

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

Lo studio FAME

Emanuele Barbato¹, Ezio Bramucci²

¹Cardiovascular Center OLV, Aalst, Belgio, ²Laboratorio di Emodinamica, Divisione di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

(G Ital Cardiol 2010; 11 (3): 173-176)

Background. Nei pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI) l'angiografia coronarica rappresenta la metodica convenzionale per guidare l'impianto di uno stent, ma non è stato ancora definito se la misurazione routinaria della riserva di flusso frazionale (FFR, rapporto tra flusso ematico massimo in presenza di stenosi e flusso ematico massimo nelle coronarie sane) in associazione all'esame angiografico possa migliorare l'outcome.

Metodi. Sono stati randomizzati in 20 centri cardiologici americani ed europei 1005 pazienti con malattia coronarica multivasale ad impianto di stent medicato guidato solo con l'angiografia oppure guidato da angiografia e misurazione della FFR. Prima della randomizzazione, le lesioni da sottoporre a PCI sono state identificate sulla base della visualizzazione angiografica. I pazienti assegnati a PCI guidata dalla sola angiografia sono stati sottoposti a stenting coronarico di tutte le lesioni, mentre quelli assegnati a PCI guidata dalla misurazione della FFR sono stati sottoposti a stenting coronarico delle lesioni che presentavano un valore di FFR ≤ 0.80 . L'endpoint primario comprendeva l'incidenza di mortalità, infarto miocardico non fatale e nuova rivascolarizzazione ad 1 anno.

Risultati. Il numero medio di lesioni idonee era 2.7 ± 0.9 nel gruppo angiografia e 2.8 ± 1.0 nel gruppo FFR ($p = 0.34$). Il numero di stent utilizzati per paziente è stato rispettivamente 2.7 ± 1.2 e 1.9 ± 1.3 ($p < 0.001$). L'incidenza di eventi ad 1 anno è risultata 18.3% (91 pazienti) nel gruppo PCI guidata da angiografia e 13.2% (67 pazienti) nel gruppo FFR ($p = 0.02$). Il 78% dei pazienti del gruppo PCI guidata da angiografia vs l'81% dei pazienti del gruppo FFR non ha presentato angina ad 1 anno ($p = 0.20$).

Conclusioni. Nei pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a PCI con impianto di stent medicato, la misurazione routinaria della FFR determina una riduzione significativa dell'incidenza dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico non fatale e nuova rivascolarizzazione ad 1 anno. [N Engl J Med 2009; 360: 213-24]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Emanuele Barbato

Cardiovascular Center OLV
Moorselbaan, 164
9300 Aalst
Belgio
E-mail:
emanuele.barbato@
olvz-aalst.be

Dr. Ezio Bramucci

Laboratorio di
Emodinamica
Divisione di Cardiologia
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail:
laboratorio.emodinamica@
smatteo.pv.it

Il punto di vista di Emanuele Barbato

Il trial FAME rappresenta il primo studio randomizzato condotto in pazienti con malattia coronarica multivasale a porsi come obiettivo la rivascolarizzazione di lesioni coronariche in base alla loro significatività emodinamica, cioè alla capacità di indurre ischemia miocardica¹. La valutazione della significatività emodinamica delle lesioni è stata effettuata mediante la misurazione della riserva di flusso frazionale (FFR). La FFR è un parametro misurato invasivamente in grado di valutare in maniera attendibile la capacità di una lesione di indurre ischemia miocardica. La misurazione della FFR è stata precedentemente validata in studi di confronto con le classiche metodiche di valutazione funzionale ischemica². L'adozione della FFR nello studio FAME per guidare la rivascolarizzazione coronarica ha permesso di superare molte delle limitazioni legate all'utilizzo delle metodiche tradizionali. Infatti, la prova da sforzo al cicloergometro, l'ecocardiografia da stress, la scintigrafia miocardica

sono tutte caratterizzate da una limitata risoluzione spaziale. Una corretta diagnosi di malattia coronarica trivasale sulla base della scintigrafia miocardica, ad esempio, viene effettuata nella migliore delle ipotesi in non più del 25% dei casi³. Nello studio FAME la misurazione della FFR in maniera selettiva in tutte quelle lesioni considerate angiograficamente significative ha permesso di rivascolarizzare solo quelle effettivamente in grado di indurre ischemia miocardica. Un tale approccio infatti risulta in una ridefinizione della patologia coronarica del paziente dal piano morfologico al piano funzionale. Fino al 44% dei pazienti inizialmente classificati come angiograficamente plurivasali divengono funzionalmente monovasali dopo valutazione con FFR⁴, con inevitabili ricadute sul processo decisionale clinico: pazienti che inizialmente vengono ritenuti chirurgici possono potenzialmente beneficiare invece di un trattamento di rivascolarizzazione percutanea.

Dal punto di vista metodologico lo studio FAME, nonostante sia uno studio spontaneo

Tabella 1. Eventi al follow-up clinico di 1 anno dello studio FAME.

Eventi	Gruppo angio-guidato	Gruppo FFR-guidato	p	RR (IC 95%)
Morte, infarto miocardico, rivascolarizzazioni ripetute	91 (18.3%)	67 (13.2%)	0.02	0.72 (0.54-0.96)
Morte	15 (3.0%)	9 (1.8%)	0.19	0.58 (0.26-1.32)
Infarto miocardico	43 (8.7%)	29 (5.7%)	0.07	0.66 (0.42-1.04)
Rivascolarizzazioni ripetute	47 (9.5%)	33 (6.5%)	0.08	0.68 (0.45-1.05)
Morte o infarto miocardico	55 (11.1%)	37 (7.3%)	0.04	0.66 (0.44-0.98)

FFR = riserva di flusso frazionale; IC = intervallo di confidenza; RR = rischio relativo.

Da Tonino et al.¹, modificata.

disegnato da ricercatori indipendenti, gode di un alto rigore scientifico. Infatti, nello studio FAME sono stati impiegati: a) un *core-lab* per la valutazione dei dati angiografici e funzionali; b) una commissione indipendente per la valutazione degli eventi clinici. La maggioranza dei pazienti sottoposta a screening è stata poi successivamente randomizzata. Il follow-up clinico è stato ottenuto nella quasi totalità dei pazienti (98.1%). La randomizzazione è risultata in una bilanciata distribuzione dei pazienti fra i due gruppi in termini di caratteristiche cliniche ed angiografiche.

Lo studio FAME dimostra in maniera inequivocabile la superiorità di una strategia di rivascolarizzazione coronarica percutanea FFR-guidata rispetto ad una strategia guidata dalla valutazione angiografica. L'obiettivo principale dello studio (la sommatoria di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazioni ripetute sia percutanea che chirurgica), infatti, risulta nettamente ridotto nella strategia FFR-guidata. Quest'ultima risulta superiore anche nel caso in cui i vari obiettivi clinici vengano valutati individualmente (Tabella 1). È ragionevole estrapolare tali dati anche nel caso in cui la strategia FFR-guidata venga adottata per orientare l'intervento chirurgico di bypass aortocoronarico. Infatti, la pervietà dei bypass aortocoronarici ad 1 anno viene mantenuta nel 92% dei casi in cui un graft è impiantato su un vaso la cui lesione risulta significativa (FFR <0.75) alla valutazione pre-intervento. La pervietà dei bypass aortocoronarici si riduce significativamente al 79% nei casi in cui il graft viene impiantato su un vaso la cui lesione coronarica risulta non significativa (FFR >0.75)⁵.

Nonostante lo studio FAME riporti un follow-up clinico ad 1 anno è ragionevole attendersi che tali risultati rimangano validi anche per un periodo più lungo. Infatti, la tesi secondo la quale quelle lesioni che non sono state trattate sulla base di una FFR non significativa possano diventare ischemizzanti con il passare del tempo e pertanto tradursi in eventi clinici non trova riscontro nella recente pubblicazione del follow-up clinico a 5 anni dello studio DEFER⁶. Lo studio DEFER, infatti, ha adottato un approccio simile allo studio FAME ma nella malattia coronarica monovasale ed ha dimostrato che rivascolarizzare lesioni coronariche con una FFR non significativa non apporta alcun vantaggio clinico. A 5 anni, l'incidenza di morte ed infarto del miocardio risulta sovrapponibile sia in quei pazienti in cui tali lesioni sono state sottoposte a *stenting* coronarico sia che siano state sottoposte a terapia medica ottimale (Figura 1).

Lo studio FAME dimostra inoltre che è possibile associare un migliore outcome clinico ad un significativo risparmio di risorse, applicando la migliore terapia disponibile

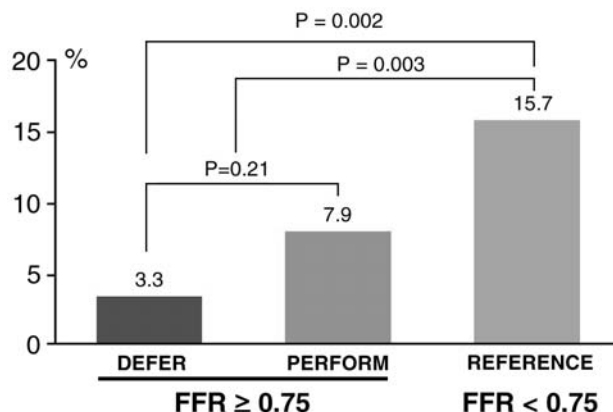


Figura 1. Morte cardiaca ed infarto miocardico al follow-up di 5 anni dello studio DEFER. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra il gruppo di pazienti con lesione coronarica emodinamicamente non significativa (riserva di flusso frazionale-FFR ≥0.75) sottoposti ad angioplastica coronarica (gruppo PERFORM) oppure a terapia medica (gruppo DEFER). Il gruppo REFERENCE si riferisce a quei pazienti con stenosi emodinamicamente significativa (FFR <0.75) sottoposti ad angioplastica coronarica.

Da Pijls et al.⁶, modificata.

laddove più appropriato. L'impianto di stent medicato solo in lesioni emodinamicamente significative, cioè in grado di indurre ischemia, si è tradotto nello studio FAME in una significativa riduzione dei costi per materiale procedurale e dei tempi di degenza ospedaliera.

Una terapia non dovrebbe essere mai applicata al paziente in assenza di un miglioramento dei sintomi o della prognosi così come non dovrebbe essere mai negata in presenza di un miglioramento dei sintomi o della prognosi. Lo studio FAME propone il nuovo concetto della "rivascolarizzazione funzionalmente completa", cioè di sottoporre ad impianto di stent medicato quelle lesioni ischemizzanti e di sottoporre alla migliore terapia medica disponibile quelle non ischemizzanti.

Bibliografia

1. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al, for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
2. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-8.
3. Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of

combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 64-70.

4. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol* 2007; 99: 504-8.
5. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2093-7.
6. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-11.

Il punto di vista di Ezio Bramucci

La coronarografia, associata all'attenta valutazione clinica ed ai test funzionali, rappresenta lo strumento diagnostico più importante per la valutazione dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, ed ha un ruolo ancora insostituibile nell'identificare presenza, sede ed entità delle lesioni coronariche, parametri sulla base dei quali si prendono le opportune decisioni terapeutiche.

Tuttavia alcuni importanti limiti insiti nella metodica angiografica affiorano quando si debbano valutare funzionalmente (e quindi giudicare meritevoli di trattamento oppure no) stenosi di entità moderata, con caratteristiche prossime ai criteri limite di criticità, peggio se nel contesto di malattia multivasale. La situazione diventa ancora più nebulosa quando i test funzionali non risultino dirimenti, o addirittura non siano disponibili. Un numero sempre crescente di pazienti con sintomatologia sospetta per stenocardia, a volte anche con aumento della concentrazione plasmatica di marker di danno miocardico, e non necessariamente con documentazione elettrocardiografica di ischemia, viene inviato alla coronarografia, spesso seguita nella stessa seduta della procedura coronarica percutanea (PCI) guidata dal solo dato angiografico, con il rischio di eseguire trattamenti inappropriati.

Una metodica di valutazione funzionale capace di identificare con precisione sul lettino angiografico lesioni ischemizzanti, da trattare, e lesioni non ischemizzanti, da non trattare, sarebbe sicuramente di grande aiuto. L'analisi della riserva di flusso frazionale (FFR) sembra uno strumento idoneo per una simile valutazione, validato da una serie di studi con risultati positivi.

Lo studio FAME¹, recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, è sicuramente importante e orientato verso questa direzione. Sono stati studiati in modo randomizzato 1005 pazienti con malattia multivasale, trattati secondo due diverse strategie: rivascolarizzazione completa su base angiografica, con *stenting* medicato di tutte le lesioni che sulla base della stima visuale richiedevano un trattamento (quello che facciamo nella nostra pratica quotidiana), oppure rivascolarizzazione completa su base funzionale, con *stenting* medicato delle lesioni che, esplorate con l'analisi della FFR, risultavano avere un valore <0.80, limite superiore del rapporto che definisce una lesione come ischemizzante.

I risultati ottenuti appaiono consistenti: la strategia di trattare solo le lesioni significative alla valutazione funzionale con FFR ha determinato una significativa riduzione degli eventi clinici duri (morte, infarto, necessità di ricorrere ad un nuovo intervento di rivascolarizzazione) rispetto alla strategia basata solo sulla valutazione angiografica. Tuttavia, anche se tali risultati debbono essere tenuti in seria considerazione, esistono punti in cui lo studio è critica-

bile:

1. esso si basa sul presupposto teorico che l'impianto di uno stent medicato su una lesione non critica abbia un rischio intrinseco di restenosi ed eventi clinici maggiori che non di benefici. Tale assunto è però in contrasto con i dati desunti da una *pooled analysis* eseguita da Moses et al.² sul trattamento di lesioni non critiche con stent medicati. In tale studio i risultati ad 1 anno erano buoni, con percentuali di eventi molto favorevoli, tanto che tale atteggiamento veniva proposto come possibile strategia per prevenire successivi eventi;
2. la FFR è stata validata su test funzionali ed il cut-off di 0.75 è stato dedotto da test non invasivi³. Informazioni altrettanto utili possono essere dedotte da studi di perfusione, sul risultato dei quali un atteggiamento aggressivo o conservativo può dare risultati altrettanto lusinghieri. Il Nuclear Substudy dello studio COURAGE⁴, che ha utilizzato una metodica di perfusione radioisotopica, ha dimostrato che i pazienti sottoposti a PCI su stenosi di coronarie tributarie di territori con perfusione ridotta, una volta migliorata la perfusione presentavano un minor rischio di morte e infarto miocardico. Per confermare questi risultati è stato proposto lo studio WISDOM, che arruolerà circa 5000 pazienti valutati con tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo in basale, a 6 mesi e dopo 3 anni; l'endpoint primario dello studio è rappresentato dall'incidenza cumulativa di morte ed infarto miocardico;
3. altro punto controverso è l'alta percentuale di infarti periprocedurali e no (8.7% e 5.7% rispettivamente) in considerazione del fatto che nella popolazione esaminata il SYNTAX score non appariva molto elevato. Tale percentuale è sicuramente più elevata rispetto ad altri studi che, arruolando pazienti simili, hanno registrato percentuali di infarto a 1 anno dell'ordine del 3-4%^{5,6}. Manca peraltro qui il dato sull'utilizzo degli inibitori IIb/IIIa;
4. il concetto che una strategia di PCI basata su test funzionali possa essere in grado di per sé di determinare una riduzione significativa di morte e infarto rispetto alla strategia basata su dati angiografici pare più in linea con il lodevole entusiasmo degli autori, che da anni propugnano la metodica come mezzo risolutivo per emettere indicazione a trattare o no una lesione coronarica, piuttosto che non con la massa dei dati di letteratura che si riferiscono alla PCI, ove ad esempio tuttora manca una documentazione certa dell'effettiva efficacia della rivascolarizzazione transcateretere rispetto al trattamento farmacologico. I brillanti risultati dello studio FAME devono perciò almeno essere confermati da altri studi, meglio se condotti da autori non coinvolti nello sviluppo della metodica.

Credo che allo stato attuale sia difficile proporre l'uso estensivo di una costosa, per quanto raffinata, metodica

diagnostica che complica ed allunga le procedure. La corretta valutazione clinica del paziente, se possibile l'analisi di test funzionali ben condotti, e l'uso di farmaci appropriati rimangono ancora i migliori presupposti per fare della buona medicina innanzitutto e PCI capaci di risolvere i problemi dei pazienti.

Bibliografia

1. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al, for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
2. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2164-71.
3. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review. *Heart* 2008; 94: 949-59.
4. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al, for the COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, 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.
6. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al, for the REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.