

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Scuola di Specializzazione in Cardiologia

Direttore Prof. Alberto Balbarini

**CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA:  
I CLINICAL TRIALS CHE METTONO A  
CONFRONTO PCI VS TERAPIA MEDICA  
RISPONDONO ALLA GIUSTA  
DOMANDA?**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Alberto Balbarini

Tesi di specializzazione di

*Doralisa Morrone*

**Anno Accademico 2011 – 2012**





## INDICE

1.	ABSTRACT.....	pag 5
2.	INTRODUZIONE.....	pag.8
3.	MATERIALI E METODI.....	pag.12
4.	RISULTATI.....	pag.14
5.	DISCUSSIONE.....	pag.23
6.	CONCLUSIONI.....	pag.28
7.	BIBLIOGRAFIA.....	pag.39

## ABSTRACT

**Background:** In clinical trials of revascularization the terms "coronary artery disease" and "ischemic heart disease" are sometimes used interchangeably. This can create confusion concerning inclusion and exclusion criteria, which may in turn lead to uncertain results.

**Objective:** Our purpose is to investigate whether the study populations in clinical trial which compared percutaneous coronary revascularization to medical therapy for stable ischemic heart disease specifically concerns patients with demonstrable ischemia and how many patients are included in the trial with the only evidence of coronary atherosclerosis and without ischemia.

**Methods:** Individual trial data (number of patients screened, number of patients enrolled, number of patients with positive stress test or

without stress test) were obtained from ACME I, ACME II, RITA I, RITA II, MASS I, MASS II, AVERT, ACIP and COURAGE. Published data were used to calculate the number of patients included in the trial with negative stress test but significant coronary artery stenosis and the number of patients excluded from the trials with positive stress test or angina (but without significant coronary artery stenosis at the time of angiography).

Results: A total of 195,213 patients were screened between 1998 to 2011. Overall about 30% of patients were excluded if they did not meet the angiographic criteria, even if ischemia was present to the stress test or angina, and almost 20% of patients per trial are included without demonstrable ischemia.

**Conclusion:** Clinical trials have contributed to the confusion between coronary artery disease and ischemic heart disease. This may limit the

ability to interpret the results and apply them in practice.

## INTRODUZIONE

Piu' di 30 anni sono passati da quando Gruntzig ha introdotto la rivascolarizzazione percutanea coronarica (PCI) come modalita' aggiuntiva alla terapia medica e chirurgica per i pazienti con malattia aterosclerotica coronarica.

Mentre molti studi hanno stabilito il beneficio della PCI nelle sindromi coronariche acute (ACS), con un chiaro beneficio nell'outcome di questi pazienti (1, 2), il beneficio della PCI nella cardiopatia ischemica cronica (SHID) e' chiaro. Dal 1990 numerosi trial clinici randomizzati hanno messo a confronto gli outcome di PCI e terapia medica.

La maggior parte di questi trial clinici non hanno evidenziato una sostanziale differenza nei primary outcome (morte e reinfarto) fra i due approcci. Le ragioni di cio' non sono ancora chiare; e' sicuramente possibile che non ci sia una reale differenza fra le due strategie, ma un

altra possibilità è che la selezione dei pazienti non sia appropriata. Stabilire la giusta popolazione è un processo definito dalla attenta selezione dei criteri di inclusione e di esclusione. Pertanto inappropriati criteri di selezione o la loro applicazione (i.e. violazione del protocollo) potrebbe portare ad includere pazienti che non riflettono la nostra popolazione di interesse, con risultati che non sono generalizzabili alla popolazione di interesse. I pazienti che mostrano aterosclerosi coronarica senza ischemia non sono la popolazione appropriata a risolvere il problema della rivascolarizzazione in pazienti con ischemia. Poiché i termini malattia aterosclerotica e cardiopatia ischemica sono a volte utilizzati indifferentemente questo può creare confusione nei criteri di inclusione e di esclusione dei trial clinici e portare a risultati incerti ed arruolare la popolazione sbagliata.

Per tale motivo il fine di questo studio è investigare se questa confusione Le domande a cui ci proponiamo di rispondere sono: Quanti pazienti sono inclusi con malattie aterosclerotica coronarica, ma senza ischemia? I clinical trial rappresentano la popolazione che potrebbe trarre beneficio sia dalla terapia medica che dalla rivascolarizzazione? Quanto generalizzabili sono i risultati dei trial clinici? Per raggiungere il nostro scopo we assessed se i trial clinici aderiscono strettamente ai criteri di inclusione e di esclusione precedentemente pubblicati e abbiamo calcolato il numero totale dei pazienti inclusi nei trial clinici con la sola evidenza di aterosclerosi coronarica e senza ischemia dimostrabile ed il numero dei pazienti esclusi dai trials con ischemia al test provocativo, ma senza aterosclerosi coronarica significativa.



## **METODI**

Una ricerca in letteratura e' stata condotta dal 1980 al 2011 su MEDLINE usando I seguenti termini: "coronary artery disease", "invasive strategy", "conservative strategy" limitando la ricerca ai clinical trials. Nove Clinical Trials corrispondevan ai criteri di ricerca inseriti (ACME I, ACME II, RITA I, RITA II, MASS I, MASS II, AVERT, ACIP and COURAGE). Questi Trial erano trial di confront fra rivascolarizzazione (PCI and CABG) e terapia medica in pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile; I trial con sindrome coroanrica acuta (ACS) sono stati esclusi dall'analisi. Per ogni trial sono stati identificati I criteri di inclusione, I criteri di esclusione e dati come: numero di pazienti screenati, numero di pazienti arruolati, numero di pazienti esclusi dai trial con test da sforzo positivo o con sintomi anginosi. I dati pubblicati sono stati usati per ottenere il

numero dei pazienti inclusi nei trial con evidenza di aterosclerosi coronarica, ma senza evidenza di ischemia ed il numero dei pazienti esclusi dai trial con evidenza di ischemia ma senza stenosi coronariche significative. Questi dati sono stati utilizzati per valutare quanti pazienti arruolati nei trial seguono in effetti i criteri di inclusione e di esclusione. Alcuni dati sono stati difficili da ottenere poiché essi non erano chiaramente deducibili dal manoscritto pertanto sono stati decifrati dai grafici pubblicati e dalle tabelle. Il test del Chi Quadro è stato utilizzato per valutare se la percentuale osservata dei pazienti con aterosclerosi coronarica e senza angina o test di ischemia positivo era uguale fra gli studi. Ogni trial è stato analizzato ed i dati estratti per tale proposito.



## RESULTS

I nostri risultati mostrano che più di 195,213 pazienti sono stati screenati fra il 1998 ed il 2011 e solo il 3.2% è stato incluso. Fra i soggetti inclusi circa il 26% non aveva un test provocativo positivo precedente all'angiografia o sintomi anginosi.

Il primo trial identificato è stato l'ACME I (3) I criteri di inclusion erano: angina stabile, test da sforzo positivo ed evidenza di stenosi coronarica > 70% all'angiografia. 9,573 sono stati screenati con 9190 (96%) esclusi. Fra i pazienti esclusi 1381 (28%) sono stati esclusi per lesioni angiografiche < al 70% di diametro ma tra questi solo 62 sono stati esclusi per test da sforzo negativo (1.4%) (il test da sforzo positivo era d'obbligo) cioè significa che circa 1319 pazienti ( $1,381-62=1,319$ ) sono stati esclusi dal trial con evidenza di ischemia. Il totale dei pazienti randomizzati fu 212: 107 a terapia

medica e 105 a PTCA. Durante il treadmill test a 16 minuti di esercizio circa 32 (15%) pazienti: 20% (21 pazienti) nel braccio della terapia medica e circa il 10% (10 pazienti) nel braccio della PTCA non sviluppavano angina (caratteristica richiesta per l'arruolamento).

Nell' ACME II (4) il test da sforzo positive non era piu' un criterio di inclusion; angina o MI nei tre mesi precedenti (test da sforzo positive solo se questi erano assenti); e selettivi criteri angiografici (circa il 70% di stenosi). Nel trial 9,398 patients sono stati screenati e 9,070 patients esclusi. Leggendo il trial pubblicato si nota una frase: Dagli autori "Although our study was primarily intended to address patients with single-vessel disease, patients with double-vessel disease were prospectively recruited as long as patients with single-vessel disease were being entered" sembra infatti che la popolazione sia stata

screenata nello stesso momento per l'ACME I e II (quindi con gli stessi criteri di inclusione) e divisa per vasi solo dopo. Pertanto anche in questa popolazione 1381 (28%) di pazienti sono stati esclusi per lesioni inferiori al 70% di diametro e 1319 pazienti sono stati esclusi nonostante l'evidenza di ischemia. 7% della popolazione totale era libera da angina a riposo (circa 23 pazienti) e durante il test da sforzo circa 24% di tutta la popolazione non ha sviluppato modificazioni del tratto ST-T ed il 23% non ha sviluppato angina (3, 4).

Nel Randomized Intervention Treatment of Angina Trial (RITA II) 1,011 pazienti furono arruolati. 69 (7%) della popolazione totale non aveva angina e 77 pazienti (8%) erano grado I (5). Tutti i pazienti eleggibili avevano una stenosi significativa in almeno una delle arterie epicardiche che apparivano tecnicamente rivascularizzabili venivano arruolati balloon

dilation). 90.000 pazienti sono stati screenati ed 88.982 sono stati esclusi (98.86%), 1018 sono stati randomizzati (1.13%). 200 pazienti non avevano angina (20%) ed in più 64 pazienti non avevano uno stress test precedente. (6).

Nel The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS) 214 pazienti sono stati arruolati e 35 pazienti (16%) non avevano test da sforzo positivo (7).

Nell' AVERT trial 341 patients sono stati arruolati e randomizzati ad alta dose di atorvastatina più la terapia standard (n=164) o all'angioplastica più la terapia standard includendo la terapia antilipidica (n=177). Circa il 30% della popolazione non aveva angina. Non sappiamo circa l'ischemia inducibile perché il test da sforzo non era richiesto.

Nel MASS II (The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study) 20,769 pazienti avevano una presunta diagnosi clinica di

cardiopatia ischemica cronica e coloro che andavano ad esame angiografico venivano screenati ed I pazienti con una stenosi maggiore del 70% e ischemia ad un precedente stress test furono arruolati. 18,692 (90%) pazienti rifiutarono di partecipare o rifiutavano uno specifico trattamento e circa 1466 pazienti non incontravano I criteri angiografici. 611 patients (2.9%) furono arruolati nel trial e tra questi 118.52 patients (19.39%) nella popolazione inclusa non avevano angina. I pazienti inclusi furono randomizzati ai tre bracci. Fra I vari bracci circa l 20% dei pazienti in ogni gruppo non aveva evidenza di angina; 400 pazienti (65%) furono arruolati nel trial senza un precedente test da sforzo positive. (criterio di inclusione). (8).

Nell' ACIP trial (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) I criteri di inclusion erano: Malattia aterosclerotica coronarica documentata

angiograficamente ( $> 50\%$  diameter stenosis); un episodio di ischemia asintomatica all'elettrocardiogramma dinamico secondo Holter o evidenza di ischemia al treadmill exercise test. In questo studio 1959 pazienti sono stati screenati e 1341 sono stati esclusi. Fra I pazienti inclusi circa 232 patients (41%) non avevano angina. Tra I pazienti esclusi 982 had asymptomatic ischemia and so about 359 were symptomatic, but did not met the angiographic criteria to be included in the trial (9, 10) .

Nel COURAGE trial 35,539 pazienti sono stati screenati e 2,287 furono randomizzati . Per essere arruolati I pazienti dovevano avere uno ei due criteri di inclusione: 1) stenosi  $\geq 70\%$  in  $\geq 1$  coronaria epicardica con evidenza di ischemia o  $\geq 1$  stenosi coronarica  $\geq 80\%$  ed angina senza un test provocative positive precedente. Tra I pazienti esclusi circa 3,961 non corrispondevano ai criteri angiografici, ma

avevano evidenza di ischemia. I pazienti sottoposti a stress test furono 1949 e 338 pazienti non avevano un precedente stress test. Fra questi pazienti 119 erano in Canadian Cardiovascular Society angina class III e 219 pazienti erano apparentemente inclusi nel trial in Class I o 0 senza un test provocative positive. (11).

La percentuale dei pazienti con aterosclerosi coronarica inclusa nei trials senza ischemia o angina sono differenti fra gli studi. (fig 1).



## **DISCUSSIONE:**

L'importanza di questo studio è stata l'evidenziare che i trial clinici che confrontano terapia medica con PCI c'è una buona parte di pazienti che vengono inclusi nei trial senza evidenza di ischemia. In più in questi trial la dimostrazione angiografica della stenosi sembra più importante della presenza di ischemia. Il risultato di tale discriminazione è che la popolazione inclusa nel trial non riflette la popolazione ischemica ed in particolare non riflette quella popolazione che potrebbe trarre beneficio dalla rivascolarizzazione per via percutanea. In più una considerevole percentuale di pazienti sono inclusi con stenosi coronarica, ma senza evidenza di ischemia. I risultati derivati dai trial clinici dovrebbero essere il punto chiave per l'evidence-based medicine, ma spesso i trial clinici hanno criteri di inclusione altamente selettivi pertanto si associano ad una

validita' interna elevata, ma ad una bassa generalizzabilita'. Comunque ci sono anche volte in cui I trial clinici utilizzano criteri meno rigidi (ex. Malattia coronarica documentata) a discapito della validita' interna (12). Questo e' il caso dei trial clinici che confrontano terapia medica a PCI dove I trials non riflettono uniformemente e consistentemente la popolazione ischemica, ma piuttosto una popolazione con livelli di ischemia variabile. Il test da sforzo positive o I sintomi dovrebbero essere un requisite per essere arruolati nei trial, ma la maggior parte dei trial seguono criteri angiografici piu' che l'ischemia o la sintomaticita'. (AVERT, RITAII and part of the population included in the COURAGE trial)

Per capire meglio quale e' il mondo dei trial clinici possiamo ricordare dall'algebra il diagramma di Venn nel quale I nostril mondi sono (fig 2). La A rappresenta la popolazione

aterosclerotica e la I rappresenta la popolazione ischemica; la popolazione che potrebbe avere beneficio dalla rivascolarizzazione invasive e' ovviamente l'intersezione fra I due mondi, pazienti con placca aterosclerotica, ma anche ischemia inducibile. Sfortunatamente I trial clinici non hanno incluso solo I pazienti derivanti da quella intersezione, ma anche coloro che sono aterosclerotici, ma non ischemici. Unfortunately the clinical trials have not consistently included only patients from the intersection I+A, but also included patients in section A (atherosclerotic but not ischemic) (13, 14).

Questa poco Chiara inclusion dei pazienti deriva dall'uso della angiografia come gold standard. Sfortunatamente l'angiografia non puo' considerare l'intero processo ischemico inclusa la risposta fisiologica dell'endotelio sotto stress (15), infatti un test da sforzo positive dovuto

vsocostrizione puo' essere presente in assenza di una stenosi significativa. (16) Dati I fattori che giocano un ruolo chiave nello sviluppo dell'ischemia la sua documentazione dovrebbe essere d'obbligo nei criteri di icnlusione dei trial sulla cardiopatia ischemica cronica.

## **LIMITAZIONI**

Una delle maggiori limitazione di questo studio e' la mancanza di alcuni dati poiche' mancanti nel trial pubblicato (I dati mancanti sono rappresentati da spazi bianchi nella tabella 1)

## CONCLUSIONI

L guida comune di ogni trial clinico sulla cardiopatia ischemica dal 1998 fino al 2012 e' stato la malattia arteriosa coronarica. Se consideriamo solo i trial piu' importanti, 195,213 pazienti sono stati screenati e circa il 20% dei pazineti inclusi per trial anche se non hanno dimostrazione di ischmeia ad un test provocativo, ma solo per i criteri angiografici. I clinical trial randomizzati restano il gold standard per valutare gli effetti di un intervento, ma esse non hanno consistentemente risposto ad una domanda di pimario interesse: sono questi risultati generalizzabili ai pazienti con malattia aterosclerotica coronarica ed ischemiaLa risposta a questa domanda e' equivocapoiche' i trial clinici non hanno consistentemente rappresentato pazienti con ischemia che possono beneficiare potenzialmente dalla PCI.

In piu' scetticismo circa I risulatasi puo' essere esteso all'area non esplicitamente coperta come cardiopatia ischemica senza significativa stenosi coronarica. La qualita' degli studi eseguiti rende difficile confrontarli e generalizzare circa I risulatasi. Il goal di ogni clinical trial randomizzato dovrebbe The goal of SIDH RCTs should be draw inferences from finding in the trial about the nature of the proper universe; the proper universe is the intersection of the Venn Diagram that include patients that could benefit from PCI but also from medical therapy. Per generalizzare I risultati dei trial clinici essi dovrebbero focalizzare l'attenzione nella popolazione di intersezione (Popolazione ischemica ed aterosclerotica) perche' questa e' la sola popolazione che potrebbe beneficiare dalla rivascolarizzazione invasive. Probabilmente la prova definitiva circa l'importanza della ricerca di ischemia prima

della rivascolarizzazione percutaneaaspett I  
risultati dell'upcoming ISCHEMIA trial.

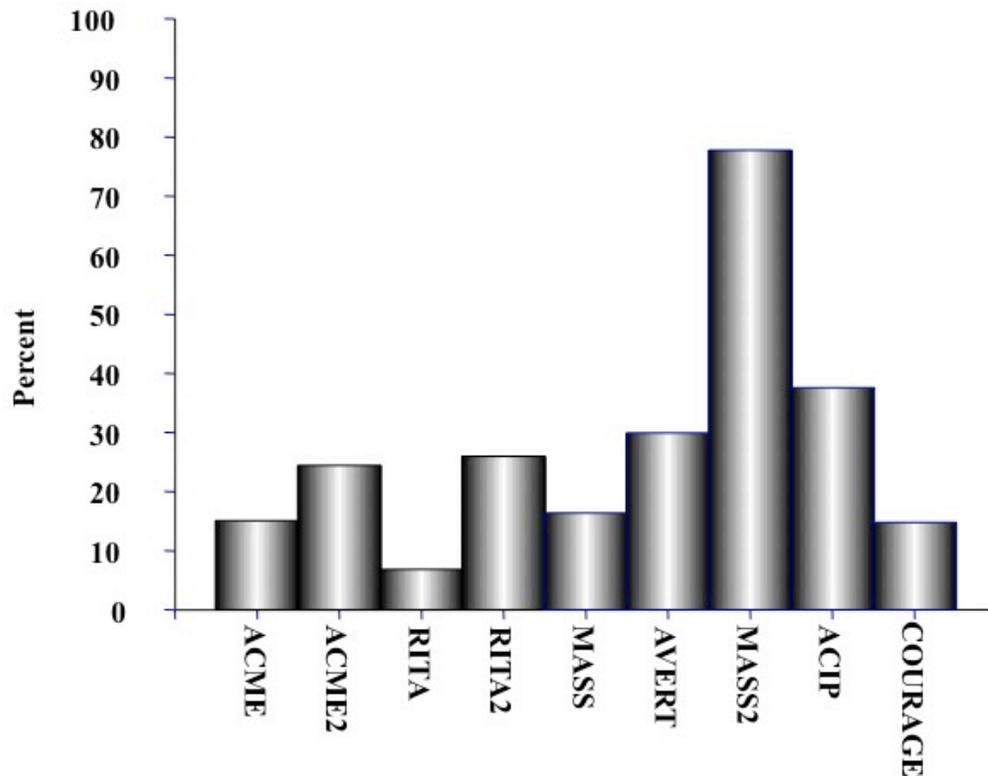
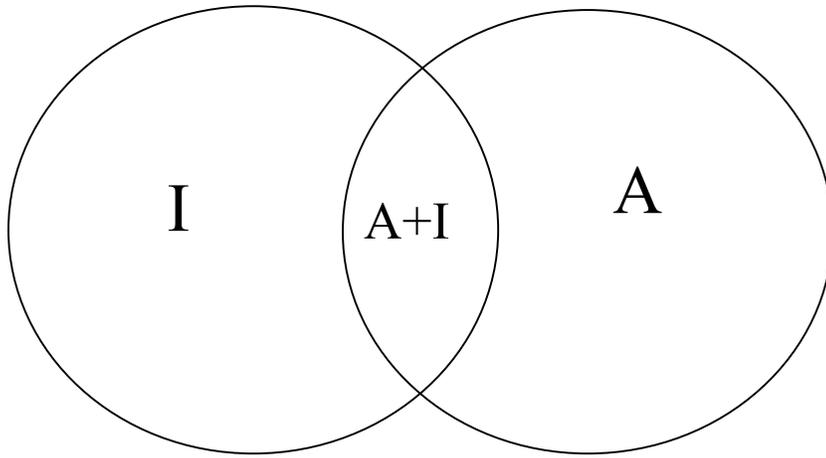


Fig. 1 Percent of patients with coronary atherosclerosis included, without ischemia or angina. Statistically significant ( $p < 0.0001$ ) and wide variation between studies;  $< 10\%$  for RITA to nearly  $80\%$  fo MASS2. The attached is a bar graph of the % of patients with CAD and without ischemia (divisor is total patients included) for each study. The analysis is a one-sample chi-square that tests whether the observed percentages are equal among the studies. Clearly they are not.



**Fig 2 The Venn Diagram of ischemic patients.**

Section A ( atherosclerotic patients) and section I (ischemic patients).

Population that could benefit from invasive revascularization is in the intersection (patients with atherosclerotic plaque and demonstrable ischemia).

Table 1

Trial	Inclusion criteria	Screened Population	Included	Excluded	Included no evidence of ischemia	Excluded with evidence of ischemia, but no significant stenosis
ACME	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stable angina</li> <li>2. Positive stress test</li> <li>3. Angiographic requirement</li> </ol>	9.573	212	9190	32	1319
ACME II	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No longer positive stress test</li> <li>2. History of angina or MI within 3 months (positive stress test if the first two were missed)</li> <li>3. Strict Angiographic</li> </ol>	9.398	328	9070	80	1319

	requirement					
RITA		27.975	1.011	26.964	69 no angina	Stress test was not a requirement to be enrolled
RITA II	All eligible patients had a significant stenosis in at least one major epicardial vessel that appeared technically amenable to balloon dilatation.	90.000	1018	88.982	264	Stress test was not a requirement
MASS	1. stable angina 2. single vessel disease 3. positive stress test	Not available	214		35	
AVERT		Not available	341		102.3	Patients were not tested for

						ischemia
MASS II	1.coronary artery stenosis (more than 70%)  2. Ischemia at the stress test	20.769	611	20158	475	1.466
ACIP	1. Angiographic documented coronary artery disease (> 50% diameter stenosis) 2. One episode of asymptomatic ischemia on a 48-h ambulatory ECG or 3. Evidence of ischemia on a treadmill exercise test.	1959	618	1341	232	359

COURA GE	1. stenosis $\geq 70\%$ in $\geq 1$ proximal epicardial coronary artery with objective evidence of myocardial ischemia 2. $\geq 1$ coronary stenosis of $\geq 80\%$ and classic angina without provocative testing.	35,539	2,287	33,252	338	219





## References

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, *et al.*  
ACC/AHA guidelines for the management of  
patients with ST-elevation myocardial  
infarction; A report of the american college of  
Cardiology/American heart association task  
force on practice guidelines (committee to  
revise the 1999 guidelines for the management  
of patients with acute myocardial infarction). *J*  
*Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44:E1-E211.

2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, *et al.*  
ACC/AHA 2002 guideline update for the  
management of patients with unstable angina  
and non-ST-segment elevation myocardial  
infarction--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

unstable angina). J Am Coll Cardiol. 2002 Oct 2;40:1366-74.

3. 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 Jan 2;326:10-6.

4. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: Outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a veterans affairs cooperative randomized trial. veterans affairs ACME InvestigatorS. J Am Coll Cardiol. 1997 Jun;29:1505-11.

5. Henderson RA. The randomised intervention treatment of angina (RITA) trial protocol: A long term study of coronary angioplasty and

coronary artery bypass surgery in patients with angina. *Br Heart J*. 1989 Nov;62:411-4.

6. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second randomised intervention treatment of angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997 Aug 16;350:461-8.

7. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, *et al*. The medicine, angioplasty or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Dec;26:1600-5.

8. 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 May 19;43:1743-51.

9. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC, *et al.* Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study: Outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. the ACIP investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Sep;26:594-605.

10. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, *et al.* Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study two-year follow-up: Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997 Apr 15;95:2037-43.

11. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12;356:1503-16.

12. Ueda S. Pitfalls in the interpretation of randomized controlled trials. *Masui*. 2011 Mar;60:277-84.

13. VanLeeuwen DM, Barnes MD, PASE M. Generalizability theory: A unified approach to assessing the dependability (reliability) of measurements in the health sciences. *J Outcome Meas*. 1998;2:302-25.

14. Brennan RL. Elements of generalizability theory. In: , 1992. 225-32.

15. Monnick SH, Tio RA. Exercise-induced ischemia after successful percutaneous coronary intervention is related to distal coronary endothelial dysfunction. *J Investig Med*. 2003; 51:221-226

16. Schindler TH, Nietzsche E. Regional myocardial perfusion defects during exercise, as

assessed by three dimensional integration of morphology and function, in relation to abnormal endothelium dependent vasoreactivity of the coronary microcirculation. *Heart*. 2003; 89: 517-526.