienti con FFR >0.80, i risultati appaiono sbilanciati a favore del gruppo placebo, diluendo i benefici dell'angioplastica.

Le implicazioni pratiche dello studio

Quali sono gli insegnamenti che possiamo trarre dallo studio ORBITA? Innanzitutto ci ricorda e riafferma con forza che i pazienti che non hanno un'indicazione appropriata all'angioplastica (persistenza di sintomi nonostante un trattamento medico ottimale) non dovrebbero essere sottoposti alla procedura per il controllo dei sintomi. Non fornisce, invece, alcuna informazione sulla questione se l'angioplastica è indicata nei pazienti con SCAD indipendentemente dal controllo dei sintomi. A tale riguardo, sono necessari studi randomizzati di grandi dimensioni come lo studio ISCHEMIA, che ha da poco terminato l'arruolamento⁹. Si è molto discusso se lo studio ORBITA dovesse indurre un cambiamento delle raccomandazioni delle Linee Guida sulle indicazioni dell'angioplastica coronarica nei pazienti con SCAD. Considerando che i pazienti inclusi avevano una malattia ateromastica monovasale, la ridotta durata del follow-up (6 settimane) e la ridotta potenza statistica dello studio, l'impatto sulla pratica clinica e sulle Linee Guida non appare significativo. In effetti, le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia sulla Rivascularizzazione Miocardica, appena pubblicate, non tengono conto espressamente dei risultati dello studio che, pertanto, non hanno condizionato le raccomandazioni finali¹⁰. Certamente questo studio rappresenta per la comunità cardiologica uno stimolo a riflettere sull'appropriatezza delle indicazioni e sulla necessità di ponderare e condividere con il paziente i rischi e i benefici della procedura. Una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia e un'adeguata interpretazione dell'evidenza scientifica disponibile rappresentano elementi fondamentali in questo processo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Montalescot G et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery. *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003
- 2) *Windecker S et al.* Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348:g3859
- 3) *Pursnani S et al.* Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:476-90
- 4) *Fearon WF et al.* Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2018; 137:480-487
- 5) *Kaptchuck TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB.* Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol* 2000; 53:876-792
- 6) *Al-Lamee R et al.* Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:31-40
- 7) *Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Lüscher TF.* ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J* 2018 Mar 14; 39:963-965
- 8) *Al-Lamee R et al.* *Circulation*. 2018 May 22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033801. [Epub ahead of print]
- 9) *Maron DJ et al.* International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J* 2018; 201:124-135
- 10) *Neumann FJ et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2018 August 25