

# **I risultati a lungo termine dello studio FREEDOM confermano che il bypass aortocoronarico riduce la mortalità rispetto all'angioplastica coronarica percutanea nei diabetici con coronaropatia multivasale stabile.**

**Fonte: J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 1. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001.**

Nel 2012 il trial FREEDOM, aveva dimostrato, in pazienti diabetici con coronaropatia multivasale stabile randomizzati a rivascolarizzazione miocardica chirurgica o percutanea, la superiorità del bypass aortocoronarico (CABG) rispetto all'angioplastica coronarica percutanea con applicazione di stent medicati (PCI-DES) in termini di riduzione di eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari comprendenti morte, infarto miocardico ed ictus (MACCE). Tuttavia la relativa breve estensione del trial (follow-up mediano 3.8 anni) lasciava dei dubbi circa l'applicabilità di tali risultati a lungo termine.

Per tale motivo, dopo il completamento del trial originale, 943 degli originali 1900 pazienti, sono stati seguiti nel FREEDOM Follow-on Study sino ad un follow-up mediano di 7.5 anni. I risultati sono stati esposti da Valentin Fuster al Congresso annuale dell'*American Heart Association* tenutosi lo scorso Novembre a Chicago, e contestualmente pubblicato sulla rivista *Journal of the American College of Cardiology*. Prendendo in considerazione l'intera popolazione di studio, sono state registrate 314 morti (204 nello studio originale e 110 nella sua estensione). La mortalità per tutte le cause è risultata significativamente più elevata nel gruppo PCI-DES (24.3%, 159 morti) rispetto al gruppo CABG (18.3%, 112 morti)(HR 1.36; 95% CI, 1.07-1.74; p=0.01). Prendendo in considerazione i soli 943 pazienti con follow-up esteso, la mortalità per tutte le cause ha confermato un trend, seppur ai limiti della significatività, di maggior incidenza nel gruppo PCI-DES (23.7%, 99 morti) rispetto al gruppo CABG (18.7%, 72 morti)(HR 1.32; 95% CI, 0.97-1.78; p= 0.07).

Il maggior beneficio della rivascolarizzazione chirurgica rispetto alla percutanea si è osservato nei pazienti più giovani (di età minore di 63 anni, che costituiva l'età mediana di popolazione), in cui si è evidenziata una mortalità a 7.5 anni del 10.2% con CABG contro 20.7% con PCI (p di interazione per età = 0.01). Parimenti il beneficio del CABG si diluiva sino a perdersi nei pazienti più anziani.

Dunque questi dati a lungo termine, irrobustendo i messaggi del FREEDOM e confermando i risultati di studi storici come il BARI e il BARI-2D, supportano le attuali raccomandazioni delle linee guida internazionali che pongono la rivascolarizzazione chirurgica come prima scelta nei diabetici con coronaropatia multivasale.

Ad onor del vero, vanno considerate alcune importanti limitazioni di un tale tipo di analisi. In primis la "perdita" di oltre il 50% degli originali pazienti, oltre a ridurre la potenza statistica allo studio, potrebbe aver introdotto imprevedibili bias di selezione. Difatti osservando le caratteristiche cliniche di base dei pazienti dello studio originale e di quelli della sua estensione, si possono notare diverse differenze statisticamente significative. Inoltre lo scenario terapeutico si è dinamicamente evoluto nell'ultima decade, modificandosi profondamente dal termine dell'arruolamento dello studio FREEDOM, avvenuto nel 2010. I pazienti FREEDOM sottoposti a PCI non hanno potuto beneficiare di stent coronarici di nuova generazione ma hanno ricevuto stent ormai in disuso come quelli medicati al sirolimus ed al paclitaxel, mentre quelli sottoposti a CABG hanno ricevuto una "buona chirurgia" comprendente in quasi il 95% dei casi un condotto arterioso (per lo più arteria mammaria interna sinistra *in situ*) e in quarto dei casi un doppio condotto arterioso. Quasi il 20% degli interventi di CABG sono stati eseguiti *off-pump*. L'utilizzo di tecniche quali IVUS o OCT si è esponenzialmente diffusa negli ultimi anni permettendo di ottimizzare lo stenting soprattutto in lesioni ad alto rischio. Tutti questi fattori in linea puramente teorica potrebbero aver "svantaggiato" la PCI rispetto al CABG. Inoltre la diagnosi di coronaropatia secondo il protocollo originale dello studio si basava su soli criteri angiografici, senza tener conto di dati funzionali quali la *fractional flow reserve* (FFR), che ha apparentemente maggior rilevanza prognostica. Infine anche la terapia ipoglicemizzante si è ultimamente arricchita di molecole come gli inibitori del co-trasportatore 2 dei sodio-glucosio (SGLT2) e degli antagonisti recettoriali del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dimostratesi efficaci nel ridurre morte e infarto miocardico in diabetici con malattia coronarica conclamata e non.

Come queste evoluzioni tecnologiche e farmacologiche potranno impattare sulle differenze prognostiche tra rivascolarizzazione percutanea e chirurgica nella categoria di pazienti esplorata dallo studio FREEDOM rimane una domanda ancora irrisolta. Rimane tuttavia un dato assai costante nella letteratura degli ultimi 20 anni che il CABG appare superiore alla PCI nella maggior parte di tali pazienti.