

# TRATTIAMO L'ISCHEMIA, NON LA STENOSI CORONARICA: LA FRACTIONAL FLOW RESERVE (FFR)

*E. Verna*

**SS Emodinamica, Cardiologia I,  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi.  
Università dell'Insubria, Varese.**

*"... sono voce di uno che grida nel deserto.."*  
Giovanni 1,23-24

L'angiografia coronarica selettiva è stato e rimane lo strumento diagnostico più importante e solido per il riconoscimento delle alterazioni patologiche che l'aterosclerosi induce sul lume delle arterie coronariche nei pazienti con cardiopatia ischemica. Il legame tra il grado di ostruzione del lume coronarico e le manifestazioni cliniche della malattia è apparentemente semplice e intuitivo ed è in gran parte convalidato da molti studi clinici a partire dal Coronary Artery Surgery Study (CASS)<sup>1</sup> degli anni '80, così come lo è il concetto che la dilatazione o il by-pass delle ostruzioni coronariche costituisce un fondamentale principio di trattamento.

Tuttavia, numerosi studi sperimentali e osservazioni cliniche hanno documentato che la correlazione tra le alterazioni anatomiche dell'aterosclerosi coronarica e la prognosi dei pazienti con cardiopatia coronarica è tutt'altro che lineare. Il significato funzionale delle singole stenosi coronariche rimane incerto in un ampio intervallo di valori di stenosi angiografica, rendendo elusivo il rapporto tra anatomia coronarica e ischemia<sup>2-4</sup>.

Alcune pietre miliari tra gli studi clinici su cui si fonda la medicina basata sull'evidenza hanno chiaramente indicato che il beneficio della rivascolarizzazione coronarica verso il trattamento medico, nei pazienti con cardiopatia ischemica, è predetto dall'estensione e dalla gravità dell'ischemia determinata direttamente dalla valutazione della perfusione coronarica mediante scintigrafia miocardica e della riduzione del carico ischemico ottenuta con l'intervento<sup>5</sup>.

Il trattamento chirurgico o mediante angioplastica coronarica non è in grado di modificare la prognosi e di offrire risultati clinici migliori rispetto alla terapia medica ottimale nella generalità dei pazienti con malattia ostruttiva coronarica, ma solo nei pazienti con maggiore estensione di ischemia o instabilità clinica<sup>5-7</sup>. I test non invasivi di valutazione quantitativa di ischemia come la scintigrafia miocardica perfusionale o l'ecocardiografia da stress sono il miglior strumento clinico di stratificazione prognostica e di guida al trattamento.

Essi soffrono tuttavia di limiti di risoluzione spaziale, sono talora non applicabili in specifiche popolazioni di pazienti, non disponibili o non utilizzati appropriatamente, così che molti pazienti sono avviati alla valutazione angiografica sulla base dei soli sintomi o delle sole alterazioni elettrocardiografiche.

La messa a punto di nuove metodiche di valutazione funzionale della malattia coronarica in sala di cateterismo, basate sui principi emodinamici di regolazione del flusso coronarico, ha costituito uno dei più significativi recenti progressi della cardiologia. Queste tecniche si sono potute sviluppare a partire dagli anni '80 grazie ai progressi tecnologici ottenuti nella miniaturizzazione di traduttori di flusso e pressione che possono essere introdotti nella circolazione coronarica attraverso sottili fili guida (pressioni and flow wires).

Gli indici funzionali come la *Riserva di Flusso Coronarico* (CFR), che esprime il rapporto tra flusso (o velocità di flusso) iperemico e flusso basale e della *Riserva Frazionale di Flusso* (FFR), che esprime il rapporto tra pressione coronarica distale e pressione prossimale in iperemia, sono stati convalidati e utilizzati in importanti studi fisiopatologici (figg. 1, 2)<sup>8,9</sup>.

In quest'ultimo decennio sono state poste le basi teoriche e prodotte le evidenze cliniche di efficacia e sicurezza della strategia di trattamento basata sulla dimostrazione diretta del valore ischemizzante (o significato funzionale) delle singole stenosi coronariche in sala di cateterismo.

Una consistente quantità di studi clinici ha dimostrato che circa la metà delle stenosi, giudicate soggettivamente significative o di grado intermedio (50-70%) ad una valutazione visiva o quantitativa dell'angiografia coronarica, anche da parte di cardiologi esperti, non sono funzionalmente ischemizzanti. Differire un intervento sulle stenosi funzionalmente non significative e trattare le sole stenosi funzionalmente critiche produce risultati clinici migliori con costi inferiori rispetto alla strategia di trattamento guidata dalla sola angiografia<sup>10-14</sup>.

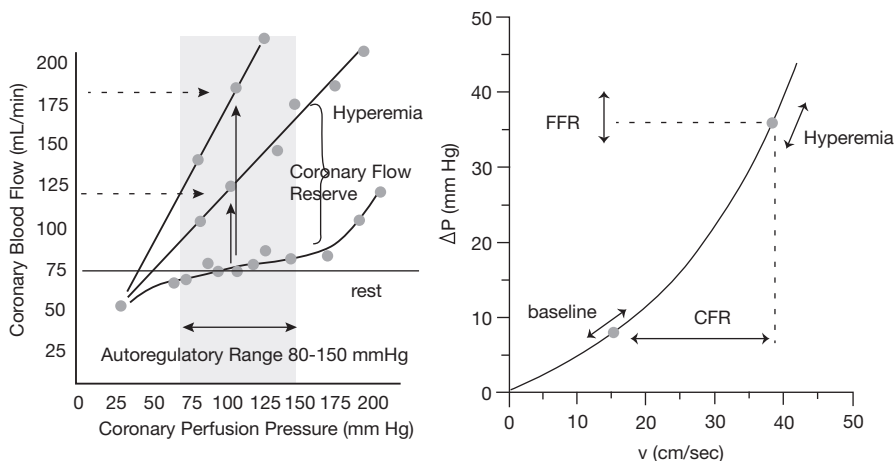


Fig. 1. Relazioni fondamentali dei parametri emodinamici che descrivono la fisiologia coronarica in condizioni normali e patologiche. Relazione Flusso-Pressione in condizioni di riposo (autoregolato) e di iperemia (sinistra) che descrivono il concetto di Riserva Coronarica di Flusso (CFR). Relazione tra gradiente di pressione trans-stenotico e velocità di flusso in condizioni basali ed iperemiche con rappresentazione dei diversi concetti di CFR e FFR.

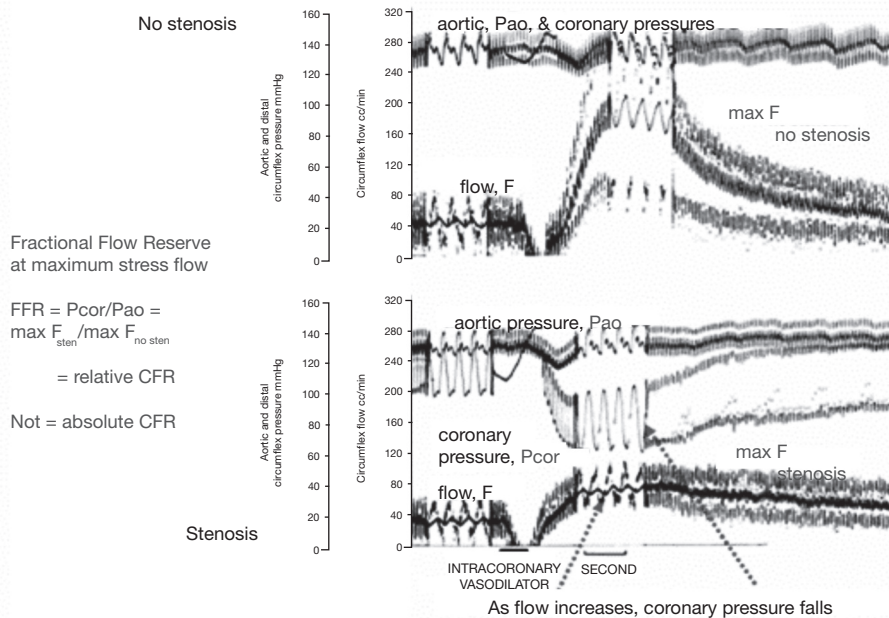


Fig. 2. Regrazioni di ECG, pressione aortica ed intracoronarica e flusso in un vaso normale (no stenosis) e in presenza di stenosi coronarica (stenosis) con descrizione dei concetti di CFR, CFR relativa e FFR.

La combinazione della valutazione angiografica e della valutazione funzionale mediante FFR fornisce quindi uno strumento decisionale efficace e “cost-effective” per guidare la strategia di trattamento, in particolare delle stenosi coronariche angiograficamente intermedie o equivoche, ma anche delle lesioni a morfologia complessa, multiple, nelle biforcazioni o nelle stenosi ostiali, nei pazienti con malattia multivasale (Studio FAME, fig. 3) oltre che nei frequenti casi in cui manca una dimostrazione diretta non-invasiva del significato funzionale e prognostico del rilievo angiografico ed è indispensabile per personalizzare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica in diversi contesti anatomici e clinici<sup>15-19</sup>.

Una recente metanalisi di diversi studi clinici su un campione di circa 6.000 pazienti con 6.961 lesioni angiograficamente intermedie (50-70%) ha messo in evidenza che solo il 40% delle stenosi considerate intermedie (50-70%) è risultato funzionalmente significativo<sup>20</sup>. Il modello di Cox per la previsione di Eventi Cardiaci Avversi Maggiori (MACE) ha mostrato una significativa riduzione degli eventi nei pazienti trattati con angioplastica coronarica rispetto a quelli in terapia medica solo per valori molto bassi di FFR, evidenziando al contrario un aumento degli eventi nei pazienti trattati con valori di FFR >0.75 indicando che, oltre ad esistere un valore soglia discriminante (cut-off) di normalità della FFR, esiste una relazione continua e indipendente tra outcome clinico modulato dalla terapia e valore ischemizzante della malattia coronarica espresso dalla FFR, simile a quella che è stata dimostrata tra outcome clinico ed estensione di ischemia valutata mediante scintigrafia perfusionale (fig. 4)<sup>20</sup>.

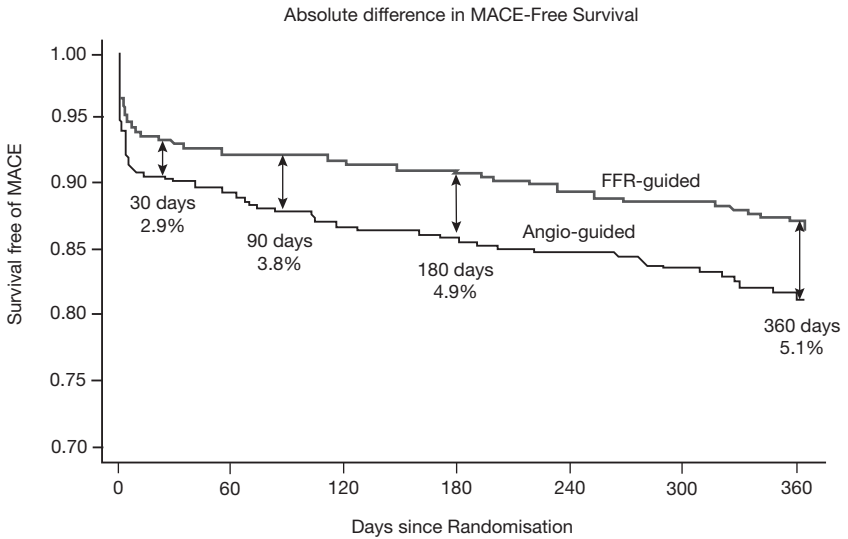


Fig. 3. Sopravvivenza libera da eventi dopo trattamento con angioplastica coronarica guidata dalla valutazione funzionale mediante FFR (FFR-guided) o guidata dalla sola valutazione angiografica (Angio.guided) nello studio FAME (Tonino PA et al. N Engl J Med 2009; ref. 12).

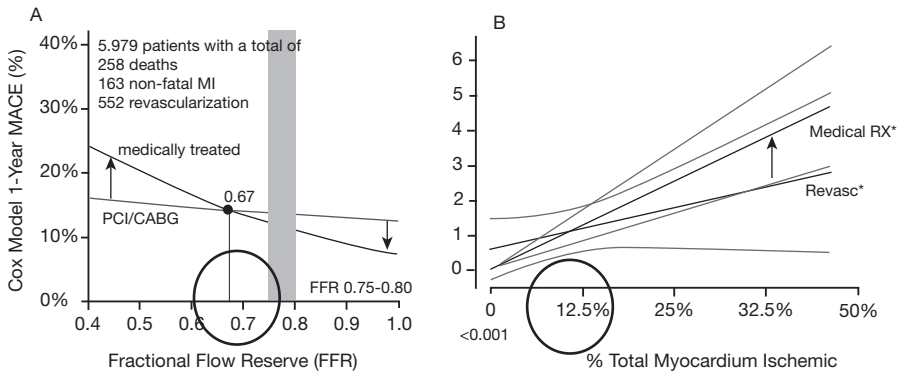


Fig. 4. Relazione tra FFR ed eventi cardiovascolari dopo trattamento farmacologico (medically treated) o rivascolarizzazione (PCI/CABG) nella metanalisi di Johnson NP et al., J Am Coll Cardiol 2014 (Ref. 20). A. in confronto con la relazione tra estensione dell'ischemia derivata dalla scintigrafia miocardica eventi cardiovascolari dopo trattamento nell'ampia casistica di Hachamovitch R et al., Eur Heart J 2011 (Ref. 6). B. I valori di FFR e di estensione percentuale di ischemia corrispondenti all'incrocio delle curve indicano il punto di neutralità o uguaglianza degli effetti dei due trattamenti. Alla destra di questi valori si ottiene un progressivo beneficio clinico con la rivascolarizzazione mentre a sinistra si ottiene solo uno svantaggio.

Infine, la determinazione della FFR ha un ruolo aggiuntivo nella valutazione del risultato funzionale dell'angioplastica coronarica come guida all'ottimizzazione del trattamento (physiologically-guided optimal angioplasty). La metanalisi menzionata ha evidenziato che quando non si ottengono valori ottimali di FFR (>0.90) dopo angioplastica coronarica si osserva un aumento significativo degli eventi avversi a 3 anni (40% vs 25%;  $p < 0.001$  Cox & Log-Rank analysis) (fig. 5)<sup>20</sup>.

La somma delle evidenze ha portato l'impiego della valutazione funzionale con FFR in classe 1A di raccomandazione nelle ultime recenti linee guida sul trattamento della cardiopatia ischemica prodotte dalle maggiori società scientifiche<sup>21</sup>.

Tuttavia, nonostante il razionale teorico e le evidenze cliniche, l'aderenza alle raccomandazioni e la penetrazione della strategia di valutazione funzionale mediante FFR rimane sub-ottimale a causa di inerzie culturali, attrazione verso l'imaging morfologico e molteplici ragioni diverse che hanno purtroppo caratterizzato la trasformazione del cardiologo emodinamista in mero radiologo interventista. Dai dati del registro dell'attività dei laboratori di emodinamica italiana del Gruppo Italiano di Studi Emodinamici (GISE) si evince un'applicazione marginale (3%) degli studi di valutazione funzionale coronarica rispetto alle coronarografie diagnostiche effettuate (www.gise.it).

In prospettiva, l'impegno dei cardiologi per una migliore stratificazione prognostica e una selezione razionale del trattamento dovrà passare attraverso una rinnovata attenzione alle basi funzionali oltre che a quelle anatomiche della cardiopatia ischemica. Per queste ragioni, anche il Gruppo Italiano di Studi Emodinamici (GISE) ha prodotto recentemente un "position paper" in corso di pubblicazione che raccomanda fortemente la strategia di valutazione funzionale nel procedimento di decisione clinica in diversi contesti che riguardano pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti a cateterismo cardiaco.

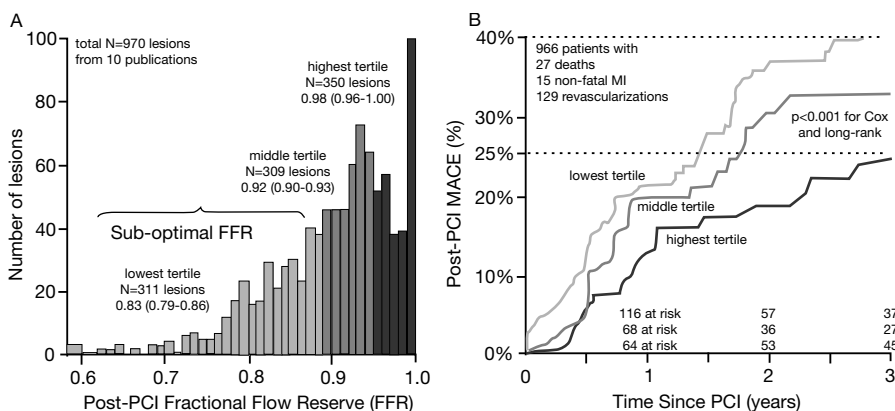


Fig. 5. Distribuzione dei valori di FFR dopo trattamento con angioplastica coronarica e stent (A) nella metanalisi di Johnson NP et al. J Am Coll Cardiol 2014 (Ref. 20) e curve cumulative di eventi cardiovascolari avversi (B) nei pazienti appartenenti al tertile con FFR sub-ottimale (0.79-0.86), intermedia (0.90-0.93) e ottimale (0.96-1.00). Il valore di FFR dopo angioplastica coronarica predice l'outcome clinico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ringqvist I, Fisher LD, Mock M *et al.* Prognostic value of angiographic indexes of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983; 71:1854-66
- 2) Di Carli MF, Dorbala S, Curillova Z *et al.* Relationship between CT coronary angiography and stress perfusion imaging in patients with suspected ischemic heart disease assessed by integrated PECT-CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2007; 14:799-809
- 3) Van Werkhoven, Schuijf JD, Jukema JW *et al.* Anatomic correlates of a normal perfusion scan using 64-slice computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 101:40-45
- 4) Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW *et al.* A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47:1749-55
- 5) Shaw L J, Berman DS, Maron DJ *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary interventions to reduce ischemic burden: result from the Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117:1283-91
- 6) Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ *et al.* Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32:1012-24
- 7) Hachamovitch R, Haves SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107:2900-7
- 8) Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 86:1354-67
- 9) De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU *et al.* Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and haemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperaemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; 94:1842-9
- 10) Verna E, Lattanzio M, Ghiringhelli S, Provasoli S, Caico SI. Performing versus deferring coronary angioplasty based on functional evaluation of vessel stenosis by pressure measurements: a clinical outcome study. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:169-175
- 11) Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, *et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* May 2007; 49:2105-11
- 12) Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NHJ, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study). *N Engl J Med* 2009; 360:213-24
- 13) Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:177-84
- 14) De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B *et al.* for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367:991-1001
- 15) Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R *et al.* The FAME Study Investigators. Functional SINTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1211-8

- 16) *Sels JW, Tonino, P, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, Pijls NHJ*, Fractional Flow Reserve in Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Experience From the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiology Cardiovasc Interv* 2011; 11:1183-89
- 17) *Fischer JJ, Wang XQ, Samady H, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M*. Outcome of patients with acute coronary syndromes and moderate coronary lesions undergoing deferral of revascularization based on fractional flow reserve assessment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68:544-8
- 18) *Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx JR, Wijns W, Pijls NHJ, De Bruyne B*, Fractional Flow Reserve for the Assessment of Nonculprit Coronary Artery Stenoses in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 12:1274-81
- 19) *Novara M, D'Ascenzo F, Gonella A, Bollati M, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, Sheiban I, Gaita F*. Changing of SYNTAX score performing fractional flow reserve in multivessel coronary artery disease. *J Cardiovasc Med* 2012; 6:368-75
- 20) *Johnson NP, Toth GG, Laj D, Zhu H, et al* Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1641-54
- 21) The Task Force Members on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 38:2949-3003