

POSITION PAPER

# Documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Invasiva-Gruppo Italiano Studi Emodinamici (SICI-GISE) sulle basi teoriche, applicazioni pratiche e valutazione economico-sanitaria dell'utilizzo della guida di pressione intracoronarica

Francesco Bedogni<sup>1\*</sup>, Ciro Indolfi<sup>2\*</sup>, Flavio Ribichini<sup>3</sup>, Edoardo Verna<sup>4</sup>, Antonio Maria Leone<sup>5</sup>, Alberto Polimeni<sup>2</sup>, Mario Bollati<sup>1</sup>, Giuseppe Biondi-Zoccai<sup>6</sup>, Luca Testa<sup>1</sup>, Sergio Berti<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia, Istituto Clinico S. Ambrogio, Milano

<sup>2</sup>Divisione di Cardiologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Verona

<sup>4</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale di Circolo, Varese

<sup>5</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie, Sapienza Università di Roma, Roma

<sup>7</sup>Dipartimento di Cardiologia, Fondazione Toscana G. Monasterio, Ospedale del Cuore, Massa

Functional assessment of coronary lesions has become an integral part of routine practice in most cath labs. Such evaluation is performed using a pressure wire that allows measurement of fractional flow reserve (FFR). The latter has received a class I indication with level of evidence A according to the most recent European guidelines on myocardial revascularization for the assessment of angiographically moderate coronary lesions.

The present document has the following objectives: 1) to summarize the theoretical basis of FFR; 2) to provide a guideline for vasodilator therapy; 3) to summarize scientific evidence supporting FFR; 4) to provide a model of health economy evaluation focusing on resource sparing associated with the use of FFR.

**Key words.** Coronary lesions; Coronary revascularization; Myocardial ischemia.

G Ital Cardiol 2015;16(2):116-128

## INTRODUZIONE ALLA FISILOGIA E FISIOPATOLOGIA DEL CIRCOLO CORONARICO

La circolazione coronarica è caratterizzata da alcune proprietà assolutamente specifiche rispetto alla circolazione extracoronarica che ne condizionano la fisiologia e la fisiopatologia in modo clinicamente rilevante<sup>1</sup>. In particolare, la perfusione coronarica sinistra è molto ridotta durante la fase sistolica dalla contrazione ventricolare (Figura 1). Inoltre, la capacità di incrementare l'estrazione di ossigeno a livello capillare, già pressoché massimale in condizioni basali, è molto limitata e quindi in condizioni fisiologiche vi è una stretta corrispondenza tra flusso coronarico e approvvigionamento di ossigeno ai tessuti. Pertanto, una conoscenza approfondita dei principali meccanismi fisiologici e fisiopatologici del circolo coronarico è essenziale

per la corretta e appropriata gestione dei pazienti con patologie cardiovascolari<sup>2</sup>.

### Ischemia

L'ischemia è lo squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno. Mentre nelle sindromi coronariche acute l'ischemia è legata a una riduzione dell'apporto di ossigeno, nell'angina stabile l'aumento della richiesta di ossigeno conseguente all'aumento della frequenza cardiaca, della pressione o della contrattilità ventricolare sinistra, è alla base dell'ischemia miocardica transitoria regionale.

La misurazione selettiva del flusso subendocardico e del flusso subepicardico non è possibile nell'uomo. Pertanto il flusso e la pressione intracoronarica rappresentano un surrogato della perfusione miocardica regionale.

### Determinanti del consumo miocardico di ossigeno

Dato che il cuore è un organo aerobico che estrae la quasi totalità dell'ossigeno trasportato nel sangue arterioso e non contiene riserve di ossigeno apprezzabili, a livello basale il consumo miocardico di ossigeno corrisponde in modo pressoché preciso al suo metabolismo<sup>3</sup>.

I determinanti principali del consumo miocardico di ossigeno sono la pressione ventricolare, la contrattilità e la frequenza cardiaca<sup>4</sup>.

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore

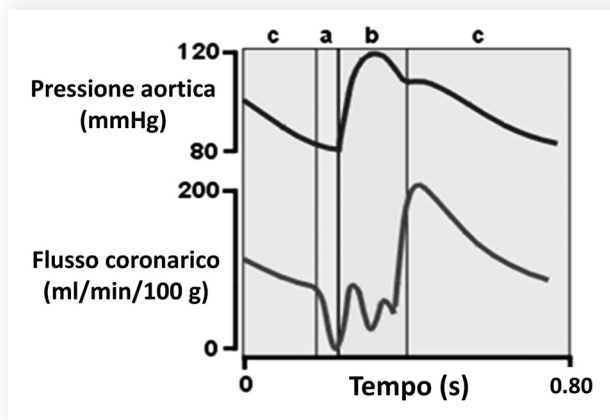
Ricevuto 30.09.2014; nuova stesura 25.11.2014; accettato 23.12.2014.

\*Questi autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del manoscritto.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Luca Testa** Dipartimento di Cardiologia, Istituto Clinico S. Ambrogio, Via L. Faravelli 16, 20149 Milano  
e-mail: luctes@gmail.com



**Figura 1.** Pulsatilità del flusso nella coronaria sinistra. Il flusso è minore durante le fasi di contrazione isovolumetrica (a) ed eiezione (b) rispetto alla diastole (c).

**Regolazione del flusso coronarico**

Le coronarie epicardiche sane non offrono particolare resistenza al flusso<sup>5</sup>, ma danno vita distalmente alle arteriole (calibro 10-200  $\mu$ m). Il flusso coronarico dipende dalla pressione a monte e dalle resistenze a valle. Queste ultime sono regolate da diversi meccanismi: metabolismo, fattori endoteliali e umorali, autoregolazione, controllo miogeno, forze compressive extravascolari e fattori neurogeni<sup>6</sup>. A causa della compressione sistolica che coinvolge anche i vasi intramiocardici, la maggior parte del flusso coronarico al ventricolo sinistro stesso avviene in diastole.

Così come vi è una stretta relazione tra metabolismo coronarico e consumo miocardico di ossigeno, così, nel cuore sano, vi è anche un'esatta corrispondenza tra consumo miocardico di ossigeno e flusso coronarico. Ed essendo l'estrazione di ossigeno pressoché massima, un aumentato fabbisogno da parte del miocardio può essere soddisfatto solamente con un incremento del flusso coronarico (Figure 1 e 2). Ed è proprio per questo che i cambiamenti nel fabbisogno di ossigeno si traducono in cambiamenti delle resistenze vascolari in poche frazioni di secondo. Questo fenomeno viene chiamato "iperemia reattiva". In particolari condizioni, come l'ipertrofia ventricola-

re sinistra, questo fenomeno può assumere dimensioni inferiori (da qui la positività a test di imaging come la scintigrafia miocardica). Per quanto riguarda la valutazione della riserva di flusso frazionale (*fractional flow reserve, FFR*), una ridotta riserva coronarica si può associare a un aumentato numero di falsi negativi (concorrendo l'iperemia alla creazione del gradiente pressorio in situazione di aumentato fabbisogno). Alcuni studi, anche se condotti su un numero limitato di pazienti, non hanno però evidenziato significativi cambiamenti nei risultati della FFR in questa particolare situazione<sup>6-9</sup>.

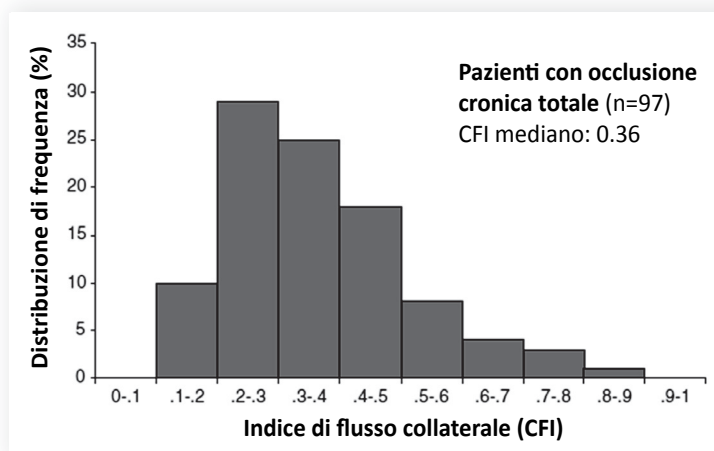
I meccanismi che governano tale relazione sono ancora incompletamente definiti, ma sicuramente il fattore di regolazione principale è costituito dall'adenosina<sup>10</sup>. L'adenosina è prodotta quando il consumo di adenosina trifosfato (ATP) supera le capacità del miocardio di sintetizzare altre molecole ad alto contenuto energetico. L'adenosina è un vasodilatatore coronarico molto potente e i suoi incrementi di concentrazione tissutale correlano strettamente con i cambiamenti nel flusso coronarico. Tuttavia, altri fattori vasoattivi regolano, indipendentemente da questa, il flusso coronarico: l'ossido nitrico, le prostaglandine e i canali del potassio sensibili all'ATP, come pure la tensione miocardica di ossigeno e di anidride carbonica<sup>11</sup>.

La perfusione coronarica e la pressione di perfusione effettiva sono assimilabili al gradiente pressorio tra arterie coronarie e ventricolo sinistro in diastole. Quando la pressione di perfusione coronarica si riduce, il flusso diastolico cessa, generalmente ad una soglia di 40-50 mmHg<sup>12</sup>. È importante ricordare che la compressione extravascolare è maggiore nel subendocardio che nell'epicardio, generalmente di un 20%. Pertanto, le stenosi coronariche epicardiche determinano riduzioni di flusso maggiori a livello subendocardico che epicardico.

**Relazione tra stenosi, flusso e resistenze coronariche**

Le limitazioni al flusso coronarico imposte dall'aterosclerosi sono principalmente legate alla geometria, gravità, lunghezza, rigidità e vasomotilità della stenosi e alla presenza di fenomeni di trombosi associati<sup>13</sup>.

Il fattore più importante che determina la resistenza è il diametro luminale minimo. La caduta di pressione translesionale è inversamente proporzionale alla quarta potenza del diametro



**Figura 2.** Variabilità nell'importanza del flusso coronarico collaterale (misurata come indice di flusso collaterale) in pazienti con occlusione cronica totale.

luminale minimo. Di conseguenza, anche un piccolo cambiamento nel diametro luminale (come quello causato dalla vasomotilità) può produrre effetti emodinamici molto marcati in caso di stenosi grave. Stenosi meno significative ma molto lunghe possono diventare critiche<sup>14</sup>.

L'effetto fisiologico di una stenosi coronarica dipende da quanto la resistenza translesionale può essere compensata dalla dilatazione arteriolare a valle della stessa. Nel soggetto normale, il flusso coronarico basale rimane inalterato fino a che il diametro della stenosi raggiunge l'85%. Pertanto, il flusso coronarico basale non è limitato da stenosi lievi o di media entità, ed è anche uno strumento poco sensibile per valutare la presenza o assenza di malattia coronarica. Invece, la capacità di aumentare il flusso coronarico in risposta ad un aumento del consumo di ossigeno comincia già a diminuire quando il diametro di una stenosi raggiunge la soglia del 30-45%, mentre scompare se la stenosi è di oltre il 90%.

### Circoli collaterali

A valle di un'occlusione coronarica, la perfusione distale è dovuta ai collaterali – canali vascolari che collegano le arterie epicardiche (con diametro tipicamente variabile tra 20 to 200  $\mu\text{m}$ )<sup>15</sup>. In condizioni non patologiche i collaterali sono generalmente chiusi, vista l'assenza di gradiente pressorio<sup>16</sup>. Viceversa, appena si chiude un vaso, i collaterali si aprono. Inoltre, possono andare incontro a successivo sviluppo nel tempo (arteriogenesi), tanto che i collaterali raggiungono anche uno o più millimetri di diametro.

L'ischemia non è un determinante cruciale nella formazione di collaterali<sup>17</sup>. Viceversa, l'entità della stenosi nel vaso che riceve il flusso collaterale è molto importante e i collaterali stessi non si formano fino a che non vi è una stenosi di almeno il 70% del diametro. A seconda della loro importanza, i collaterali possono mitigare in modo rilevante la gravità dell'ischemia miocardica. Conseguentemente, i collaterali possono anche soddisfare parte dell'incremento di consumo miocardico di ossigeno che si verifica durante sforzo, anche se il flusso ottenibile è in genere il 50% di quello massimale. Inoltre, vi è una grande variabilità inter-soggetto nella capacità di sviluppare collaterali di calibro adeguato (Figura 2).

Infine, se l'arteriogenesi consiste nella formazione di collaterali maturi dall'ingrandimento di collaterali rudimentali preesistenti, l'angiogenesi si verifica quando si formano nuovi vasi da vasi preesistenti, e in genere esita nella formazione di strutture più piccole, simili ai capillari. L'angiogenesi ha importanza soprattutto per il suo impatto su microcircolo coronarico e come obiettivo terapeutico traslazionale<sup>18</sup>.

### DEFINIZIONE DI RISERVA DI FLUSSO FRAZIONALE

La FFR è il rapporto tra la pressione media a valle di una stenosi e la pressione media a monte della stessa durante la massima iperemia. Essa rappresenta la frazione di flusso coronarico preservata nonostante la presenza della stenosi.

In sostanza, la FFR misura direttamente il gradiente pressorio transtenotico per misurare indirettamente il flusso transtenotico. Il principio fisiologico di base è la proporzionalità della pressione con il flusso che si realizza in condizione di massima iperemia<sup>14</sup>.

Fatte queste premesse, la FFR può essere schematizzata con una semplice formula:

FFR = flusso coronarico durante massima iperemia in presenza di stenosi/flusso coronarico durante massima iperemia in assenza di stenosi, ovvero

$$FFR = Q_{stenosi}/Q_{normale}$$

dove Q è il flusso coronarico attraverso la lesione o il vaso normale ed è uguale al  $\Delta$  pressorio (pressione a valle/pressione a monte) diviso la resistenza al flusso ematico nel tessuto miocardico:  $(P_d - P_a)/R_{mio}$ .

Tale formula, pertanto, deriva dalla seguente:

$$FFR = [(P_d - P_a)/R_{mio}] / [(P_A - P_a)/R_{mio}]$$

dove  $P_d$  è la pressione a valle della stenosi,  $P_a$  la pressione atriale destra,  $P_A$  la pressione aortica,  $R_{mio}$  la resistenza miocardica. La  $P_a$  è relativamente bassa e soggetta a minime variazioni istantanee e può essere eliminata dalla formula. La  $R_{mio}$  durante massima iperemia è costante e può essere eliminata dalla formula. Se ne deduce che  $FFR = P_d/P_A$ .

Il valore di  $FFR = 1$  rappresenta pertanto la condizione di un vaso normale, esente da lesione. Valori  $<1$  indicano la presenza di lesione aterosclerotica.

Secondo gli studi principali che hanno fornito la dimostrazione dell'efficacia clinica della FFR, il cut-off di riferimento è il valore di 0.80. Schematicamente, una lesione che si associ a valori  $>0.80$  è da ritenersi non emodinamicamente significativa; una lesione che si associ ad un valore  $<0.80$  è da ritenersi emodinamicamente significativa. Tale cut-off è da ritenersi piuttosto arbitrario (rispetto al cut-off precedente di 0.75) anche se la sua implementazione è supportata da dati clinici robusti.

### INDUZIONE DI IPEREMIA MASSIMALE PER LA VALUTAZIONE FUNZIONALE DEL CIRCOLO CORONARICO

In precedenza è stato chiarito che il raggiungimento dell'iperemia massimale è il prerequisito essenziale per la determinazione accurata della FFR; diversamente, il gradiente pressorio transtenotico verrebbe sottostimato e il valore di FFR sovrastimato. Nonostante l'induzione dell'iperemia, per le sue problematiche pratiche ed economiche, venga percepita tradizionalmente come uno dei principali fattori che limitano la diffusione della FFR nel mondo reale<sup>19</sup>, una vasta letteratura e l'esperienza dei centri che utilizzano abitualmente la FFR dimostrano che, con l'adeguata conoscenza e la necessaria organizzazione logistica, l'induzione di iperemia è rapida, sicura ed efficace.

Diversi farmaci, per via intracoronarica (i.c.) o endovenosa (e.v.), possono essere utilizzati per indurre iperemia massimale. Tra questi, l'adenosina, in particolare somministrata per via e.v., è attualmente considerata il "gold standard"<sup>20</sup>.

### Adenosina

L'adenosina è un nucleoside naturale sintetizzato dai miocardiociti, dalla defosforilazione di ATP o adenosina monofosfato (AMP) ciclico, in condizioni fisiologiche in seguito ad un incremento delle richieste metaboliche o in condizioni patologiche come in corso di ischemia, e risulta implicata nei meccanismi responsabili del dolore anginoso<sup>21</sup>. Gli effetti vasodilatatori dell'adenosina si esprimono esclusivamente sul microcircolo causando un'importante dilatazione delle arteriole intramiocardiche mediante il legame con il recettore A2 posto sulla membrana cellulare delle cellule muscolari vasali<sup>22</sup>. Il profilo farma-

DOCUMENTO DI POSIZIONE SICI-GISE SULLA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CORONAROPATIA

cologico dipende dalla sua modalità di somministrazione, potendo essere somministrata sia per via e.v. che i.c.

L'adenosina e.v. al dosaggio di 140 µg/kg/min è considerata il "gold standard" per l'induzione di iperemia massimale per la valutazione delle stenosi coronariche e con tale modalità sono stati effettuati i trial clinici che hanno decretato il successo della FFR<sup>23,24</sup> e di cui tratteremo in seguito. Essa induce un'iperemia stabile, relativamente rapida (entro 60-90 s dall'inizio dell'infusione) e persistente per tutta la durata dell'infusione. Tale approccio, a meno che non si faccia ricorso a preparazioni galeniche, è penalizzato in Italia da un profilo di costo del farmaco sfavorevole e dall'indisponibilità di formulazioni pronte ad alta concentrazione. Inoltre, l'adenosina e.v. è gravata da una sensazione di fastidio toracico, difficoltà respiratoria e senso di calore che i pazienti avvertono spesso durante l'infusione e che ne limitano la tollerabilità. Tali effetti, legati ai meccanismi d'azione dell'adenosina, non vanno assolutamente confusi con quelli caratteristici dell'ischemia miocardica ma piuttosto vanno ricercati per verificare la corretta somministrazione del farmaco<sup>25</sup>. La risposta emodinamica all'adenosina e.v. è generalmente caratterizzata da un calo pressorio del 10-20% ed un consensuale incremento riflesso della frequenza cardiaca, a meno che non prevalga l'effetto diretto bradicardizzante dell'adenosina stessa. Anche questi fenomeni possono essere considerati marker dell'appropriata somministrazione del farmaco. È dimostrato che metilxantine come la caffeina, bloccando i recettori A2a, per competizione possano impedire la risposta iperemica dell'adenosina<sup>26</sup>. Per tale motivo, pur se le informazioni presenti in letteratura non forniscono molte evidenze sul fatto che la caffeina alteri chiaramente la FFR, è prudente consigliare ai pazienti di evitare il consumo di caffeina per almeno 24h prima della procedura. Un discorso simile può essere fatto per le aminofilline ed in particolare per le preparazioni contenenti teofillina<sup>27</sup>.

Generalmente si consiglia di utilizzare una vena centrale, di solito la vena femorale. Ciò garantisce una maggiore stabilità dell'iperemia rispetto all'utilizzo di una grossa vena periferica brachiale che potrebbe risentire maggiormente delle fluttuazioni del ritorno venoso conseguenti alla respirazione. Tuttavia diverse evidenze hanno documentato per l'utilizzo di una vena periferica un'efficacia paragonabile a quella ottenibile con l'adenosina e.v. in vena centrale, anche utilizzando il dosaggio di 140 µg/kg/min comunemente suggerito per l'adenosina e.v. in vena centrale<sup>28</sup>. In casi dubbi si può incrementare con sicurezza il dosaggio fino 170-180 µg/kg/min<sup>29,30</sup>. In tutti i casi è comunque opportuno evitare che il paziente faccia respiri profondi (tenta-

zione comune che avvertono i pazienti per mitigare la sensazione di dispnea tipica dell'adenosina) per evitare di alterare il ritorno venoso al cuore. L'utilizzo di questi piccoli accorgimenti rende la via periferica relativamente semplice ed efficace, in particolare per i centri che prediligono l'approccio transradiale. Vale la pena ricordare ancora che, proprio per le possibili fluttuazioni del valore di Pd/PA in corso di iperemia, il valore di FFR deve essere considerato quello più basso ottenuto.

Riguardo alla modalità di preparazione e somministrazione, è stato suggerito l'utilizzo di un preparato galenico contenente 200 mg di adenosina in una sacca pronta da 100 ml da infondere con pompa automatica volumetrica ad una velocità variabile in base al peso secondo il dosaggio di 140 µg/kg/min<sup>29,30</sup> (Tabella 1).

In Italia la disponibilità di preparazioni galeniche è più limitata e l'adenosina è generalmente disponibile a costi più elevati in flacone di 30 mg di adenosina in 10 ml (Adenoscan, Sanofi-Aventis) da somministrare non diluito tramite pompa siringa infusoriale (Tabella 1) o in fiale di 6 mg di adenosina in 2 ml (Krenosin, Sanofi-Aventis). Per tale motivo un approccio più semplice e pragmatico può essere di stabilire il numero di fiale da 3 mg/ml necessarie per singolo paziente, da infondere in 2 o 3 min a seconda del tempo necessario alla valutazione della FFR (2 min ad esempio sono sufficienti per una normale FFR ma non per eseguire un pull-back) portandole con soluzione fisiologica a 60 ml di soluzione ed infondendole a mano cronometrando la somministrazione (Tabella 2).

È noto che l'effetto dell'adenosina i.c. raggiunge il picco entro 10 s dalla somministrazione, ma la durata d'azione è <20 s. È quindi un approccio più rapido ed economico all'induzio-

**Tabella 1.** Velocità alla quale settare la pompa siringa avvalendosi di preparato di adenosina 200 mg in 100 ml di soluzione fisiologica o di 30 mg in 10 ml di soluzione fisiologica per somministrare 140 µg/kg/min.

Peso (kg)	Velocità di infusione (ml/h)	
	Adenosina 200 mg in 100 ml	Adenosina 30 mg in 10 ml
50	210	138
60	252	168
70	294	198
80	336	228
90	378	252
100	420	282

**Tabella 2.** Numero di fiale da 3 mg/ml necessarie per singolo paziente, da infondere in 2 o 3 min a seconda del tempo necessario alla valutazione della riserva di flusso frazionale portandole con soluzione fisiologica a 60 ml di soluzione ed infondendole a mano cronometrando la somministrazione.

Peso (kg)	N. fiale per 140 µg/kg/min		N. fiale per 180 µg/kg/min	
	Durata infusione 2 min	Durata infusione 3 min	Durata infusione 2 min	Durata infusione 3 min
50	2.3	3.5	3.0	4.5
60	2.8	4.2	3.6	5.4
70	3.3	4.9	4.2	6.3
80	3.7	5.6	4.8	7.2
90	4.2	6.3	5.4	8.1
100	4.7	7.0	6.0	9.0

ne dell'iperemia, scervo da quella serie di effetti sistemici descritti in precedenza per l'adenosina e.v. ma gravato da un tasso di transitori blocchi atrioventricolari (specialmente nella somministrazione sulla coronaria destra) significativamente più alto<sup>31</sup>. A dispetto della messe di dati disponibile e del vasto uso che se ne fa nel mondo reale al posto dell'adenosina e.v., il dosaggio ottimale di adenosina i.c. non è ancora ben definito. I dosaggi inizialmente proposti (15-20 µg nella coronaria destra e 18-24 µg nella coronaria sinistra)<sup>27</sup> hanno mostrato una probabilità di sovrastimare la FFR inaccettabile. Recenti studi documentano che l'utilizzo di dosi elevate di adenosina fino a 600 µg è sicuro e paragonabile come efficacia all'adenosina e.v. anche se, d'altra parte, il progressivo incremento del dosaggio incrementa la probabilità di transitorio blocco atrioventricolare<sup>32,33</sup>. Un approccio consigliabile può essere quello di testare dosi progressive di adenosina i.c. (ad esempio da 60 µg a 600 µg) passando alla somministrazione e.v. se si sviluppa blocco atrioventricolare o in casi dubbi prossimi alla soglia di significatività<sup>34</sup>. Dal punto di vista pratico è necessario sottolineare: 1) la necessità di evitare l'utilizzo di cateteri con buchi laterali; 2) la necessità di somministrare preventivamente nitrati i.c. per determinare vasodilatazione epicardica; e 3) la necessità di limitare al minimo l'interruzione della lettura della PA necessaria all'iniezione, data la breve durata d'azione dell'adenosina i.c.

### Altri induttori di iperemia

#### *Papaverina*

L'iniezione i.c. di papaverina induce una vasodilatazione coronarica massimale; il picco dell'effetto si raggiunge dopo 10-30 s e la durata del plateau si aggira intorno ai 45-60 s<sup>33-36</sup>. Il dosaggio raccomandato è di 12-16 mg nella coronaria destra e di 16-20 mg nella coronaria sinistra. La papaverina è stata uno tra i primi induttori di iperemia testati. Pur essendo disponibile una vasta letteratura che ne documenta modalità d'azione ed efficacia, la diffusione della papaverina è stata limitata dalla sua azione pro-aritmica. Essa, infatti, può indurre un allungamento del tratto QT all'ECG, un'anomalia che può esitare in tachicardie ventricolari polimorfe e fibrillazione ventricolare<sup>37,38</sup>. È importante correggere un'eventuale ipokaliemia prima della procedura e invitare i pazienti a non assumere altri farmaci che allunghino il tratto QT, come gli antiaritmici di classe I e III, per minimizzare il rischio di tali aritmie potenzialmente mortali. In più la somministrazione contemporanea con alcuni mezzi di contrasto è pericolosa per il rischio di cristallizzazione<sup>39</sup>. Tuttavia la sua durata d'azione consente, diversamente dall'adenosina i.c., di effettuare misurazioni più prolungate come è necessario per esempio nel pull-back; ciò significa anche che sono necessari 5 min tra una misurazione e l'altra per il ritorno del Pd/PA sulla linea di base. In definitiva, è considerato un induttore di iperemia di secondo livello da riservarsi a casi particolari con controindicazione assoluta all'adenosina.

#### *Nitroprussiato sodico*

Questo agente farmacologico rilascia la muscolatura liscia a livello arterioso e venoso. Anche se si pensa che le sue azioni siano esercitate mediante il sistema nervoso simpatico, esse non dipendono da nessun recettore adrenergico specifico; quindi, diversamente dai farmaci antagonisti del sistema simpatico, il nitroprussiato sodico non modifica la distribuzione regionale del flusso ematico<sup>25</sup>. Anche nel distretto coronarico questo farmaco si comporta da induttore di vasodilatazione, attraverso

la stimolazione del rilascio di ossido nitrico<sup>40</sup>. Il suo impiego inizialmente è stato riservato al trattamento del fenomeno del "no-reflow", piuttosto che alla valutazione delle stenosi coronariche. A tale riguardo, il dosaggio di 0.6 µg/kg si è dimostrato in grado di documentare valori di FFR medi ed un numero di FFR ≤0.80 paragonabili all'adenosina i.c., ciò tuttavia al prezzo di un significativo calo pressorio, per quanto rapidamente reversibile, ma con una durata dell'iperemia massimale superiore del 25% rispetto a quella ottenuta con adenosina<sup>41</sup>. Complessivamente anche il nitroprussiato sodico deve essere visto come un agente induttore di iperemia di secondo piano da riservarsi ai casi con controindicazione assoluta all'adenosina.

#### *Altri*

L'ATP ha una breve emivita plasmatica ed è rapidamente degradata ad adenosina difosfato (ADP), AMP e adenosina. Sebbene gli effetti dell'ATP dipendano dalla sua degradazione ad adenosina, non può essere esclusa una sua azione diretta sui recettori dell'adenosina o sui purinorecettori P2. In effetti, dosaggi tra 15 e 50 µg di ATP i.c. inducono lo stesso grado di vasodilatazione di 10 mg di papaverina senza nessun cambiamento nell'emodinamica o nel tracciato elettrocardiografico<sup>42</sup>. Farmaci ampiamente utilizzati per stress non invasivi come la dobutamina o il dipiridamolo (0.56-0.84 mg/kg) sono stati impiegati occasionalmente ma non si sono mai diffusi nella pratica clinica per vari motivi anche pratici.

Infine, va detto che la ricerca farmacologica di un induttore di iperemia facile da somministrare, efficace e sicuro si è orientata verso derivati sintetici dell'adenosina selettivi per il recettore A2A, come il regadenoson<sup>25</sup>. Ciò avrebbe il vantaggio di evitare gli effetti collaterali, dipendenti dalla stimolazione dei recettori A1, A2B e A3A, caratteristici dell'adenosina come broncospasmo, dispnea e effetti crono-dromotropi negativi. A dispetto della vasta esperienza disponibile nel campo della medicina nucleare, pochi dati sono disponibili come induttore di iperemia nella valutazione con FFR. Essi tuttavia mostrerebbero un'efficacia paragonabile all'adenosina e.v. con minori effetti collaterali, un'azione più rapida e un dosaggio fisso indipendente dal peso<sup>43</sup>. Ciò, ovviamente, con costi più alti. Tale farmaco non è attualmente disponibile in Italia.

### EVIDENZE E PRINCIPALI STUDI CLINICI

Le linee guida europee 2014 sulla rivascolarizzazione miocardica indicano l'utilizzo della FFR in classe I con livello di evidenza A per identificare stenosi coronariche emodinamicamente rilevanti in assenza di evidenza di ischemia<sup>44</sup>. Tale indicazione è supportata dall'ampio numero di studi clinici pubblicati sull'efficacia e utilità della valutazione fisiologica della malattia coronarica a partire dalla fine degli anni '90<sup>5,45,46</sup>.

Nel complesso, questi studi hanno indicato che la combinazione di valutazione anatomica del lume delle arterie coronarie epicardiche alla coronarografia con la valutazione funzionale mediante guida di pressione/FFR è indispensabile per adattare il trattamento di singoli pazienti con malattia coronarica. È stato dimostrato che: 1) il differimento dell'intervento coronarico sulla base dell'esito della FFR è sicuro, e 2) l'angioplastica delle sole stenosi coronariche funzionalmente significative fornisce risultati migliori rispetto a procedure effettuate su tutte le lesioni angiograficamente significative in diversi contesti anatomici e clinici.

Come risultato, la FFR ha ottenuto la raccomandazione di classe IA per specifici dispositivi di intervento coronarico percutaneo e farmacoterapia nelle recenti linee guida europee<sup>44</sup>.

### **Sicurezza dell'angioplastica differita (stenosi angiograficamente intermedie o dubbie)**

L'indicazione generale per la FFR è, e rimarrà, la valutazione delle conseguenze funzionali di una determinata stenosi coronarica di entità angiografica dubbia nel soggetto senza una chiara evidenza di ischemia al test non invasivo o di imaging. Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza dell'angioplastica coronarica (*percutaneous coronary intervention*, PCI) differita basata sulla FFR<sup>47</sup>.

Lo studio DEFER<sup>23</sup> è stato il primo studio randomizzato a dimostrare sia la sicurezza che l'efficacia dell'esecuzione della PCI basata sulla FFR in termini di eventi cardiaci. Su 325 pazienti, coloro che avevano una FFR  $\geq 0.75$  venivano assegnati in modo casuale a differimento o PCI. Con FFR  $< 0.75$ , la PCI è stata eseguita come previsto (gruppo di riferimento). Al follow-up a 5 anni la sopravvivenza libera da eventi non era differente tra i due gruppi con FFR  $\geq 0.75$  ma era significativamente peggiore nel gruppo di riferimento (63%,  $p=0.03$ ). Il tasso composito di morte cardiaca e infarto miocardico acuto è stato rispettivamente del 3.3%, 7.9% e 15.7% ( $p=0.21$  per PCI differita vs PCI non differita,  $p=0.003$  vs gruppo di riferimento).

Questi risultati suggerivano che l'uso della FFR per differire la PCI nei pazienti con malattia coronarica stabile è sicuro e che l'esito clinico di pazienti in cui la FFR indicava l'assenza di stenosi emodinamicamente significativa, è molto favorevole. In questa popolazione il rischio di morte o infarto miocardico è di circa 1% all'anno e questo rischio non è diminuito dalla PCI.

Questi dati sono stati recentemente confermati con l'uso del cut-off di 0.80 e follow-up clinico a 6 anni da Miller et al.<sup>48</sup>. In un ampio studio retrospettivo di Li et al.<sup>49</sup> l'uso della FFR era significativamente associato ad un tasso ridotto di morte o infarto miocardico (hazard ratio [HR] 0.80; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.66-0.96;  $p=0.02$ ) rispetto ad una strategia di rivascularizzazione senza FFR.

### **Malattia coronarica multivasale**

I pazienti con malattia multivasale rappresentano una popolazione molto eterogenea caratterizzata spesso da una notevole discrepanza tra la severità anatomica e quella funzionale della malattia. Ad oggi, è stato dimostrato che una strategia di trattamento FFR-guidata in pazienti con malattia coronarica multivasale è associata a un risultato a lungo termine favorevole rispetto ad un processo decisionale basato sulla sola anatomia.

Lo studio FAME<sup>24</sup> è stato il primo grande trial randomizzato a mostrare il beneficio di una strategia di PCI FFR-guidata. In questo studio, 1005 pazienti con malattia coronarica multivasale sono stati randomizzati a PCI sulla base della sola angiografia o PCI guidata da misure FFR con cut-off di 0.80. Il tasso di eventi avversi maggiori a 1 anno è stata inferiore nel gruppo FFR che nel gruppo angiografia (13.2 vs 18.3%;  $p=0.02$ ). Il 78% dei pazienti nel gruppo angiografia era libero da angina a 1 anno, rispetto all'81% nel gruppo FFR ( $p=0.20$ ).

Inoltre, nello studio FAME 2<sup>50</sup>, 1220 pazienti con malattia coronarica stabile in cui almeno una stenosi era funzionalmente significativa (FFR  $\leq 0.80$ ) sono stati randomizzati a PCI FFR-guidata e terapia medica ottimale o terapia medica da sola. Il

reclutamento è stato interrotto prematuramente a causa di una significativa differenza tra i gruppi nella percentuale di pazienti che ha avuto un evento primario (4.3% nel gruppo PCI e 12.7% nel gruppo terapia medica, HR con PCI 0.32; IC 95% 0.19-0.53;  $p<0.001$ ). La differenza è dovuta ad un basso tasso di rivascularizzazione urgente nel gruppo PCI rispetto al gruppo terapia medica (1.6 vs 11.1%; HR 0.13; IC 95% 0.06-0.30;  $p<0.001$ ). Aldilà dei risultati positivi in questi termini, lo studio presenta alcuni limiti. Primo tra tutti, la mancanza di una dimostrazione di vantaggio in termini di endpoint come la mortalità cardiovascolare o gli infarti nel follow-up (ferma restando la evidente riduzione degli infarti periprocedurali). Inoltre, anche nel lavoro di presentazione a 2 anni, il follow-up medio è di 7 mesi, periodo breve che può lasciare spazio a errori di valutazione dei risultati, soprattutto in termini di riduzione o meno di mortalità. Altro possibile limite, l'uso mandatorio della duplice terapia antiaggregante solo nel gruppo PCI (conseguente all'impianto di stent), con possibile ruolo confondente nella valutazione dei risultati.

In un sottogruppo di pazienti dello studio FAME, il SYNTAX score (SS)<sup>51</sup> è stato confrontato con un punteggio SYNTAX FFR-guidato, definito "functional SYNTAX score" (FSS) e determinato dalle sole lesioni con FFR  $\leq 0.80$ , rispetto alla capacità di predire eventi avversi maggiori ad 1 anno. I pazienti sono stati suddivisi in terzili di rischio sulla base del SS. Dopo aver determinato il FSS per ogni paziente, il 32% è stato spostato in un gruppo a basso rischio e il FSS ha dimostrato una migliore accuratezza predittiva per eventi avversi maggiori rispetto al SS. Pertanto, ricalcolando il SS incorporando solo le lesioni funzionalmente significative, diminuisce il numero di pazienti ad alto rischio e si ha una migliore capacità di determinare il rischio di eventi avversi nei pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti a PCI.

### **Riserva di flusso frazionale dopo sindromi instabili e infarto miocardico**

Dei 1005 pazienti inclusi nello studio FAME, 328 avevano angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)<sup>52</sup>. La FFR ha comportato una riduzione del rischio di eventi avversi maggiori cardiaci e dei suoi componenti sovrapponibile a quella osservata in pazienti con sindromi stabili (riduzione del rischio assoluto del 5.1 vs 3.7%;  $p=0.92$ ). Risultati simili sono stati riportati dagli studi di Fischer et al.<sup>53</sup> e Lopez-Palop et al.<sup>54</sup>.

L'affidabilità della valutazione fisiologica della lesione coronarica non colpevole durante PCI nei pazienti con infarto miocardico acuto è stata valutata in un altro studio<sup>55</sup>. Le misurazioni della FFR in 112 stenosi "nonculprit" sono state ottenute immediatamente dopo PCI della stenosi colpevole e sono stati ripetuti 35  $\pm$  4 giorni dopo: il valore di FFR delle stenosi "nonculprit" non è cambiato tra la fase acuta e il follow-up (0.77  $\pm$  0.13 vs 0.77  $\pm$  0.13;  $p=NS$ ). In soli 2 pazienti, il valore di FFR era  $>0.80$  nella fase acuta e  $<0.75$  nel follow-up. Pertanto durante la fase acuta delle sindromi coronariche acute, la gravità della stenosi "nonculprit" può attendibilmente essere valutata mediante FFR. Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato, dedicato alla valutazione della FFR nei pazienti con NSTEMI: il FAMOUS-NSTEMI<sup>56</sup>. Nel trial in questione, i pazienti con indicazione clinica di NSTEMI alla coronarografia sono stati randomizzati a rivascularizzazione guidata dall'angiografia vs rivascularizzazione guidata dalla FFR. Dai dati disponibili a 1 anno, in circa il 20% dei casi la FFR ha

cambiato l'approccio alla terapia (rivascolarizzazione/terapia medica), con un tasso di eventi nel follow-up sovrapponibile. Tale studio presentava tuttavia alcuni limiti: inclusione di centri con scarsa esperienza di valutazione funzionale del circolo coronarico, intervallo di 72h tra diagnosi clinica e valutazione invasiva (facendo quindi pensare che non si trattasse di pazienti così "acuti").

### **Riserva di flusso frazionale nei pazienti con pregresso infarto miocardico**

Nei pazienti stabili con precedente infarto del miocardio, il tessuto vitale è in parte sostituito da tessuto cicatriziale. Pertanto, la massa totale di miocardio funzionale fornita da una determinata arteria tenderà a diminuire. Per definizione, il flusso iperemico sarà a sua volta diminuito. Supponendo pertanto che la morfologia della stenosi rimanga identica, la FFR dovrà aumentare<sup>57-59</sup>.

Per quanto concerne invece le lesioni "nonculprit", dati precedenti avevano suggerito che la funzione microvascolare sarebbe anormale nelle regioni lontane da un infarto miocardico recente<sup>60</sup>. Tuttavia, un lavoro più recente, che ha tenuto conto della pressione coronarica distale, indica che la resistenza iperemica è normale nei segmenti remoti<sup>61</sup>.

### **Valutazione della malattia del tronco comune**

I test non invasivi spesso risultano non dirimenti in pazienti con stenosi del tronco comune. Difetti di perfusione sono spesso visti solo in un territorio vascolare, soprattutto quando la coronaria destra è malata in modo significativo<sup>54</sup>. Inoltre, il tracciante può essere ridotto in tutti i distretti vascolari (ischemia equilibrata), dando luogo a studi con risultati falsi negativi<sup>62</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che la FFR potrebbe essere utilizzata in modo sicuro e che la decisione di differire il trattamento con FFR >0.80 è sicura<sup>63</sup>.

Hamilos et al.<sup>64</sup> hanno valutato 213 pazienti con stenosi moderata del tronco comune. Con FFR >0.80, i pazienti sono stati trattati con terapia medica, con FFR <0.80, è stato eseguito il trattamento con bypass aortocoronarico. Le stime di sopravvivenza libera da eventi a 5 anni erano del 74.2% nel gruppo non chirurgico e dell'82.8% nel gruppo chirurgico (p=NS).

La malattia del tronco comune è raramente isolata. Daniels et al.<sup>65</sup> hanno validato un modello *in vitro* di circolazione coronarica per creare una stenosi intermedia fissa del tronco comune e una stenosi variabile della discendente anteriore e della circonflessa. Il valore di FFR del tronco comune, in assenza di malattia concomitante a valle, è stato confrontato con il valore di FFR con malattia concomitante a valle misurata con diversi gradi di stenosi di discendente anteriore e circonflessa. Risultato principale dello studio è stato che la presenza di vari gradi di stenosi a valle del tronco comune non influenza significativamente il valore di FFR misurata a valle del tronco comune (tronco comune + lesione a valle:  $0.76 \pm 0.06$  vs lesione isolata del tronco comune:  $0.76 \pm 0.05$ ;  $p=0.124$ ).

### **Stenosi seriate**

L'aterosclerosi è, per natura, una malattia diffusa. Quando sono presenti più stenosi nella stessa arteria, il concetto e il valore clinico della FFR rimangono validi. La FFR può teoricamente essere calcolata per ciascuna stenosi singolarmente<sup>66</sup>. Tuttavia, questo non è né pratico né facile e quindi di scarsa utilità nel laboratorio di emodinamica. Praticamente, come per

la malattia diffusa, una manovra di trazione all'indietro (pull-back) sotto iperemia massimale è l'unico modo per apprezzare la posizione esatta e il significato fisiologico di stenosi sequenziali.

I risultati fisiologici e clinici della rivascolarizzazione FFR-guidata con stent medicati in stenosi seriali all'interno della stessa coronaria sono stati valutati da Kim et al.<sup>67</sup>. Un totale di 131 pazienti (141 vasi e 298 lesioni) con stenosi multiple intermedie all'interno della stessa coronaria sono stati valutati mediante misurazione della FFR con tracciati di pressione pull-back e le stenosi che determinavano il più evidente calo pressorio venivano stentate per prime e poi ripetuta la valutazione funzionale. Durante il follow-up medio di  $501 \pm 311$  giorni, non ci sono stati eventi correlati a lesioni differite suggerendo che la strategia di rivascolarizzazione FFR-guidata era sicura ed efficace. Questa strategia può ridurre il numero di rivascolarizzazioni inappropriate e massimizzare il beneficio della PCI.

### **Lesioni in biforcazione**

Le stenosi in biforcazione sono particolarmente difficili da valutare con la sola angiografia e la PCI di biforcazioni è spesso più difficile che per stenosi di un vaso singolo. I principi della FFR sono certamente validi per le lesioni in biforcazione, anche se i dati di outcome clinici sono attualmente limitati. Due recenti studi di Koo et al.<sup>68,69</sup> hanno mostrato che nella maggior parte dei casi la stima visuale della stenosi del "jailed side branch" dopo stenting del ramo principale è sovrastimata e che se la FFR è >0.75, l'outcome clinico è eccellente senza ulteriori manovre.

### **Riserva di flusso frazionale dopo angioplastica coronarica**

L'uso di FFR per valutare i risultati della PCI è meno studiato. Una relazione inversa è stata dimostrata tra FFR post-PCI e il tasso di restenosi<sup>70,71</sup>. Dopo stenting, nessun gradiente dovrebbe essere teoricamente presente attraverso uno stent ben apposto. In un grande registro multicentrico su 750 pazienti la FFR è stata ottenuta dopo stenting tecnicamente riuscito. Un valore di FFR post-PCI <0.90 era ancora presente in quasi un terzo dei pazienti ed era associato alla presenza di malattia diffusa e outcome peggiore. Pertanto nella valutazione funzionale post-stenting è necessario ottimizzare la procedura per ottenere un valore di FFR  $\geq 0.90$ .

### **Riserva di flusso frazionale e disfunzione endoteliale**

L'endotelio svolge un ruolo importante nella regolazione del flusso miocardico e ha un forte impatto sulla storia naturale della malattia coronarica<sup>72</sup>. Un endotelio disfunzionante è una caratteristica dell'aterosclerosi e si può ipotizzare che la maggioranza dei pazienti in cui è misurata la FFR hanno un certo grado di disfunzione endoteliale. Questo ha due conseguenze pratiche. Innanzitutto, la misurazione della FFR dovrebbe essere eseguita sempre dopo la somministrazione di nitrati (vasodilatatore endotelio-indipendente), come già specificato nella sezione sui farmaci per l'induzione di iperemia. Peraltro, tutti gli studi di validazione della FFR sono stati condotti dopo somministrazione di nitrati. In secondo luogo, una disfunzione endoteliale severa con vasocostrizione paradossa durante l'esercizio fisico potrebbe essere responsabile per i rari casi di ischemia inducibile nonostante una FFR >0.80 dopo nitrati osservata durante lo studio funzionale nel laboratorio di emodinamica.

DOCUMENTO DI POSIZIONE SICI-GISE SULLA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CORONAROPATIA

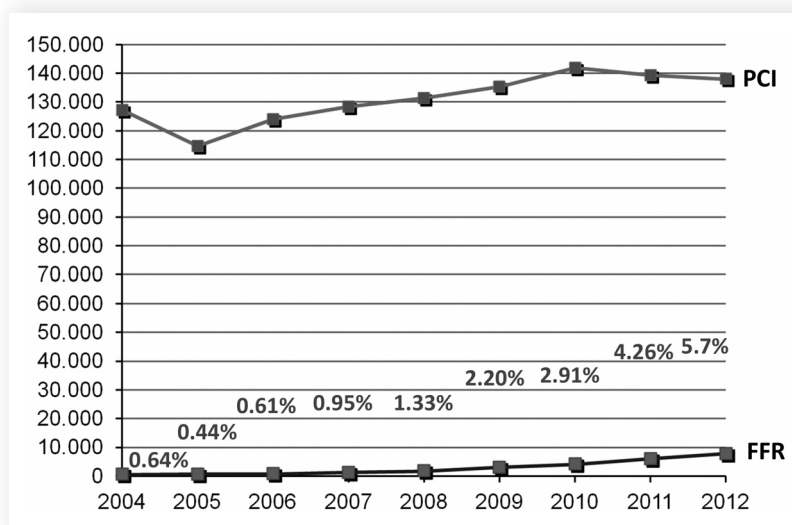


Figura 3. Trend temporale di penetrazione della metodica basata sulla determinazione della riserva di flusso frazionale (FFR) sul territorio italiano. PCI, angioplastica coronarica.

**CONSIDERAZIONI ECONOMICHE**

L'utilizzo della metodica FFR in Italia, così come in altri paesi europei e negli Stati Uniti, è andato progressivamente aumentando negli anni, parallelamente alla disponibilità di dati scientifici a supporto della sua utilità e della sua costo-efficacia (Figura 3). In Italia, nel 2012 sono state eseguite circa 138 000 PCI (dati GISE), delle quali il 28% costituito da procedure multivasali. Complessivamente, sono state utilizzate circa 7900 guide di pressione e di flusso, che rappresentano circa il 6% delle PCI e il 20% dei casi con stenosi multivasale. Tuttavia, come si evince dal confronto con nazioni europee che hanno un volume di PCI paragonabile a quello italiano, ovvero Gran Bretagna e Francia (Figura 4), in Italia se ne fa un uso ancora molto limitato.

Partendo da tali dati, al fine di stimare le conseguenze dell'utilizzo della guida di pressione su tutto il territorio italiano con percentuali in linea con quella delle suddette nazioni europee, abbiamo calcolato, partendo dai risultati dello studio FAME (Figura 5), l'impatto dell'utilizzo della guida di pressione sull'outcome clinico, vale a dire sul numero di procedure di stenting, numero di stent utilizzati e sul numero di eventi cardiovascolari nell'anno successivo all'utilizzo. Come si evince dalla Figura 5, in base allo studio FAME si può considerare come la valutazione FFR-guidata consenta di trattare un numero minore di vasi in un'alta percentuale di pazienti (per esempio, i pazienti con 3 vasi trattati passano dal 23% al 3%) e consenta di evitare del tutto il trattamento invasivo nel 12% dei pazienti.

Considerando il costo medio di una sonda FFR (700€) e utilizzando i valori DRG ("diagnosis-related groups", ovvero l'equivalente italiano dei raggruppamenti omogenei di diagnosi) per posizionamento di stent e coronarografia e per eventi cardiovascolari (infarto miocardico, bypass aortocoronarico) in vigore nelle diverse regioni italiane, tali risultati sono stati valorizzati da un punto di vista economico, in modo da fornire un'indicazione sull'impatto della guida di pressione sui costi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per i costi dei ricoveri, trattandosi di prospettiva del SSN, sono stati

utilizzati i valori DRG. Per quanto riguarda la procedura di impianto di stent è stato considerato, in maniera conservativa, un solo DRG.

Considerando le stime riportate in Tabella 3 e le evidenze dello studio FAME, è stato stimato l'impatto ottenibile in Italia in termini clinici (Tabella 4) ed economici (Tabella 5) utilizzando la misurazione della FFR. Tenendo presenti il risparmio complessivo medio (stent + eventi cardiovascolari evitati) sopra-menzionati, la riduzione di spesa per il SSN nei 3 anni ammonterebbe a oltre 37 milioni di euro (Tabella 5), che rimarrebbe ancora significativo (oltre 10 milioni di euro) anche se il SSN co-

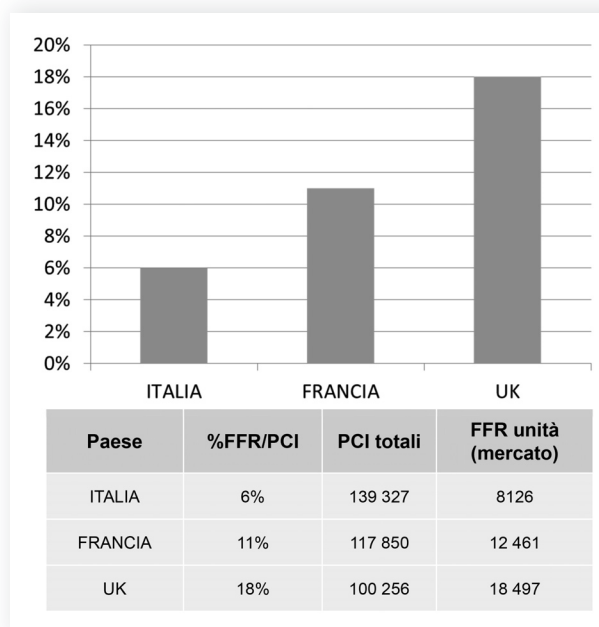
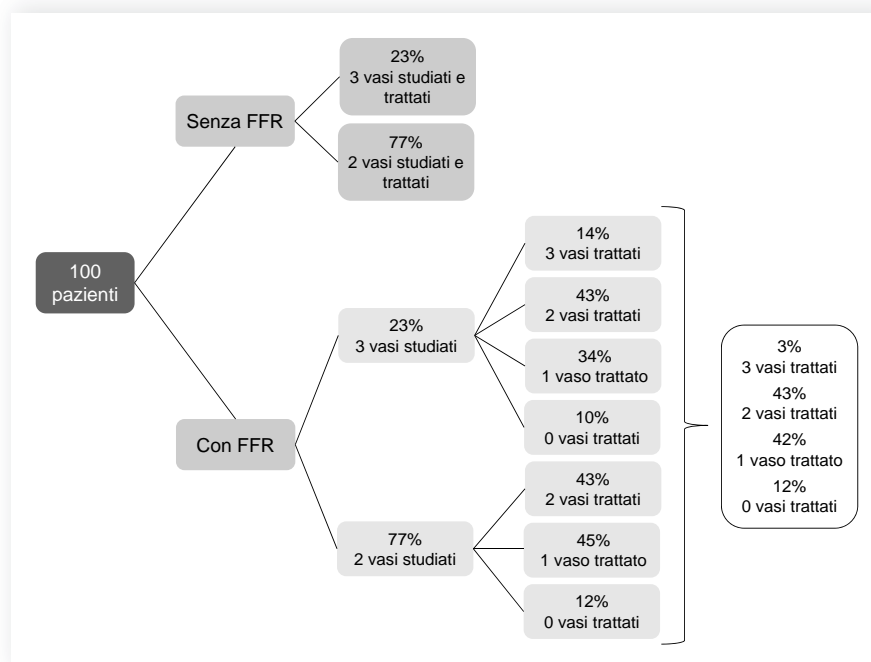


Figura 4. Penetrazione della metodica basata sulla determinazione della riserva di flusso frazionale (FFR)/guida di pressione in paesi europei con volumi simili di procedure di angioplastica coronarica (PCI) nell'anno 2012.





**Figura 5.** Impatto dell'utilizzo della riserva di flusso frazionale (FFR) in pazienti con malattia multivasale sul numero di stent utilizzato (fonte: studio FAME).

**Tabella 3.** Stima del numero di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica e nei quali è stata effettuata la determinazione della riserva di flusso frazionale in Italia nell'arco di 3 anni.

	Anno 1	Anno 2	Anno 3
N. pazienti con PCI <sup>a</sup>	141 712	141 712	141 712
% pazienti multivaso <sup>a</sup>	30.8%	30.8%	30.8%
N. pazienti con FFR <sup>b</sup>	11 218	13 374	15 032
% su totale PCI	7.9%	9.4%	10.6%

FFR, riserva di flusso frazionale; PCI, angioplastica coronarica.  
<sup>a</sup> il numero di PCI e la percentuale dei pazienti con malattia multivasale sono stati considerati invariati negli anni; <sup>b</sup> il numero dei pazienti con determinazione della FFR è stato stimato dal gruppo di lavoro.

**Tabella 4.** Utilizzo della metodica basata sulla riserva di flusso frazionale in Italia nell'arco di 3 anni: outcome clinici.

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
Stent evitati	9521	11 351	12 758	33 630
Giorni di degenza evitati	3365	4012	4510	11 887
Rivascolarizzazioni percutanee evitate	202	241	271	714
Rivascolarizzazioni chirurgiche evitate	157	187	210	554
Infarti evitati	236	281	316	833

**Tabella 5.** Impatto economico annuale (€) dell'utilizzo del sistema di misurazione della riserva di flusso frazionale (FFR).

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale
Totale risparmi per il SSN durante procedura di stenting	5 808 465	6 924 891	7 783 680	20 517 036
Totale risparmi per il SSN per eventi evitati	4 829 473	5 757 730	6 471 774	17 058 978
Totale risparmi per il SSN	10 637 938	12 682 621	14 255 454	37 576 014
Totale risparmi per il SSN (ipotesi conservativa, al netto del rimborso massimo per la guida di pressione)	3 009 918	3 588 445	4 033 465	10 631 827

SSN, Servizio Sanitario Nazionale.  
 Utilizzando i valori DRG, risulta che l'utilizzo della guida di misurazione della FFR consentirebbe al SSN di risparmiare in media per paziente in 1 anno circa 1000€, considerando sia la procedura di stenting che gli eventi cardiovascolari annuali. Considerando il totale dei pazienti diagnosticati con guida di pressione, il risparmio complessivo per il SSN nei 3 anni ammonterebbe a 37.6 milioni di euro. Sottraendo un valore economico massimo attribuibile alla guida di pressione, si otterrebbe un risparmio minimo di 10.6 milioni di euro in 3 anni.

prisse per intero la spesa sostenuta dai singoli centri per l'acquisto della sonda FFR. Senza considerare che, con l'incremento dell'utilizzo del dispositivo, oltre all'ingresso sul mercato di nuovi produttori, i costi sostenuti per l'acquisto della sonda stes-

sa si ridurrebbero significativamente. Da un punto di vista di politica sanitaria, infatti, attualmente non esiste un riconoscimento tariffario specifico da parte del SSN e dei singoli sistemi sanitari regionali per remunerare/incentivare l'utilizzo del dispositi-

DOCUMENTO DI POSIZIONE SICI-GISE SULLA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CORONAROPATIA

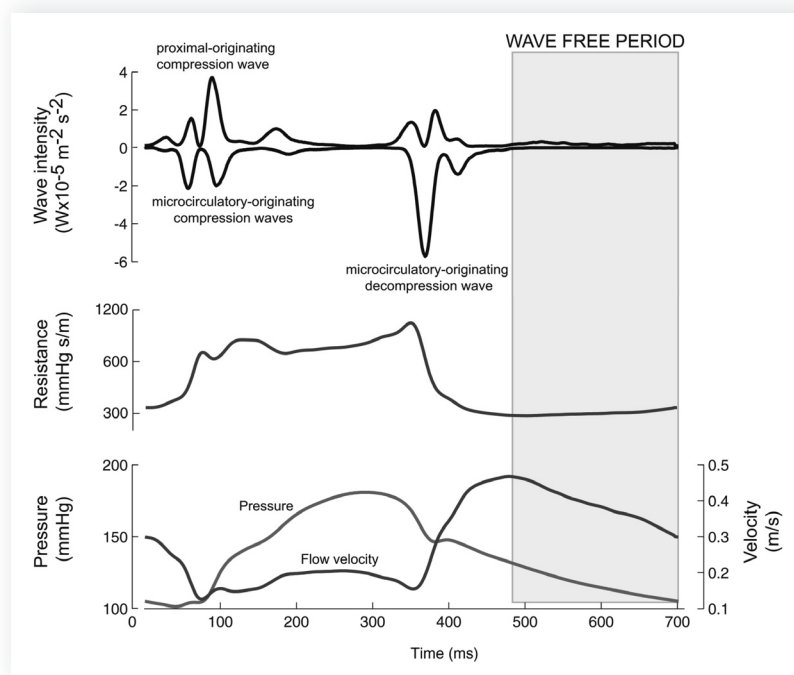


Figura 6. Schematizzazione del “wave-free period” nell’ambito di un ciclo cardiaco. Modificata da Sen et al.<sup>73</sup>.

vo da parte degli ospedali. Allo stato attuale, in caso di effettuazione di una coronarografia guidata dalla tecnologia FFR, la tariffa DRG rimane quella della coronarografia. In caso di successiva PCI, la tariffa DRG rimane quella del ricovero per esecuzione di angioplastica.

Dalle stime di impatto economico sopra presentate, si evince che l’inserimento della guida di pressione nel percorso diagnostico del paziente consente di perseguire l’appropriatezza terapeutica, avere una diagnosi accurata, migliorare l’outcome dei pazienti, evitare gli eventi avversi cardiovascolari maggiori associati agli stent impiantati in modo improprio e ottenere un risparmio di eventi maggiori. Di conseguenza, l’utilizzo della guida di pressione, che ha già ottenuto l’indicazione di classe IA dalle linee guida europee<sup>47</sup>, dovrebbe essere routine nella pratica clinica, data la evidente costo-efficacia.

Ad oggi, la spesa del dispositivo è interamente a carico dell’azienda sanitaria, non esistendo un rimborso specifico, e questo sicuramente influisce sulla sua ridotta diffusione in Italia rispetto a paesi europei simili per volumi di trattamento dell’aterosclerosi coronarica per via percutanea. Pertanto, un rimborso *ad hoc* per la guida di pressione consentirebbe di incentivarne la diffusione al fine di migliorare i risultati clinici senza gravare sui costi del SSN, anzi ottenendo un risparmio consistente.

**NUOVI INDICI DI SEVERITÀ DELLA STENOSI: IL GRADIENTE DI PRESSIONE TRANSTENOTICO DIASTOLICO A RIPOSO**

Nel tentativo di superare le limitazioni (cliniche, economiche e di set-up) legate all’uso dell’adenosina e di conseguenza della FFR, è stato recentemente introdotto nella pratica clinica l’“instantaneous wave-free ratio” (iFR) per valutare in pazienti stabili la severità di una stenosi coronarica<sup>73</sup>. L’iFR è un gradiente pressorio translesionale istantaneo, misurato du-

rante il “wave-free period” del ciclo cardiaco, ovvero nel periodo in cui le resistenze al flusso coronarico sono costanti e minime (Figura 6). Può essere schematizzato con la seguente formula:

$$iFR = PD_{wfp} / PA_{wfp}$$

dove PD è la pressione distale alla lesione, PA la pressione a monte della lesione e wfp il “wave-free period”.

Vari studi, prevalentemente effettuati su pazienti stabili, hanno dimostrato una buona correlazione tra iFR e FFR. In particolare, la correlazione tra i due metodi è stata maggiore del 90% al di fuori degli intervalli di iFR e FFR intermedi, con una concentrazione di piccole differenze intorno al cut-off diagnostico<sup>73</sup>. Tali differenze possono essere attribuite al fatto che: 1) la risposta all’adenosina può essere differente tra una prima misurazione e la seconda misurazione anche nello stesso soggetto; 2) le fluttuazioni spontanee della pressione sono maggiori in sistole che in diastole; 3) la FFR è calcolata da pressioni medie, mentre l’iFR viene calcolato da misure ottenute battito per battito; 4) le resistenze coronariche nel cosiddetto “wave-free period” diastolico possono essere più elevate rispetto a quelle ottenute durante iperemia. Petraco et al.<sup>76</sup> hanno proposto una strategia ibrida iFR-FFR in cui il trattamento dello stenosi era differito quando l’iFR era in un range in cui il valore predittivo negativo era alto, o veniva effettuato quando l’iFR era nel range in cui il valore predittivo positivo era alto. Per valori di iFR compresi tra 0.86 e 0.93 (la zona grigia dell’iFR) veniva invece testata la lesione con adenosina/FFR come di consueto<sup>74-76</sup>. È molto recente la pubblicazione di uno studio italiano sulla valutazione dell’iFR nelle sindromi coronariche acute e nella malattia multivasale<sup>77</sup>.

Oltre all’iFR, un’altra metodica è stata valutata, in particolare in confronto alla FFR: l’indice di resistenza basale derivante dalla stenosi (*basal stenosis resistance*, BSR), che correla con

il gradiente transtenotico alla velocità media distalmente alla stenosi stessa. Come evidenziato anche da recenti studi, anche la BSR sembra correlarsi in buona misura con la presenza o meno di ischemia<sup>78</sup>.

Al momento, mancando per l'iFR e la BSR robuste evidenze cliniche che hanno invece supportato l'implementazione pratica della FFR, è sicuramente prematuro ritenere di sostituire la FFR con l'iFR o la BSR. Nuovi dati ed una più ampia esperienza determineranno il ruolo specifico di queste metodiche.

## RIASSUNTO

La valutazione funzionale della severità delle stenosi coronariche è entrata ormai stabilmente nella pratica quotidiana dei laboratori di emodinamica. Tale valutazione, effettuata tramite la cosiddetta "guida di pressione" per il calcolo della riserva di flusso frazionale (*fractional flow reserve*, FFR), è attualmente lo strumento principale per lo studio di quelle stenosi il cui impatto funzionale, ovve-

ro la capacità di provocare ischemia miocardica, sia dubbio alla luce della sola angiografia, come esplicitamente dichiarato nelle linee guida internazionali che conferiscono all'analisi funzionale una indicazione di classe Ia.

Il presente documento ha diverse finalità: 1) sintetizzare le nozioni teoriche e fisiopatologiche alla base dell'utilizzo della guida di pressione; 2) fornire una linea guida per l'utilizzo dei farmaci necessari per il calcolo della FFR; 3) schematizzare le evidenze scientifiche presenti nella letteratura; 4) fornire una stima del risparmio di risorse economiche associato all'utilizzo della guida di pressione.

Riteniamo che una più ampia e chiara comprensione di questa tecnologia sia utile per il cardiologo interventista, nonché per il cardiologo clinico o il medico di area internistica che si trovi a gestire pazienti affetti da cardiopatia ischemica, per i cardiocirurghi, i ricercatori ma anche per coloro che amministrano la cosa pubblica, in un momento come questo di cruciale necessità di ottimizzare la spesa sanitaria.

**Parole chiave.** Ischemia miocardica; Lesione coronarica; Rivascolarizzazione miocardica.

## BIBLIOGRAFIA

- Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-42.
- Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971;27: 416-32.
- Vik-Mo H, Mjos OD. Influence of free fatty acids on myocardial oxygen consumption and ischemic injury. *Am J Cardiol* 1981; 48:361-5.
- Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;95:522-8.
- Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-93.
- Chhatrivala AK, Ragosta M, Powers ER, et al. High left ventricular mass index does not limit the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of lesion severity. *J Invasive Cardiol* 2006;18:544-9.
- Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:43-51.
- De Bruyne B1, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
- Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:73-97.
- Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, Yin L, Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:794-801.
- Farhi ER, Klocke FJ, Mates RE, et al. Tone-dependent waterfall behavior during venous pressure elevation in isolated canine hearts. *Circ Res* 1991;68:392-401.
- Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;19:117-66.
- Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis: current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:31-41.
- Wolf C, Cai WJ, Vosschulte R, et al. Vascular remodeling and altered protein expression during growth of coronary collateral arteries. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30: 2291-305.
- Braunwald E, Teunissen PF, Horrevoets AJ, van Royen N. The coronary collateral circulation: genetic and environmental determinants in experimental models and humans. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:897-904.
- Schaper W, Buschmann I. Collateral circulation and diabetes. *Circulation* 1999; 99:2224-6.
- Pepper MS. Manipulating angiogenesis: from basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:605-19.
- Pijls NH, Tonino PA. The crux of maximum hyperemia: the last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1093-5.
- Kern MJ, Lerman A, Bech JW, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114:1321-41.
- Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.
- Olsson RA, Davis CJ, Khouri EM, Patterson RE. Evidence for an adenosine receptor on the surface of dog coronary myocytes. *Circ Res* 1976;39:93-8.
- 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.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
- McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:198-204.
- Raed AA, Gilbert JZ, Trimm JR, Baldwin SA, Iskandrian AE. Effect of caffeine administered intravenously on intracoronary administered adenosine-induced coronary hemodynamics in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:343-6.
- Nahser PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. The effect of aminophylline on pharmacological stress with intravenous adenosine. *Am J Cardiol Imaging* 1996;10:149-53.
- Seo MK, Koo BK, Kim JH, et al. Comparison of hyperemic efficacy between central and peripheral venous adenosine infusion for fractional flow reserve measurement. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:401-5.
- Pijls N, De Bruyne B. *Coronary Pressure*. 2nd edition. Amsterdam: Kluwer Academic Publishers, 2000.

## DOCUMENTO DI POSIZIONE SICI-GISE SULLA VALUTAZIONE FUNZIONALE DELLA CORONAROPATIA

- 30.** Lindstaedt M, Bojara W, Holland-Letz T, et al. Adenosine-induced maximal coronary hyperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access. *Clin Res Cardiol* 2009;98:717-23.
- 31.** Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000;140:651-7.
- 32.** Casella G, Leibig M, Schiele TM, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J* 2004;148:590-5.
- 33.** De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1079-84.
- 34.** Leone AM, Porto I, De Caterina AR, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:402-8.
- 35.** Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73:444-51.
- 36.** van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, van Gelder B, Bech JW, Pijls NH. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:120-5.
- 37.** Inoue T, Asahi S, Takayanagi K, Moorooka S, Takabatake Y. QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology* 1994;84:9-13.
- 38.** Vrolix M, Piessens J, De Geest H. Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur Heart J* 1991;12:273-6.
- 39.** De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, Heyndrickx GR. Intracoronary and intravenous adenosine 50-triphosphate, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003;107:1877-83.
- 40.** Bates JN, Baker MT, Guerra R Jr, Harrison DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem Pharmacol* 1991;42(Suppl):S157-65.
- 41.** Parham WA, Bouhasin A, Ciaramita JP, Khoukaz S, Herrmann SC, Kern MJ. Coronary hyperemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside. *Circulation* 2004;109:1236-43.
- 42.** Sonoda S, Takeuchi M, Nakashima Y, Kuroiwa A. Safety and optimal dose of intracoronary adenosine 5'-triphosphate for the measurement of coronary flow reserve. *Am Heart J* 1998;135:621-7.
- 43.** Arumugham P, Figueredo VM, Patel PB, Morris DL. Comparison of intravenous adenosine and intravenous regadenoson for the measurement of pressure-derived coronary fractional flow reserve. *EuroIntervention* 2013;8:1166-71.
- 44.** Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517-92.
- 45.** 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.
- 46.** Pijls NHJ, 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.
- 47.** Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;38:2949-3003.
- 48.** Miller LH, Toklu B, Rauch J, Lorin JD, Lobach I, Sedlis SP. Very long-term clinical follow-up after fractional flow reserve-guided coronary revascularization. *J Invasive Cardiol* 2012;7:309-15.
- 49.** Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, et al. Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J* 2013;34:1375-83.
- 50.** De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
- 51.** Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al.; FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1211-8.
- 52.** Sels JW, Tonino PA, Siebert U, et al. 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;11:1183-9.
- 53.** Fischer JJ, Wang XQ, Samady H, et al. 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.
- 54.** Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A, et al. Usefulness of the fractional flow reserve derived by intracoronary pressure wire for evaluating angiographically intermediate lesions in acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:686-94.
- 55.** Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274-81.
- 56.** Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al.; FAMOUS-NSTEMI Investigators. Fractional flow reserve vs angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015;36:100-11.
- 57.** Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:222-7.
- 58.** Beleslin B, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, et al. The value of fractional and coronary flow reserve in predicting myocardial recovery in patients with previous myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29:2617-24.
- 59.** Beleslin B, Dobric M, Sobic-Saranovic D, et al. Fractional flow reserve and myocardial viability as assessed by SPECT perfusion scintigraphy in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:157-62.
- 60.** Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, Westerhof N, Lammertsma AA, Visser CA. Hyperaemic microvascular resistance is not increased in viable myocardium after chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2320-5.
- 61.** Lima RSL, 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.
- 62.** Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol* 2007;99:896-902.
- 63.** Bech GJ, Droste H, Pijls NH, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001;86:547-52.
- 64.** Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main

- coronary artery stenosis. *Circulation* 2009; 120:1505-12.
- 65.** Daniels DV, van't Veer M, Pijls NH, et al. The impact of downstream coronary stenoses on fractional flow reserve assessment of intermediate left main disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;10:1021-5.
- 66.** De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000;101:1840-7.
- 67.** Kim HL, Koo BK, Nam CW, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;10:1013-8.
- 68.** Koo BK, Kang, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:633-7.
- 69.** Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiologic evaluation of the provisional side branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008;29:726-32.
- 70.** Veer M, Pijls NHJ, Aarnoudse W, Koolen JJ, Van de Vosse FN. Hemodynamic evaluation of coronary stents. *Eur Heart J* 2006;27:1811-7.
- 71.** Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al.; Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002;105:2950-4.
- 72.** Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-93.
- 73.** Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1392-402.
- 74.** Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention* 2013;9:91-101.
- 75.** Park JJ, Yang HM, Park KW, et al. Diagnostic performance of a novel index, the instantaneous wave-free ratio (iFR), for the detection of functionally significant coronary artery stenosis [abstract]. *EuroIntervention* 2012;8(Suppl N):N130.
- 76.** Petraco R, Park JJ, Sen S, et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. *EuroIntervention* 2013;8:1157-65.
- 77.** Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease. *Int J Cardiol* 2014; 178C:46-54.
- 78.** van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention* 2014 Aug 30 [Epub ahead of print].