

A post-PCI FFR klinikai alkalmazása

Doktori értekezés

Piróth Zsolt

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Andréka Péter, PhD, c. egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Komócsi András, DSc, egyetemi tanár
Dr. Aradi Dániel, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Benyó Zoltán, DSc, egyetemi tanár
Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc, egyetemi tanár
Dr. Folyovich András, PhD, ov. főorvos
Dr. Tulassay Tivadar, DSc, egyetemi tanár

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések	2
1. Bevezetés	4
1.1. A coronariabetegség invazív diagnosztikája	4
1.2. Fractionalis Flow Reserve	6
1.2.1. A DEFER vizsgálat	8
1.2.2. A FAME vizsgálat	11
1.2.3. A FAME 2 vizsgálat	15
1.3. Az FFR, mint az ischaemia súlyosságának kvantitatív jellemzője	19
1.4. FFR mérés közvetlenül PCI után	22
1.4.1. Klinikai tapasztalat a post-PCI FFR-rel	25
2. Célkitűzések	28
3. Módszerek	29
3.1. Betegek	29
3.2. Erek	29
3.3. Végpontok	29
3.4. Statisztikai módszerek	30
4. Eredmények	31
4.1. Betegek és erek	31
4.2. Utánkövetés	35
4.3. Potenciális cut-off érték meghatározása	43
5. Megbeszélés	47
5.1. Limitációk	50
6. Következtetések	52
7. Összefoglalás	53
8. Irodalomjegyzék	55
9. Saját publikációk jegyzéke	68
10. Köszönetnyilvánítás	71

Rövidítések

ACC:	American College of Cardiology
ACE:	angiotensin convertáz enzim
AHA:	American Heart Association
BMI:	body mass index
BMS:	bare metal stent
CABG:	coronary artery bypass grafting
CCS:	Canadian Cardiovascular Society
CEC:	clinical event committee
CI:	confidence interval
CTO:	chronicus totalis occlusio
Cx:	circumflexus
DES:	drug eluting stent
DOCE:	Device-Oriented Composite End-point
DS:	diameter stenosis
FFR:	fractionalis flow reserve
HR:	hazard ratio
IQR:	inter quartile range
IVUS:	intravascular ultrasound
LAD:	left anterior descending (artery)
LDL:	low density lipoprotein
MACE:	major adverse cardiac event
MI:	myocardialis infarctus
OCT:	optical coherence tomography

OMT:	optimal medical treatment
PCI:	percutan coronaria interventio
PET:	positron emission tomography
PTCA:	percutan transluminalis coronaria angioplastica
RCA:	right coronary artery
ROC:	receiver-operating characteristic
SD:	standard deviatio
SPECT:	single photon emission computed tomography
TVR:	target-vessel revascularization
VOCE:	vessel-oriented composite end-point

1. Bevezetés

1.1.A coronariabetegség invazív diagnosztikája

A koszorúér betegség a fejlett világban vezető halálozási ok. Az elmúlt évtizedekben végzett nagyszámú kutatás jelentős előrelépést jelentett mind a betegség kórismezésében, mind kezelésében. Különösen az ST-elevációs myocardialis infarctus primer coronaria intervencióval történő ellátása bizonyult a mortalitást jelentősen csökkentő beavatkozásnak. Ugyanakkor a koszorúér betegség spektrumának másik végén lévő stabil coronaria betegség diagnosztizálása nehezebb, a halálozás csökkentése invazív kezeléssel kevésbé egyértelmű. Ennek diagnosztikai és terápiás okai egyaránt feltételezhetőek.

A koszorúér betegség kórismezésének klasszikus arany standardja az invazív coronarographia, amely a vizsgált ér sziluettjének képzésével, lumenogram alkotásával ad információt az érlemeszesedés mértékéről, a kialakult szűkület súlyosságáról. Ebből következően nem ad lehetőséget az érfalban zajló folyamatok pontos vizsgálatára, ill. nem alkalmas a beteg ér által ellátott myocardium tömegét, perfúziós igényét megbecsülni, azaz nem ad funkcionális, csak – limitált – morfológiai információt. A lumenben észlelt szűkület súlyosságát a környező szegmensekhez hasonlítva értékeljük, anélkül, hogy a referencia szakaszok egészséges / normális voltáról egyértelmű bizonyíték állna rendelkezésre, így nem ritka a diffúz érbetegség súlyosságának alulbecslése coronarographia során (1-2). A jól értékelhető lumenogram alapfeltétele az, hogy a beadott kontrasztanyag teljesen kitöltse a rendelkezésre álló teret a vérrel való elkeveredés kapcsán. Ez a szájadékok, főként az aortocoronariás ostiumok képkalkotásának Achilles-sarka. További technikai nehézséget jelent a coronariák kicsiny, átlagosan 3 mm körüli mérete és az a tény, hogy a szívciklussal szinkron mozognak, illetve a jelenlegi képkalkotó berendezések limitált felbontóképessége. Külön kihívást jelent az oszlásban lévő szűkületek, ill. az azonos érben lévő sorozat- (szekvenciális) szűkületek megítélése. Ezek az okok állhatnak annak a mára elfogadott nézetnek a hátterében, hogy bár a coronarographia a koszorúér betegség igazolásának referencia módszere, laza a kapcsolat az angiographia során észlelt betegség súlyossága és a kórkép prognózisa között (2).

Ugyanakkor az elmúlt közel 20 évben nagyszámú bizonyíték gyűlt fel annak alátámasztására, hogy a coronaria betegség prognózisának egyik legmeghatározóbb

eleme az indukálható ischaemia mértéke (3-7). A teljesen ép coronaria rendszerhez képest az ischaemiát nem okozó (funkcionálisan nem szignifikáns) szűkületek, plakkok megléte rontja ugyan a prognózist, de ilyenkor 1%-nál kisebb az éves mortalitás, ill. myocardialis infarctus valószínűsége (8). Az ischaemiát okozó (funkcionálisan szignifikáns) szűkületek nemcsak tüneteket (angina pectoris) okozhatnak, hanem negatívan hatnak a prognózisra: az ischaemiás myocardium arányától függően többszörösre emelik a halálozás és myocardialis infarctus előfordulását.

A koszorúér betegség kezelésének kettős célja a tünetek enyhítése, lehetőségek szerint megszüntetése, ill. a prognózis javítása, azaz a halálozás és a myocardialis infarctus megelőzése. Ennek jól ismert eszközei a rizikófaktor-redukció, a gyógyszeres kezelés és a percutan, ill. sebészi revascularisatio. Míg a rizikófaktor-kontroll, ill. bizonyos gyógyszeres kezelés (thrombocyta aggregatio gátlás, ill. statin terápia) minden coronaria beteg esetén nélkülözhetetlenek, a revascularisatio csak válogatott esetekben indikált (9). A revascularisatio célpontjának választott coronaria laesiok meghatározása csak coronarographiával szuboptimális eredményt ad (10-13), szükség van kiegészítő, elsősorban a laesioval összefüggő myocardialis ischaemiát igazoló vizsgálatra. Ezt a jelenleg hatályos szakmai irányelvek, az Európai Kardiológus Társaság ide vonatkozó guideline-ja elsősorban az elektív percutan coronaria intervenciók előtt elvégzendő non-invazív, ischaemia-kereső vizsgálatok formájában javasolja (9). Ugyanakkor tény, hogy számos okból a betegek csak egy kis részénél áll rendelkezésre olyan non-invazív vizsgálatból származó információ, amely egyértelműen eldönti, hogy az adott esetben a látott szűkületek közül melyik okoz ischaemiát, és indokolt annak revascularisatioja (14, 15). Ennek oka egyrészt szakmai (eleve meglévő EKG eltérés (bal Tawara-szár block, kamrai pacemaker ingerlés, digitális-hatás, stb.) nem tesz lehetővé jól értékelhető terheléses EKG vizsgálatot, ill., a betegek egy részénél mozgásszervi okból nem sikerül megfelelő terhelési fokozatot elérni, nem áll rendelkezésre jól értékelhető echo ablak stressz echocardiographia elvégzéséhez, klausztofóbia, fém implantátum miatt terheléses MR nem végezhető, stb.), másrészt logisztikai (könnyebben, gyorsabban lehet ma Magyarországon coronarographiát végezni, mint egyes szofisztikáltabb ischaemia kereső, non-invazív vizsgálatot). Emellett a gyakorlatban számos esetben a negatív lelet reményében elvégzett "diagnosztikus coronarographia" során észlelt szűkület jelent kihívást: szükség van egy olyan vizsgáló módszerre, amely az invazív képalkotással együlésben gyorsan, könnyen, biztonságosan elvégezhető és funkcionális információt ad

a látott laesiokkal kapcsolatban. Ez a módszer a fractionalis flow reserve (FFR) meghatározás.

1.2. Fractionalis Flow Reserve

Pijls, ill. de Bruyne definiálták az FFR-t (16), majd az első leírást követő 20 évben számtalan publikáció validálta azt non-invazív ischaemia kimutató vizsgálattal összevetve, ill. a diagnosztikus határértéket meghatározva (17-24), végül az FFR alkalmazásával végzett revascularisatio stratégiát hasonlították össze a hagyományos angiographiára épülő döntési algoritmussal nagy randomizált vizsgálatokban, klinikai végpontok elemzésével (10-12). Emellett nagyszámú vizsgálat igazolja az FFR létjogosultságát a legkülönbözőbb klinikai körülmények között (25-31), ill. a coronaria betegség megjelenésének széles palettáján (29, 32-38).

Az FFR definíciója szerint az az arány, amely az illető vizsgált (“stenoticus”) coronariában mérhető maximális áramlás (Q_{max}) és ugyanabban az érben elvileg (teljesen “normál” állapotban) elérhető maximális áramlás (Q_{nmax}) között van. Mivel az áramlás emberben a gyakorlatban nem mérhető, szükség van olyan paraméterrel való helyettesítésére, amely előben is meghatározható. Ez a paraméter a nyomás. Az elektromosságtan Ohm-törvényét extrapolálva az áramlás egyenesen arányos az azt létrehozó nyomáskülönbséggel (jelen esetben az arteria coronariában és a sinus coronariusban mérhető nyomások különbségével) és fordítottan arányos az erek ellenállásával. Maximális hyperaemia létrehozásával, a coronariák autoregulatiojának “kikapcsolásával” az erek rezisztenciája minimalizálható és elérhető, hogy az illető coronariában létrejövő véráramlás egyenesen arányossá váljon a perfusio nyomással, illetve feltételezve, hogy a vénás nyomás (P_v) elhanyagolható az artériához képest, az arteria coronariában mért vérnyomással. Így az FFR definíciójában használt áramlások helyettesíthetők (közép) nyomásértékekkel, amennyiben az alapvető határfeltétel, a maximális hyperaemia teljesül. Ezt a levezetést mutatja az 1. ábra.

$$FFR = \frac{Q_{smax}}{Q_{nmax}} \quad FFR = \frac{(Pd-Pv)/R_{smax}}{(Pa-Pv)/R_{nmax}} \quad FFR = \frac{Pd-Pv}{Pa-Pv} \quad FFR = \frac{Pd}{Pa}$$

FFR: Fractionalis Flow Reserve

Q_{smax}: a vizsgált, “beteg”, “stenoticus” érben elérhető maximális áramlás

Q_{nmax}: ugyenebben az érben teljesen “normál” esetben elérhető elvi maximális áramlás

Pd: a szűkülettől distalisan az epicardialis érszakaszon mérhető középnyomás

Pv: coronaria vénás nyomás

Pa: aorta középnyomás

R_{smax}: maximális hyperaemiában a vizsgált stenoticus érszakasz rezisztenciája (elérhető minimális rezisztencia)

R_{nmax}: maximális hyperaemiában ugyanezen érszakasz normális minimális rezisztenciája

1. ábra A Fractionalis Flow Reserve meghatározása

Az FFR validálásának egyik legnagyobb nehézsége az volt, hogy nem létezik egyetlen olyan metodika, amely az ischaemia kimutatásának arany standardja volna: az összes módszer specificitása és szenzitivitása önmagában messze 100% alatti. Amennyiben azonban a különböző non-invazív metodikákat kombináljuk, létrehozható egy “kompozit arany standard”, amely referenciaként használható. Ennek alkalmazásával Pijls, de Bruyne és mtsaik (17) 45 betegnél 48 órán belül terheléses EKG-t, dobutamin stressz echocardiographiát, terheléses myocardium scintigraphiát végeztek, majd coronarographia és FFR mérés történt. Amennyiben a mért FFR 0.75, vagy magasabb volt, nem történt revascularisatio, amennyiben 0.75-nél alacsonyabb FFR értéke mértek, a beteg revascularisation esett át, majd az összes fenti non-invazív vizsgálatot megismételték 6 héten belül. Igazoltnak tekintették az ischaemiát, ha *bármelyik* non-invazív módszer pozitív volt revascularisatio előtt, feltéve, ha a beavatkozás után *minden* non-invazív vizsgálat negatív lett. Az így létrehozott kompozit arany standardhoz viszonyítva az FFR mérés szenzitivitása 88%, specificitása 100%, pozitív prediktív értéke 100%, negatív prediktív értéke 88%, diagnosztikus pontossága 93% lett. Igazolták

továbbá az FFR alkalmazhatóságát egy éren lévő több szűkület (széria szűkületek) esetén (18). Emellett több validálási vizsgálat történt SPECT-tel, dobutamin-stressz echocardiographiával, MRI-vel, ill. PET-tel (19-24) szemben.

Az FFR mérés valódi klinikai értékét azonban azok a vizsgálatok mutatták meg, amelyek az alkalmazásával elért klinikai végpontokat vizsgálták. A három legfontosabb a DEFER, a FAME és a FAME 2.

1.2.1. A DEFER vizsgálat

A DEFER vizsgálat megtervezésekor már nyilvánvaló volt, hogy annak ellenére, hogy a hatályos szakmai irányelvek stabil coronariabetegségben a coronaria angioplastica elvégzését ischaemia non-invazív kimutatása után javasolták, az esetek többségében erre nem kerül sor és a PTCA indikációja kizárólag anatómiai alapokra épül (50%-nál nagyobb átmérő szűkület). Kérdéses volt a PTCA haszna olyan esetekben, amikor nem volt kimutatott ischaemia, ill. az, hogy FFR méréssel kiválaszthatók-e azok, akik profitálnak a PTCA-ból (39-40). A fentiek vizsgálatára 325 olyan beteg került a DEFER vizsgálatba, akiknél klinikailag stabil coronaria betegség állt fenn, ill. 50%-nál nagyobb átmérő szűkülettel jellemezhető de novo laesio miatt elektív PTCA-t terveztek (2.5 mm-nél nagyobb referencia átmérőjű éren) és a megelőző 2 hónapban nem igazoltak non-invazív vizsgálatokkal myocardialis ischaemiát. Ha el is végeztek non-invazív ischaemia kutatást, az negatív, vagy inkonzuzív volt. A célér teljes occlusioja, Q-hullámmal járó myocardialis infarctus, ill. az instabil angina kizárási kritérium volt. A betegeket véletlenszerű besorolással a PTCA elvégzésére ("Perform Group"), vagy nem elvégzésére ("Defer Group") sorolták be. Mivel nem tartották etikusnak, hogy a myocardialis ischaemiát jelző 0.75 alatti FFR érték esetén ne történjék revascularisatio, ilyen esetekben elvégezték a PTCA-t a randomizációtól függetlenül; ezek a betegek képezték a "Reference Group"-ot. Amennyiben a mért FFR érték 0.75, vagy magasabb volt, a randomizációnak megfelelően a betegeknél elvégezték vagy nem végezték el a PTCA-t. Fontos, hogy a randomizációra még az FFR mérés elvégzése előtt sor került, mert így megelőzhető volt, hogy a vizsgálók az FFR érték tudatában esetleg ne vonják be a beteget a DEFER vizsgálatba (mert a véletlenszerű besorolás esetleg nem egyezne az anatómiai alapokon nyugvó revascularisatióra vonatkozó prekoncepciójukkal), illetve a

coronaria nyomásmérés kapcsán fellépő esetleges komplikációk az egyes csoportokban külön-külön számba vehetők legyenek, harmadrészt ez a besorolás lehetővé tette, hogy az ischaemiát okozó laesiokkal bíró betegek ("Reference Group") kimenetele összehasonlítható legyen az anatómiailag azzal egyező, de ischaemiát nem okozó laesiokkal bíró betegekével ("Perform Group" és "Defer Group"). A DEFER vizsgálat primer végpontja a 24 hónapos nem kívánatos cardialis események (összhalálozás, myocardialis infarctus, sebészi, vagy percutan coronaria revascularisatio, ill. major intervenciót, vagy a kórházi kezelés meghosszabbítását igénylő procedurális komplikáció) előfordulása volt. Az eseményeket független klinikai végpont ellenőrző bizottság ellenőrizte és igazolta. Fontos másodlagos végpontja volt a vizsgálatnak az anginantesség, ill. az antianginás gyógyszer-használat (40).

A bevont 325 beteg közül 167 a PTCA nem elvégzésére, 158 pedig a PTCA elvégzésére sorolódott. A mért FFR 0.75, vagy afölötti volt 181 betegben (közülük 91 a PTCA halasztására randomizálva, ez lett a "Defer Group", 90 a PTCA elvégzésére, ez lett a "Perform Group"), míg 144 betegnél a mért FFR <0.75 volt, ezek a betegek PTCA-ra kerültek (ez lett a "Reference Group"). A csoportok demográfiai jellemzőiben nem volt különbség, a betegek döntő része 1- vagy 2-ér betegségben szenvedett. A "Reference Group"-ban a szűkületek angiographiás súlyossága (%-os átmérő szűkület, minimális lumenméret) szignifikánsan meghaladta a másik kettőét (rendre 57% vs. 48%, ill. 1.28 mm vs. 1.55 ("Defer Group"), ill. 1.50 ("Perform Group")). Ugyanakkor az angiographiás súlyosságban olyan jelentős volt az átfedés a 3 csoport között, hogy csak az angiographiás paraméterek alapján lehetetlen a laesiok ischaemiát okozó képességének megjósolása. A "Perform Group"-ban 46%-ban, a "Reference Group"-ban 59%-ban (p: ns) alkalmaztak stenteket, amelyek még mind hagyományos fém stentek (BMS) voltak, a többi szűkületen ballonos angioplastica (PTCA) történt. A két csoportban az angioplastica sikerének angiographiás mutatói (minimális érátmérő, ill. reziduális % átmérőszűkület intervenció után) megegyeztek (40).

24 hónap után a 3 csoport mortalitása megegyezett, de a "Defer Group"-hoz képest a "Perform" és a "Reference Group"-ban a myocardialis infarctus és revascularisatio szignifikánsan gyakrabban fordult elő, és az utóbbi 2 csoport között nem volt különbség. Az eseménymentes (myocardialis infarctus- és revascularisatio-mentes) 24 hónapos túlélés aránya a "Defer Group"-ban 89%, a "Perform Group"-ban 83.3%, a "Reference Group"-ban 78.4% volt, a "Defer" és a "Reference Group" közötti különbség

szignifikánsnak bizonyult ($p=0.03$), a többi nem. Mindhárom csoportban szignifikánsan emelkedett az anginamentesek aránya, legnagyobb mértékben a “Reference Group”-ban (a “Defer” és a “Perform Group”-ban 1 évnél hasonló mértékben, 2 évnél a “Defer Group”-ban a “Perform Group”-hoz képest szignifikánsan nagyobb mértékben). Antianginás és antilipaemiás gyógyszeres kezelésben nem volt a 3 csoport között különbség (40).

Így a DEFER vizsgálat primer végpontjának elemzése alapján a legfontosabb konklúzió az, hogy a haemodynamikailag nem szignifikáns (ebben a vizsgálatban $FFR \geq 0.75$ -dal jellemzett) laesiokon elvégzett interventio sem az adverz események számát, sem az antianginás gyógyszer-igényt nem csökkenti és nem ad jobb tüneti eredményt sem, mint a csak gyógyszeres kezelés. Ehhez képest a haemodynamikailag szignifikáns ($FFR < 0.75$) laesiok percutan revascularisatiojával jelentősebb tüneti javulás érhető el. Mindezek alapján igazolódott, hogy az FFR-méréssel kiválaszthatók azon betegek, akik profitálnak a PTCA-ból, és azok a laesiok, amelyeken a beavatkozást el kell végezni (40-41).

Kérdés volt, hogy a 2 éves eredmények mennyire időtállóak. Ezért elvégezték a DEFER vizsgálat 5 éves utánkövetését is (8). Ez alapján egyértelmű, hogy a funkcionálisan szignifikáns szűkülettel bírók 5-éves eseménymentes túlélése szignifikánsan rosszabb, mint a nem szignifikáns szűkülettel bíróké (rendre 61% vs. 76%, $p=0.03$). Ugyanakkor $FFR \geq 0.75$ esetén az eseménymentes túlélés nem különbözött a revascularisalt és a nem revascularisalt csoport között. A “Defer Group” 5 éves eseménymentes túlélése 79%, a “Perform Group”-é 73% volt ($p=0.52$). A PCI kezelésben részesülő, funkcionálisan szignifikáns szűkülettel bírók halálózása és myocardialis infarctus gyakorisága több, mint ötszöröse volt a funkcionálisan nem szignifikáns szűkülettel bíró, gyógyszeresen kezeltéké ($p=0.002$). Kiemelendő azonban, hogy akikben csak funkcionálisan nem szignifikáns szűkületet lehetett kimutatni, a prognózis igen jó (az éves halálózás és myocardialis infarctus előfordulás $< 1\%$) és ezt a revascularisatio nem csökkenti. Legnagyobb tüneti javulást a “Reference Group” mutatott (az anginamentesek aránya szignifikánsan nőtt a kiinduláshoz képest 1 hónapnál, 1, 2 és 5 évnél). Szignifikánsan csökkent az angináról beszámoló aránya a kiinduláshoz képest a funkcionálisan nem szignifikáns szűkülettel bírók körében is, de ez a revascularisatiótól függetlenül kimutatható volt, sőt 2 évnél a “Defer” csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben, mint a “Perform” csoportban ($p=0.021$). Az antianginás és antilipaemiás kezelésben pedig nem volt különbség egyetlen vizsgált időpontban sem a különböző csoportok között (8).

Szinte egyedülálló módon elkészítették a DEFER vizsgálat 15 éves utánkövetését is (42). A teljes halálozás vonatkozásában ez 96%-ban, az eseménymentes túlélés vonatkozásban 92%-ban sikeres volt. Mivel a vizsgálatba kerüléskor a populáció átlag életkora 61 év volt, a 15 éves utánkövetés végére relatíve magas össz-halálozás észlelhető (“Defer”: 33%, “Perform”: 31.1%, “Reference”: 36.1%), amely döntően nem cardialis okból következett be. A 3 csoport között cardialis halálozás szempontjából sem volt szignifikáns különbség (“Defer”: 5.5%, “Perform”: 4.4%, “Reference”: 10.4%). Ugyanakkor a “Defer” csoportban szignifikánsan kevesebb myocardialis infarctus következett be, mint a “Perform” csoportban (rendre 2.2% vs. 10.0%, relatív rizikó 0.22, 95%-os CI 0.05-0.99, $p=0.03$). Ez túlnyomó részben a céllal kapcsolatban kialakult myocardialis infarctusok közti különbségből adódott. Emellett szignifikánsan kevesebb myocardialis infarctust szenvedtek el azok, akikben a kiindulási FFR ≥ 0.75 volt szemben azokkal, akikben FFR < 0.75 volt (6.1% vs. 12.5%, relatív rizikó 0.49, 95%-os CI 0.24-1.00, $p=0.044$). Későbbi revascularisatio a “Defer” csoportban 42.9%-ban, a “Perform” csoportban 34.4%-ban, a “Reference” csoportban 44.4%-ban fordult elő, amely különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p=0.245$). Ez tehát azt igazolja, hogy a funkcionálisan nem szignifikáns szűkületek prognózisa gyógyszeres kezelés mellett igen hosszú távon is kiváló, és nem javítható revascularisatioval, sőt, az ilyen szűkületeken elvégzett PCI szignifikánsan emeli a hosszútávon az adott laesiokkal kapcsolatban kialakuló myocardialis infarctusok valószínűségét. Ezek az infarctusok nem periproceduralisak, hanem főként 5 év után jelentkeztek. Ugyanakkor a DEFER vizsgálatot a bare metal stentek és a ballonos angioplastica korában végezték, így feltehető, hogy a “Perform” és a “Reference” csoport eredményei ma jobbak lennének, ezzel együtt a “Defer” csoport igen jó eredményeit ma is nehéz lenne felülmúlni (42).

1.2.2. A FAME vizsgálat

A 2000-es évek közepétől a gyógyszerrel kibocsájtó stentek (DES) elterjedésével a többér betegség és a főtrzs szűkület PCI-val való tartósan eredményes kezelése realitássá vált. Munkacsoportunk beszámolt a 2007-2008-ban elvégzett összes, védetlen főtrzs szűkület miatt elvégzett PCI 5 éves kimeneteléről (43). A vizsgálatba 76 beteg került, akik közül 61 részesült DES implantatióban. A nem szelektált populáció 76%-ban acut coronaria

syndroma, vagy acut szívelégtelenség (13 esetben cardiogen shockkal szövődött myocardialis infarctus) miatt került PCI-re. Ennek megfelelően érthető a 14.5%-os 30 napos, ill. 50%-os 5 éves mortalitás. Megállapítható volt, hogy a főtörzs szűkület PCI-ját szükségessé tevő klinikai manifesztáció mellett a főtörzs szűkület mellett észlelt, PCI-val kezelt (“downstream”) coronaria betegség volt a tartós eseménymentes túlélés másik meghatározója: 1 esetben lépett fel főtörzs in-stent restenosis miatt nem-fatális myocardialis infarctus, 2 esetben egyéb (nem főtörzs) laesioval összefüggő nem-fatális myocardialis infarctus. Főtörzs in-stent restenosis miatt 3, egyéb in-stent restenosis miatt 14 esetben volt szükség ismételt revascularisatorra. Definitív stent thrombosis is csak nem főtörzs laesioban észleltünk (43). Nyilvánvaló, hogy a revascularisatio célpontjának tökéletlen meghatározása a prognózist ronthatja.

Más vizsgálatok is arra a következtetésre jutottak, hogy az első generációs DES-ek kérdéses biztonságossága, a nagyon késői stent thrombosisok fellépte (44), ill. magas ára (45) hatványozottan fontossá tette, hogy pontosan meghatározható legyen, mely laesiókba szükséges stentet implantálni. A DEFER vizsgálat 5 éves eredményei alapján nyilvánvaló volt, hogy az ischaemiát nem okozó laesiók kezelése stent implantatioval a beteg számára nem előnyös (8), az utóbb számos ponton kritizált, de sokat idézett COURAGE vizsgálat pedig egyenesen kérdésessé tette, hogy van-e helye a PCI-nak a stabil coronaria betegség kezdeti kezelésében optimális gyógyszeres kezelés mellett (46). A non-invazív vizsgálatok gyakran nem kerülnek elvégzésre elektív PCI előtt (14, 15), bár a hatályos szakmai irányelvek ezt javasolják (9), ill. ha meg is történnek, sokszor nem adnak elég információt az egyes laesiók ischaemiát okozó képességéről (15, 47, 48). Nemritkán a döntéshozatal kizárólag az angiographiás képre épül. Az FFR 90% feletti diagnosztikus pontossága és a non-invazív vizsgálatoknál nagyobb térbeli felbontó képessége alapján ideálisnak tűnt a többér betegség percutan revascularisatiostratégiájának vezetésére. Ezt és a standard, angiographiára épülő döntéshozatali módszert hasonlította össze a FAME vizsgálat (10-12, 49).

A tanulmányba olyan betegek kerülhettek, akiknek a háromból legalább két fő coronariájában minimum 50%-os átmérő szűkülettel jellemezhető, PCI-ra alkalmas laesioja volt. A randomizált 1005 beteg közül 496 az angiographiás karra került: az ő esetükben a megjelölt laesiókba az angiographia alapján DES (Endeavor, Cypher vagy Taxus) került. 509 beteg az FFR-vezérelt karra került, ezen betegeknél a megjelölt laesiókban FFR mérés történt 140 µg/kg/perc adenzin intravénás infúziójával, és csak

azokba a szűkületekbe történt DES implantatio, amelyek FFR értéke 0.80, vagy annál kisebb volt. Megjegyzendő, hogy nem jelentett kizárási kritériumot a korábbi PCI, a zajló myocardialis infarctus (feltéve, hogy a csúcs CK-MB 1000 IU/l-nél kisebb volt), a chronicus totalis occlusio (CTO), mely esetben természetesen nem végeztek FFR mérést, ilyenkor a laesiot 0.50-es FFR értékkel jellemezték, ill. bevonásra kerülhettek ST-elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek is, ha min. 5 nap eltelt az infarctus óta. Kizárási kritérium volt a cardiogen shock, az angiographiásan szignifikáns főtörzs szűkület, a megelőző coronaria műtét, az extrém meszes, kanyargós, FFR mérést lehetetlenné tevő coronaria rendszer, a DES-kontraindikáció, ill. a 2 évnél rövidebb várható élettartam, valamint a terhesség. A vizsgálat primer végpontja az 1 éves major nemkívánatos cardiovascularis események (MACE) kompozitja volt: összhalálozás, myocardialis infarctus és ismételt revascularisatio. Emellett vizsgálták a MACE előfordulását 30 napnál, 6 hónapnál és 2, ill. 5 évnél is, ill. vizsgálták az egyes összetevők előfordulását, a betegek életminőségét, az antianginás gyógyszerigényt, a beavatkozás időtartamát, a kontrasztanyag felhasználást, a kórházi kezelés időtartamát és a költség-hatékonyságot (10-12, 49, 50).

A két karra randomizált betegek között nem volt statisztikailag jelentős különbség egyetlen szempontból sem: átlagos életkoruk 64 év volt, a betegek kb. háromnegyede férfi volt, közel kétharmaduk hypertóniában, 25%-uk diabetes mellitusban szenvedett, 37%-uk kórelőzményében szerepelt már myocardialis infarctus, ill. 27%-uk átesett már PCI-n. Minden 3. vizsgálatba volt beteg acut coronaria syndromában szenvedett, átlagos bal kamrai ejectios fractiojuk 57% volt, az angiographiás karon a betegek 26.5%-nak, az FFR karon 28.6%-nak ($p=0.47$) volt 50%-nál alacsonyabb ejectios fractioja. Az angiographiás karon átlagosan 2.7, az FFR-karon átlagosan 2.8 laesioja volt egy betegnek (a különbség statisztikailag nem szignifikáns). Az angiographiás komplexitást jellemző SYNTAX score-ban sem tért el a két kar: ez átlagosan 14.8-nek adódott mindkét csoportban (10-12).

Az FFR-karon a megjelölt, angiographiásan szignifikáns szűkületek 37%-a FFR méréssel nem szignifikánsnak bizonyult, így ezeken nem történt PCI, ennek következtében az FFR karon átlagosan 1.9 stent került egy betegbe, míg az angiographiásan 2.7 ($p<0.001$). Az alacsonyabb DES felhasználás nyomán, bár a PressureWire alkalmazása az FFR karon a költségeket emelte, az egy fő átlagos kezelési költsége szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az angiographiás karon (rendre 5332 USD vs. 6007 USD, $p<0.001$). Az

FFR mérés nem nyújtotta meg a beavatkozás időtartamát, viszont 10%-os kontrasztanyag megtakarítást eredményezett. Fontos megfigyelés volt az is, hogy ebben a napi gyakorlatot jól tükröző súlyosságú beteganyagban az FFR mérés csak 1.9%-ban nem volt technikailag sikeres (10, 11, 50).

Az FFR karon a primer végpont (halálozás, myocardialis infarctus, ill. ismételt revascularisatio) 13.2%-ban fordult elő, míg az angiographiás karon 18.3%-ban, ez a különbség (28%-os relatív rizikó csökkenés) statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p=0.02$). Megjegyzendő, hogy az 1 éves halálozás és myocardialis infarctus kompozit végpontjában (amely nem volt előre meghatározott secunder végpont) is statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott az FFR kar javára (7.3% vs. 11.1%, $p=0.04$). Kiemelendő, hogy a 37%-kal alacsonyabb stent felhasználás ellenére az FFR-kar betegeinek funkcionális állapota (tüneti súlyossága) és antianginás gyógyszerigénye nem tért el az angiographiás karétól. Összefoglalva a FAME vizsgálat 1 éves eredményét megállapítható, hogy a hagyományos, angiographiára épülő döntéshozatalhoz képest az FFR-vezérelt PCI többér betegségben költségcsökkentő és hatékonyabb, azaz domináns stratégia (50).

Fontos kérdés volt, hogy az 1 évnél elért eredmények tartósak-e, az FFR-mérés negativitása miatt nem revascularisalt laesio nem progrediálnak-e és nem okoznak-e nemkívánatos cardiovascularis eseményeket, ill. nem igényelnek-e késői revascularisatiót, ezért nagyon lényeges a FAME vizsgálat 2 éves eredményeinek elemzése (11). Nemcsak az összes MACE számában, hanem a myocardialis infarctusok, illetve a halálozás és a myocardialis infarctusok kompozit végpontja vonatkozásában is változatlan az FFR-karra randomizáltak statisztikailag szignifikáns előnye 2 évnél. A halálozás, myocardialis infarctus és ismételt revascularisatio kompozit végpontjában észlelt különbség 2 évnél nem érte el a statisztikai szignifikanciát ($p=0.08$). Ugyanakkor az angina mentesek aránya változatlanul nem különbözött a két karon. Az FFR mérés negativitása alapján nem elvégzett PCI-k vonatkozásában nagyon megnyugtató az a tény, hogy az 513 FFR-negatív, nem revascularisalt laesio közül mindössze 1 (0.2%) okozott myocardialis infarctust. 16 esetben történt revascularisatio eredetileg FFR-negatív szűkületen (11), de 6 esetben FFR mérés nélkül, vagy 0.80 feletti FFR érték ellenére, így az 513-ból egyértelműen 10 (1.9%) progrediált olyan mértékben, hogy revascularisatiót igényeljen.

2015-ben publikálták a FAME vizsgálat 5 éves utánkövetésének eredményét (12). Az utánkövetés a betegek 86%-ában volt sikeres. Elmondható, hogy 2 és 5 év között a két karon a betegség progressioja hasonló volt. A két kar között numerikusan észlelt különbségek - minden vonatkozásban az FFR-vezérelt stratégia mellett alacsonyabb eseményszámok - itt már nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. Így 5 évnél a MACE előfordulása az FFR-karon 28%, az angiographiás karon 31% volt ($p=0.31$). Nem különbözött szignifikánsan a két kar ösztörtalitása (rendre 9% vs. 10%, $p=0.50$), myocardialis infarctus gyakorisága (9% vs. 12%, $p=0.24$), ill. ismételt revascularisatio igénye (15% vs. 17%, $p=0.49$). Megjegyzendő a publikált alcsoport analízis alapján, hogy a férfiaknál 5 évnél is szignifikáns a különbség az FFR-kar javára össz-MACE vonatkozásában. Ezek az adatok annak tükrében értékelendők, hogy az FFR karon 37%-kal alacsonyabb volt a stent felhasználás (11), azaz a rutinszerű FFR mérés a stentek jobb felhasználását tette lehetővé és nem volt megfigyelhető "late catchup", azaz az FFR-negatív laesiok nem kezelése később sem bosszulta meg magát (12).

A fenti eredmények annak tükrében értékelendők, hogy a két kar között sem 1, sem 2, sem 5 évnél nem volt szignifikáns különbség a gyógyszeres kezelés vonatkozásában: stent implantatio után minden beteg egy évig kettős thrombocyta aggregatio kezelést kapott, kb. 80% részesült statin és 75-80% béta blockoló kezelésben (10-12).

Mindezek alapján elmondható, hogy a FAME vizsgálat igazolta a funkcionálisan komplett revascularisatio superioritását az angiographiásan vezetett revascularisatiohoz képest.

A DEFER és a FAME vizsgálat alapján 2010 óta az Európai Kardiológus Társaság myocardialis revascularisatio vonatkozó irányelveiben IA indikációval javasolják az FFR-mérés alkalmazását azon esetekben, amikor a kezelni kívánt érre vonatkozóan nem áll rendelkezésre non-invazív vizsgálatból származó, egyértelmű adat (51).

1.2.3. A FAME 2 vizsgálat

A stabil coronaria betegeken elvégzett COURAGE vizsgálatban az optimális gyógyszeres kezeléshez képest az emellett elvégzett PCI nem bizonyult hatékonynak sem kemény végpontok (halálozás, ill. myocardialis infarctus előfordulás), sem hosszú távú

tünetmentesség szempontjából: az 1 évnél angina mentességben észlelt szignifikáns különbség 5 évnél már nem volt észlelhető (46). Számos érv sorolható fel, hogy a COURAGE miért zárult negatív eredménnyel: rendkívül erősen szűrt populáció (a randomizációra coronarographia után került sor), kevés betegnél volt számottevő ischaemia, 30%-ot meghaladó “cross-over” a gyógyszeres karról PCI-re, alacsony DES alkalmazási arány, rendkívül jó gyógyszeres compliance, stb. Ugyanakkor a COURAGE nyomán – is – elfogadottá vált az az általános nézet, mely szerint PCI-val csak tüneti javulás érhető el, a “kemény végpontokra” (halálozás, myocardialis infarctus előfordulása) a PCI hatása neutrális stabil coronaria betegségben (52). Érdekes módon maga a COURAGE nukleáris alvizsgálata (53) igazolta, hogy minél kiterjedtebb a myocardialis ischaemia, annál inkább van a PCI-nak hatása a mortalitás és myocardialis infarctus kompozit végpontjára. Hachamovitch és mtsai (4) megfigyeléses vizsgálatukban úgy találták, hogy kiterjedt myocardialis ischaemia esetén a PCI javítja a túlélést a csak gyógyszeres kezeléshez képest.

Ezek alapján a FAME 2 vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsa, a második generációs DES-vel végzett, FFR-vezérelt PCI és az elérhető legjobb gyógyszeres kezelés jobb eredményt ad-e, mint a csak (optimális) gyógyszeres kezelés. Pontosán meghatározták az optimális gyógyszeres kezelést: napi 80-325 mg aspirin, 50-200 mg metoprolol (vagy más béta-1 szelektív béta blokkoló önmagában, kalcium csatorna blokkolóval vagy tartós nitráttal), min. 5 mg lisinopril, vagy más ACE gátló (nem tolerált mellékhatás esetén angiotensin receptor blokkoló), ill. 20-80 mg atorvastatin (vagy egyéb, hatékony statin) esetlegesen ezetimibbel kombinálva, hogy az LDL-koleszterinszint 1,8 mmol/l alá kerüljön. Stent implantatio esetén a betegek 600 mg telítő és 75 mg napi fenntartó adagban clopidogrelt kaptak, min. 12 hónapon át. A vizsgálat primer végpontja a két évnél észlelt összhála, nem fatális myocardialis infarctus és sürgős revascularisatioval járó, nem tervezett kórházi felvételek előfordulása. Emellett vizsgálta a primer végpont egyes elemeit külön-külön, a cardialis hála, a nem sürgős revascularisatio igény gyakoriságát és a tünetek súlyosságát. Miként a FAME vizsgálatban, ebben a vizsgálatban is független eseményvizsgáló bizottság (CEC) állapította meg a jelentett események valódiságát, illetve a vizsgálok által küldött eseményleírások alapján felülvizsgálta a hospitalizációk, revascularisatiok sürgős, ill. az index coronariával összefüggő voltát. A CEC természetesen nem volt tudatában, hogy az adott beteg a véletlenszerű besoroláskor melyik karra került. Akkor tekintették a

revascularisatiót sürgősnek, ha a beteg perzisztáló, vagy progressiv angina miatt, ST-T eltéréssel vagy anélkül, biomarker emelkedéssel vagy anélkül, de nem tervezetten került kórházba és ezen befekvés során került sor a revascularisatióra (54).

A vizsgálatba olyan PCI-ra alkalmas betegek kerülhettek, akiknél a coronarographia során angiographiásan szignifikáns 1, 2 vagy 3 ér betegség ábrázolódt. Bevételi kritérium volt bármilyen súlyosságú stabil angina, ill. bekerülhettek instabil anginasok (a stabilizálódás után minimum egy héttel) és atípusos mellkasi panasszal, vagy silent ischaemiával bírók, amennyiben non-invazív vizsgálattal myocardialis ischaemia igazolódt. Kizárási kritériumot jelentett többek között a szignifikáns főtrzs szűkület, a 30%-nál alacsonyabb bal kamrai ejectio fractio, az anamnézisben szereplő CABG műtét, ill. amennyiben a kettős thrombocyta aggregatio gátló kezelés kontraindikációja állt fenn. Nem jelentett kizárási kritériumot a CTO, az anamnézisben szereplő PCI, ill. restenosis és az 1 héten túli myocardialis infarctus sem. 1220 beteg (a tervezett populáció 54%-a) bevonása után a CEC leállította a FAME 2 vizsgálatba történő további beteg toborzást a PCI kar szignifikáns előnye miatt (54).

A vizsgálat során minden angiographiásan szignifikáns szűkülettel terhelt érben FFR mérés történt intravénás vagy intracoronariás adozin adásával. Amennyiben az FFR egyetlen érben sem volt 0.80, vagy annál alacsonyabb, a betegek regiszterbe kerültek, és optimális gyógyszeres kezelés mellett természetesen nem kerültek revascularisatióra. Így 332 beteg (27.2%) került a regiszterbe. A fennmaradó 888 beteg (72.8%), akikben legalább 1 fő coronariában lévő szűkület 0.80-as, vagy annál alacsonyabb FFR-rel bírt, 1:1 arányban PCI-re és optimális gyógyszeres kezelésre (447 beteg, PCI-kar) vagy csak gyógyszeres kezelésre (441 beteg, OMT-kar) került. A regiszter és a két randomizált csoport betegeinek demográfiai jellemzői között szignifikáns különbség csak a perifériás érbetegek, a többér (coronaria) betegek és a férfiak nem kissé gyakoribb voltában mutatkozott a randomizált karokon a regiszterhez képest, semmilyen egyéb jellemzőben egyébként nem tértek el egymástól. Kiemelendő, hogy a FAME 2 vizsgálatba került betegek több, mint negyede diabetes mellitusban szenvedett, több, mint 35%-uk postinfarctusos volt, ill. a több, mint 17%-ukban a céléren korábban már történt PCI. A randomizált PCI és OMT karok betegeinél rendre 65.1% és 62.6%-ban angiographiásan szignifikáns proximális vagy középső harmadi LAD szűkület igazolódt, ill. az FFR méréssel szignifikáns szűkületek átlag FFR értéke mindkét karon egyaránt 0.68 volt, amely azt jelenti, hogy a vizsgálatba vont populáció nagy részénél prognosztikailag

fontos lokalizációban volt cél szűkület, ill. súlyos myocardialis ischaemiában szenvedtek (54).

A primer végpont szignifikánsan ritkábban fordult elő a PCI, mint az OMT karon (rendre 8.1% vs. 19.5%, hazard ratio (HR) 0.39, $p < 0.001$). A különbség fő oka az volt, hogy a nem tervezett hospitalizáció keretében elvégzett sürgős revascularisatio (lényegében acut coronaria syndroma előfordulása) 77%-kal alacsonyabb volt a PCI, mint az OMT karon (4.0% vs. 16.3%, HR 0.23, $p < 0.001$). A sürgős revascularisatiók triggere 31%-ban myocardialis infarctus, 20%-ban EKG eltéréssel járó instabil angina, 49%-ban egyéb, klinikailag diagnosztizált acut coronaria syndroma volt (54, 55). Ha csak a myocardialis infarctus és az EKG eltéréssel járó acut coronaria syndroma miatt elvégzett sürgős revascularisatiokat vizsgáljuk, a különbség akkor is szignifikáns a PCI kar javára (3.4% vs. 7.0%, HR 0.47, $p = 0.01$), márpedig a fenti esetek a hatályos szakmai irányelvek szerint egyértelműen revascularisatio indikációját képezik (56). A PCI és a regiszter csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a primer végpont előfordulási gyakorisága között (rendre 8.1% vs. 9.0%, HR 0.90, $p = 0.72$), viszont nagy különbség mutatkozott az OMT és a regiszter csoport között (HR 2.34, $p = 0.002$). A FAME 2 vizsgálatban előre tervezetten külön is elemezték a periproceduralis időszakban (első 7 napon) és az azt követő periódusban fellépő eseményeket ("landmark analysis"). Az első hét napon numerikusan több primer végpont fordult elő a PCI, mint az OMT karon, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (rendre 2.2% vs. 0.9%, HR 2.49, $p = 0.11$). A PCI kar 10 primer végpontja közül 6 periproceduralis infarctus volt, amelynek hosszú távú prognosztikai értéke kérdéses (57, 58). Ugyanakkor a 8. naptól az utánkövetés 2. évének végéig a halálozás és myocardialis infarctus előfordulása 44%-kal alacsonyabb volt a PCI, mint az OMT karon (rendre 4.6% vs. 8.0%, HR 0.56, $p = 0.04$).

A PCI karon 8.1%-ban fordult elő (sürgős, vagy nem sürgős) ismételt revascularisatio, míg a 2. év végéig az OMT kar betegeinek 40.6%-a került PCI-ra (HR 0.16, $p < 0.001$). Emellett a Canadian Cardiovascular Society (CCS) II, III, IV súlyosságú anginák előfordulása szignifikánsan ritkább volt a PCI, mint az OMT karon (54, 55).

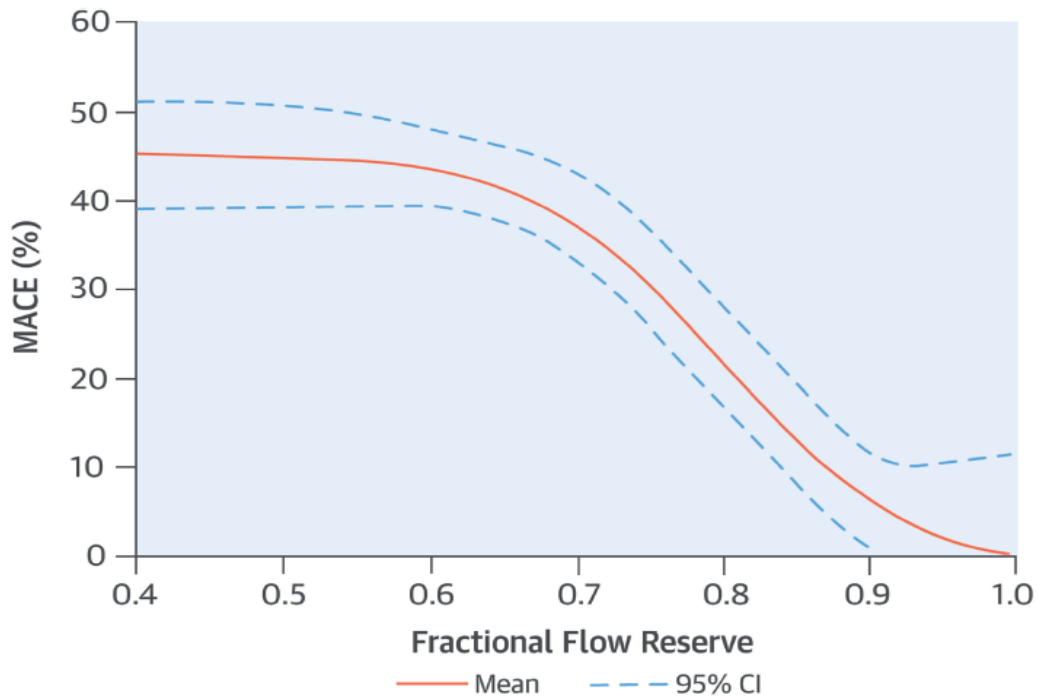
A fenti eredmények annak tükrében értékelendők, hogy a két kar között a gyógyszeres kezelésben 2 évnél nem volt szignifikáns különbség: aspirint mindkét karon 93%-ban, statint 92%-ban, béta blockolót 77-80%-ban, ACE-gátlót, vagy angiotensin receptor blockolót 81-82%-ban, kalcium csatorna blockolót 30-32%-ban kaptak (55).

1.3. Az FFR, mint az ischaemia súlyosságának kvantitatív jellemzője

Az FFR mérést egyedülálló módon revascularisatio előtt és közvetlen után elvégzett non-invazív vizsgálatok sorozataként kialakított arany standardhoz viszonyítva validálták (17), ezáltal az FFR tekinthető a reverzibilis ischaemia markerének.

Barbato és mtsai (59) a FAME 2 vizsgálat OMT karán és regiszter csoportjában a mért FFR érték és a kétéves nemkívánatos eseményráta (MACE: cardiovascularis halálozás, célérrel összefüggő myocardialis infarctus és céléren végzett (sürgős, vagy nem sürgős) revascularisatio) között szignifikáns, független, nem lineáris összefüggést találtak. Vizsgálatuk a coronaria betegség természetes kórlefolását tükrözi a fiziológia felől megközelítve. Ebbe az előre megtervezett elemzésbe bekerültek az ischaemiát jelző FFR értékkel (≤ 0.80) bíró, randomizáció alapján OMT karra került (azaz primeren nem revascularisalt) és a 0.80 feletti FFR értékkel bíró (azaz a vizsgálati protokoll alapján nem revascularisalandó) egyének, akiknél a nemkívánatos eseményeket prospektíven számba vették és egy a randomizációra vonatkozóan vakosított, független CEC által validálták. A vizsgálok által beküldött esemény lejelentő lapok (narratives) alapján utóbb igen nagy arányban megállapítható volt az egyes eseményeknek a célérrel való összefüggése, vagy annak hiánya, így végül ér szinten lehetett igazolni a nemkívánatos események előfordulásának összefüggését az adott érterületben mért FFR értékkel, azaz az igazolt ischaemia súlyosságával. Ebben a vizsgálatban a mért FFR értékek igen széles skálán mozogtak, de legnagyobb részük 0.70 és 0.90 közé esett. Összesen 607 beteg 1029 érének elemzésével kimutatható volt, hogy a MACE-t elszenvedettek FFR értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a 2 évet MACE nélkül túlélőké (rendre 0.68 (IQR: 0.54-0.77) vs. 0.80 (IQR: 0.70-0.88), $p < 0.001$), bár gyógyszeres kezelésük nem különbözött. Emellett már a nem ischaemiás tartományban (azaz 0.80 felett is) az FFR érték csökkenése a MACE gyakoriságának szignifikáns emelkedésével jár, de a MACE gyakoriság meredeken 0.80 alatti FFR értékeknél kezd emelkedni – mintegy utólag validálva a revascularisatio cut-off pontjául választott értéket. Érdekes módon 0.60 alatt egyfajta plató figyelhető meg (2. ábra), amelynek az lehet a magyarázata, hogy ezek már közel kritikus szűkületek, amelyek a FAME 2 vizsgálat stabil coronaria beteg beválasztási kritériumainak megfelelően feltehetően fibroticus, jó eséllyel kollateralizált, relatíve kevésbé progrediáló laesiók. Annak ellenére, hogy a CTO-kat az analízisből kizárták

(hiszen ezeken természetesen nem történt FFR mérés, hanem mesterségesen 0.50-es FFR értéket adtak nekik), igen sok 0.50-es FFR értékkel bíró laesio került be ebbe az elemzésbe. Ennek az oka részben az lehetett, hogy a vizsgálók a nagyon tortuosus, meszes, FFR mérésre technikailag kevésbé alkalmas szűkületekre mesterségesen 0.50-es FFR értéket adtak meg.



MACE (%): major adverse cardiac event, fő nemkívánatos cardialis esemény %-os gyakorisága

Mean: átlag

95% CI: 95%-os konfidencia intervallum

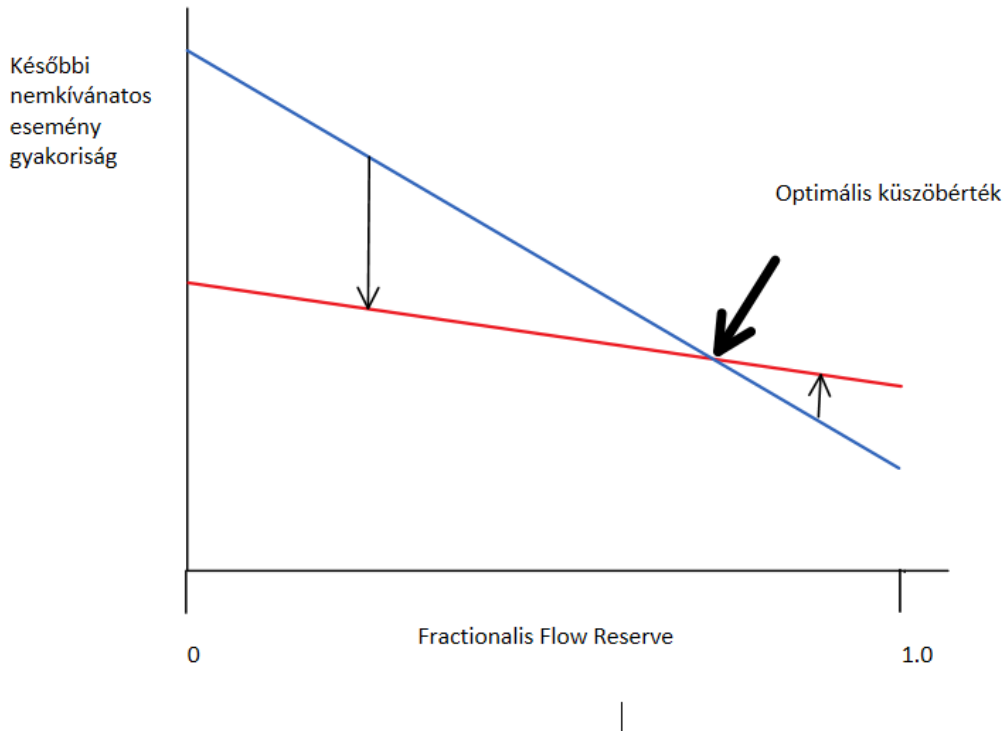
2. ábra. Az FFR érték és a 2-éves MACE előfordulásának összefüggése gyógyszeres kezelés mellett (59)

Minden 0.05 FFR értékemelkedés szignifikánsan csökkentette a MACE előfordulását. Ez az összefüggés statisztikailag szignifikáns maradt azután is, hogy a potenciális confounderekre korrigálták azt (HR: 0.87, 95%-os CI 0.83-0.91, $p < 0.001$).

A vizsgált nemkívánatos eseményeket döntően sürgős és nem sürgős revascularisatiók jelentették, ezek egyértelműen szignifikáns összefüggést mutattak a mért FFR értékkel. A cardiovascularis halálozás és célérrel összefüggő myocardialis infarctus azonban nem mutatott szignifikáns korrelációt azzal, csak nem szignifikáns tendencia volt megfigyelhető (59).

Többváltozós Cox regresszióval igazolható volt, hogy az FFR és a 2 éves MACE előfordulási gyakoriság között független, szignifikáns összefüggés van. Bár a százalékos átmérő szűkület kategóriája (<50%, 50%-69%, 70%-90%, >90%) és a laesio ACC/AHA szerint definiált komplexitása (A, B1, B2, C) is szignifikáns összefüggést mutatott a MACE előfordulás gyakoriságával, de csak a szűkület komplexitása bizonyult a MACE független előrejelzőjének, miután a szóba jövő confounderek hatását statisztikailag számba vették. A klinikai paraméterek közül a CCS III vagy IV súlyosságú angina bizonyult a MACE független prediktorának, a célér milyensége (LAD/RCA/Cx), ill. a diabetes fennállása nem (59).

A fenti, az FFR kvantitatív jelentőségét igazoló tanulmányt egészíti ki az a nagy metaanalízis (60), amelybe 51 publikált vizsgálat 8418 betege (9173 laesioja) került (tanulmány-szintű analízisre), ill. 37 publikált tanulmány 6061 betege (6961 laesioja) került (individuális beteg-szintű analízisre). Ez a metaanalízis igazolta, hogy az FFR érték a későbbi MACE független és folyamatos markere. Minél alacsonyabb az FFR érték, annál nagyobb a revascularisatio nyújtotta klinikai előny, minél magasabb, annál kisebb. Ezt mutatja a 3. ábra.



3. ábra. Az FFR mint folyamatos rizikómarker: késsel a gyógyszeres kezelés, pirossal a revascularisatioval elért esemény-gyakoriság látható. Az optimális küszöbértéktől balra, azaz alacsonyabb FFR értékek mellett a PCI csökkenti, jobbra, azaz magasabb FFR értékek mellett a PCI valószínűleg fokozza az események gyakoriságát (60)

A revascularisatioval és anélkül elért kimenetel görbéjének metszéspontja nagyjából a 0.75-0.80 tartományba esett, amely kimenetel szempontból validálja a korábban választott küszöbértéket.

1.4. FFR mérés közvetlenül PCI után

Az, hogy az FFR mérésre alkalmas nyomásmérő vezetődrót a PCI kivitelezésére is használható, lehetőséget ad arra, hogy a PCI végén ismételt FFR mérést végezhessünk (post-PCI FFR mérés). Az így kapott információ a PCI eredményességének, ill. a nem kezelt, reziduális atherosclerosis funkcionális következményének kvantitálását teszi lehetővé. Elvileg egyetlen, fokális, PCI-val kezelhető epicardialis laesio sikeres stentelése után elért FFR értéknek 1.0-nek kellene lennie, hiszen megszüntettük a kóros epicardialis

rezisztenciát. Az, hogy (az esetek döntő többségében) a post-PCI FFR <1.0 négy mechanizmussal magyarázható (61):

1. diffúz (nem fokális) reziduális atherosclerosis
2. fokális (PCI-val potenciálisan kezelhető) reziduális atherosclerosis
3. szuboptimális stent implantatio okozta reziduális grádiens az implantált stenten belül
4. technikai hiba (drift).

Ezeket folyamatosan fenntartott, maximális hyperaemiában elvégzett “pullback” manőverrel lehet egymástól megkülönböztetni: a PressureWire szenzorát lassan, folyamatosan, lehetőleg fluoroscopia alatt visszahúzzuk, ezáltal szinte pontról pontra leképezve a reziduális hyperaemiás gradienst. Ez a fajta leképezés térbeli felbontóképesség szempontjából jelenleg felülmúlhatatlan, lényegében laesio-szintű funkcionális térképet ad, és egyben a legtöbb technikai buktató megelőzhető, ill. felismerhető általa (47). Hátránya, hogy tartós maximális hyperaemiát igényel, amelyhez intravénás adenosine infusiora, vagy drága és jelenleg hazánkban nem hozzáférhető regadenosonra, vagy papaverinre van szükség; utóbbi ágens a néha előforduló torsaides de pointes kamrai tachycardiát okozó hatása miatt nagyrészt kikerült a napi gyakorlatból. A jelenleg Magyarországon leggyakrabban alkalmazott intracoronariás bolus adenosine rövid hyperaemiás ideje miatt nem alkalmas “pullback curve” készítésére.

A fenti 4 ok közül valószínűleg a diffúz atherosclerosis a leggyakoribb. De Bruyne és mtsai már 2001-ben leközölték, hogy a teljesen egészséges coronariákban még hyperaemiában sincs érdemi gradienst okozó rezisztencia az ér eredése és a distalis szegmens között, azonban még enyhének látszó, körülírt szűkületet nem okozó, diffúz atherosclerosis is szignifikánsan nagyobb rezisztenciát, azaz alacsonyabb FFR értéket eredményezhet, amely néhány esetben az ischaemiás tartományba esik (62). Általános tapasztalat manapság az, hogy egyre gyakoribb a diffúz érbetegséget mutató betegek megjelenése a napi katéteres rutinban.

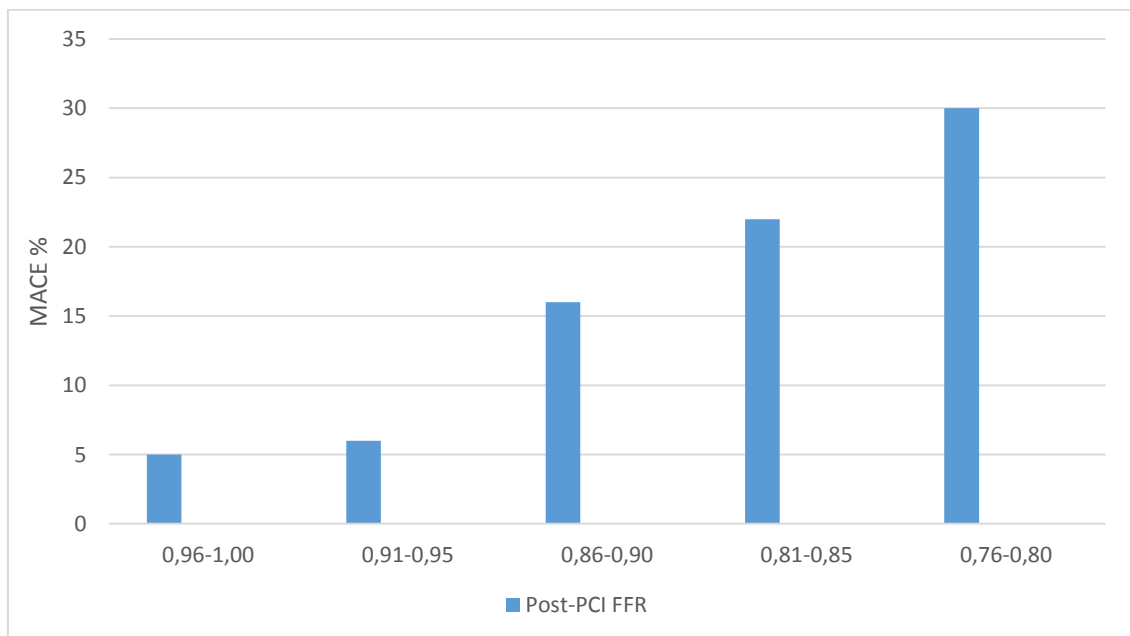
Emellett előfordulhat, hogy egy korábban enyhének tekintett (ritkán elnézett) laesio bizonyul funkcionálisan szignifikánsnak, miután a kritikusabb szűkület megoldásra került, ezáltal az érben elérhető maximális áramlás fokozódott, így a reziduális, fokális laesion keresztül mérhető grádiens fokozódott, és az első laesio PCI-ja után elvégzett FFR mérés alapján a második laesio is kezelendő (63).

A harmadik potenciális ok, a stenten belül megmaradó (hyperaemiás) gradiens a mai gyakorlatban alkalmazott nagy nyomással végzett stent implantatio, ill. sok esetben magas nyomással végzett utótágítás után valószínűleg igen ritka. Hanekamp és mtsai elegáns vizsgálatban már 1999-ben igazolták, hogy már 10-12 atm nyomással végzett stent implantatio után lényegében nem marad érdemi hyperaemiás gradiens a stent két vége között (64), így a malappositio észlelése szempontjából a modern vékony struttal bíró stentek esetében a post-PCI FFR mérés gyenge érzékenységgű módszernek tekinthető, ebből a szempontból az intravasculáris képalkotó eljárások érzékenysége messze felülmúlja azt (65-68).

A negyedik potenciális ok, amiért a mért post-PCI FFR 1.0-tól eltérő, egy technikai hiba, a coronariás nyomást mérő PressureWire (ritkábban az aortás nyomást mérő guiding katéter, ill. nyomás átalakítójának) elkalibrálódása. A PressureWire-rel fellépő drift oka összetett: a piezoelektromos (mint az Abbott (St. Jude Medical) és a Philips (Volcano) által gyártott) rendszereknél speciálisan az jelent problémát, ha az elektromos összeköttetés zavart szenved a drót végén maradó, nem eltávolított vér, vagy kontrasztanyag miatt, de az optikai rendszerekben (Opsens, Boston Scientific, Acist) is gondot okoz, ha a nyomásmérő kapszula környékén a vizsgálat elején, az ekvalizáláskor levegőbuborék marad, amely a vizsgálat közben elpárolog és meghamisítja a nyomásmérést. Mindez megfelelő előkészítéssel (a drót, ill. katéter alapos, fiziológiás sóoldattal történő átmosásával) megelőzhető. Természetesen az aortás nyomásmérés hibája (a transducer függőleges irányban való elmozdulása, a katéterben maradó, viszkózus kontrasztanyag, az Y-összekötőben felejtett vastag drót bevezető tű, a katéter coronariába való beékelődése, stb.) is rossz FFR mérési eredményt ad, az utóbbi okokat azonban nem valódi, hanem pseudo-driftnak tartjuk. A drift kizárása egyszerű: a mérést követően a nyomásmérő vezetődrót guiding katéter szájadékáig való visszahúzásával, a katéter krisztalloid oldattal történt átöblítését követően kell meggyőződni a két rendszer által mért nyomások egyenlő voltáról, azaz az adott ponton a $P_d/P_a=1.0$ fennállásáról. Amennyiben ez nem teljesül, ismételt equalizálást követően a PressureWire-t vissza kell vezetni a mérési pozícióba, majd ismételt FFR mérést kell végezni (69).

1.4.1. Klinikai tapasztalat a post-PCI FFR-rel

A BMS érában elvégzett “FFR Post-Stent Registry” 750 beteg bevonásával igazolta a post-PCI FFR prognosztikai értékét (70). Ebben a vizsgálatban a primer végpontot a 6 hónapos halálozás, myocardialis infarctus és a céléren történt ismételt revascularisatio (PCI vagy CABG) kompozitja jelentette. Az utánkövetés 744 beteg esetében (99.2%-ban) volt teljes. Amennyiben 0.95 feletti volt a post-PCI FFR, a primer végpont 4.9%-ban, 0.91-0.95 között 6.2%-ban, 0.86-0.90 között 16.2%-ban, 0.81-0.85 között 22.2%-ban, 0.80 alatti érték esetén 29.5%-ban fordult elő. Ezt mutatja a 4. ábra.



4. ábra. A post-PCI FFR és a 6 hónap alatt előforduló halálozás, myocardialis infarctus, ill. céléren történt ismételt revascularisatio (MACE) közötti összefüggés az FFR Post-Stent Registry-ben (70)

Az egyes post-PCI FFR kategóriákban előforduló eseményeket az 1. táblázat részletezi.

1. táblázat. Az FFR Post-Stent Registry-ben előforduló, primer végpontot jelentő események száma – zárójelben az adott csoportban való előfordulás %-os gyakorisága (70)

	Összes beteg (n=744)	FFR 0.75-0.80 (n=44)	FFR 0.81-0.85 (n=63)	FFR 0.86-0.90 (n=130)	FFR 0.91-0.95 (n=241)	FFR 0.96-1.00 (n=266)
Halálozás	5 (0.7)	1 (2.3)	0 (0)	2 (1.5)	2 (0.8)	0 (0)
AMI	19 (2.6)	7 (15.9)	2 (3.2)	6 (4.6)	1 (0.4)	3 (1.1)
CABG	12 (1.6)	4 (9.5)	1 (1.6)	3 (2.3)	3 (1.2)	1 (0.4)
RePCI	54 (7.3)	6 (13.6)	13 (20.1)	15 (11.5)	11 (4.6)	9 (3.4)
Összes esemény	76 (10.2)	13 (29.5)	14 (22.2)	21 (16.2)	15 (6.2)	13 (4.9)

Mint látható, az események többsége ismételt, céléren történt revascularisatio volt. Egyváltozós analízis alapján a post-PCI FFR ($p<0.001$), a stent átmérője ($p=0.023$) és hossza ($p=0.032$) bizonyult a primer végpont prediktorának, a residuais %-os angiographiás átmérőszűkület, ill. az elért minimális lumenátmérő nem. A post-PCI FFR nemcsak a primer végpont, hanem a halálozás és myocardialis infarctus kompozitjának is szignifikáns prediktora volt. Megemlítendő, hogy a post-PCI FFR értékkel egyetlen vizsgált klinikai, ill. procedurális változó sem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést, kivéve azt, hogy a 0.80 alatti post-PCI FFR-rel rendelkezők PCI utáni angiographiás jellemzői enyhén rosszabbak voltak a többiekénél.

Többváltozós analízis során csak a post-PCI FFR ($p<0.001$) és a stent hossza ($p<0.01$) jelezték előre független változóként primer végpont felléptét. Az optimális haemodynamikai eredménynek tartott, 0.95 feletti, post-PCI FFR esetén megfigyelt primer végpont gyakoriságnál 2.83-szor több volt a primer végpont, amennyiben 0.95, vagy ez alatti post-PCI FFR értéket sikerült elérni. Ez az odds ratio csak minimálisan különbözik a stent hossza korigálttól (2.78), illetve egyetlen post-PCI FFR kategóriában sem különbözik a nyers és a korigált odds ratio 2%-nál nagyobb mértékben, azaz a stent hossza nem bizonyult confoundernek.

A post-PCI FFR prognosztikai értékét a DES korszakban is kutatják. Ezekre a vizsgálatokra alapvetően az jellemző, hogy a bevont betegek száma alacsony, egy centrumosak, az események valódiságát nem ellenőrizték, az eredmények pedig ellentmondásosak (71-74).

2. Célkitűzések

Jelen vizsgálatban a célunk az volt, hogy a DES implantatio után azonnal elvégzett FFR mérés prognosztikai értékét megállapítsuk a 2-éves, célérrel összefüggő, nemkívánatos események (Vessel-Oriented Composite Endpoint, VOCE) előrejelzésében. Nemkívánatos eseménynek tekintettük a célérrel összefüggő, cardiovascularis halálozást, a célérrel összefüggő, nem procedúra közben kialakuló myocardialis infarctus előfordulását, ill. a céléren történt ismételt revascularisatiót. Emellett meg kívántuk határozni a VOCE előrejelzésében legjobb post-PCI FFR vágóértéket (cut-off) (75).

3. Módszerek

3.1. Betegek

A jelen vizsgálatba azok a betegek kerültek, akik a FAME vizsgálat FFR-guided PCI karára sorolódtak és a PCI után közvetlenül FFR mérés történt a céléren, ill. akik a FAME 2 vizsgálat PCI karára randomizálódtak és az index PCI után közvetlenül FFR mérés történt a céléren. Mivel mindkét vizsgálat említett karain a post-PCI FFR mérés csak javasolt, de nem kötelező volt, így az említett két kar nem minden egyénje került be a jelen elemzésbe (75).

3.2. Erek

A jelen vizsgálat ér szinten elemzi a post-PCI FFR érték és a 2 éves klinikai kimenetel összefüggését. A FAME és a FAME 2 vizsgálat protokolljának megfelelően a szűkületek fokát (%-os diaméter stenosis) vizuális becslés alapján a következő csoportokba soroltuk: <50%, 50-69%, 70-90%, >90% (75).

3.3. Végpontok

A vizsgálatunk primer végpontja a célérrel összefüggő, nemkívánatos események (VOCE) 2 év alatti előfordulása volt. Ide tartozik a célérrel összefüggő cardiovascularis halálozás, a célérrel összefüggő, spontán (azaz nem periproceduralis) myocardialis infarctus és az ischaemia miatt a céléren elvégzett ismételt (sürgős vagy elektív) revascularisatio. Mind a FAME, mind a FAME 2 vizsgálatban az összes lejelentett nemkívánatos esemény valódiságát egy olyan független Klinikai Eseményvizsgáló Bizottság (CEC) állapította meg, amely nem ismerte a beteg véletlenszerű besorolásának eredményét, azaz azt a tény, hogy a beteg melyik karra randomizálódott. A CEC által adjudikált események szolgálták a jelen analízis alapját. Az események célérrel összefüggő voltát két kardiológus (Dr. Piroth Zsolt és Dr. Tóth Gayor Gábor) a vizsgálók által a study során küldött jelentő lapok (“narratives”) elemzésével, egymástól

függetlenül megállapították, és konszenzus alapján azokat a célérrel összefüggő, vagy nem összefüggő csoportba sorolták. Fontos megjegyezni, hogy ez a post-PCI érték aktuális ismerete nélkül (azaz a vizsgálat szempontjából “blinded” módon) történt. A halálozást cardiovascularis, vagy nem cardiovascularis kategóriába soroltuk. Minden ismeretlen okú halált cardiovascularisnak tartottunk (“worst case scenario”). Amennyiben a betegnek egynél több vizsgált ere volt, az esetlegesen fellépett cardiovascularis halálozást minden érrel összefüggőnek számoltunk. Minden olyan spontán myocardialis infarctust, amely több vizsgált érrel bíró egyénben lépett fel, és nem lehetett meghatározni a culprit eret, minden célérrel összefüggőnek kategorizáltunk. Nem számított tehát végpontnak az egyértelműen nem cardiovascularis halálozás, az egyértelműen nem a célérrel összefüggő spontán myocardialis infarctus és a periproceduralis myocardialis infarctus sem (75).

3.4. Statisztikai módszerek

A folyamatos változókat átlag \pm standard deviatio (SD) vagy medián és interquartilis (25. és 75. percentilis közötti) tartomány formájában, a kategorikus változókat számok, ill. százalékok formájában közöljük. Az eloszlás normál voltát D’Agostino K2 teszttel vizsgáltuk. Folyamatos változókat Student t teszttel vagy Mann-Whitney teszttel hasonlítottunk össze. Kategorikus változók összevetésére Pearson Chi² vagy Fisher exact tesztet alkalmaztunk.

A szenzitivitást, a specificitást és az optimális diagnosztikus cut-off értéket a kiszámított “receiver-operating characteristic” (ROC) görbékből állapítottuk meg. Az eseményig eltelt időt Cox-regressióval határoztuk meg. A PCI előtti (baseline) FFR további, a referencia modell (post-PCI FFR) által elért prediktív képességén túli prediktív erejét logisztikus modellre épülő “integrated discrimination improvement index”-szel (76) határoztuk meg. A VOCE 2 év alatti előfordulását Kaplan-Meier görbével ábrázoltuk. Mindenhol kétoldalas p értékeket közöltünk, és statisztikailag szignifikánsnak a 0.05 alatti p értékeket tekintettük. A statisztikai számításokra Prism GraphPad 5.0 (GraphPad Software, Inc, CA), SPSS 20.0 (IBM, Inc, New York) és Strata 14.0 (Strata Corp, College Station, TX, USA) programokat használtunk (75).

4. Eredmények

4.1. Betegek és erek

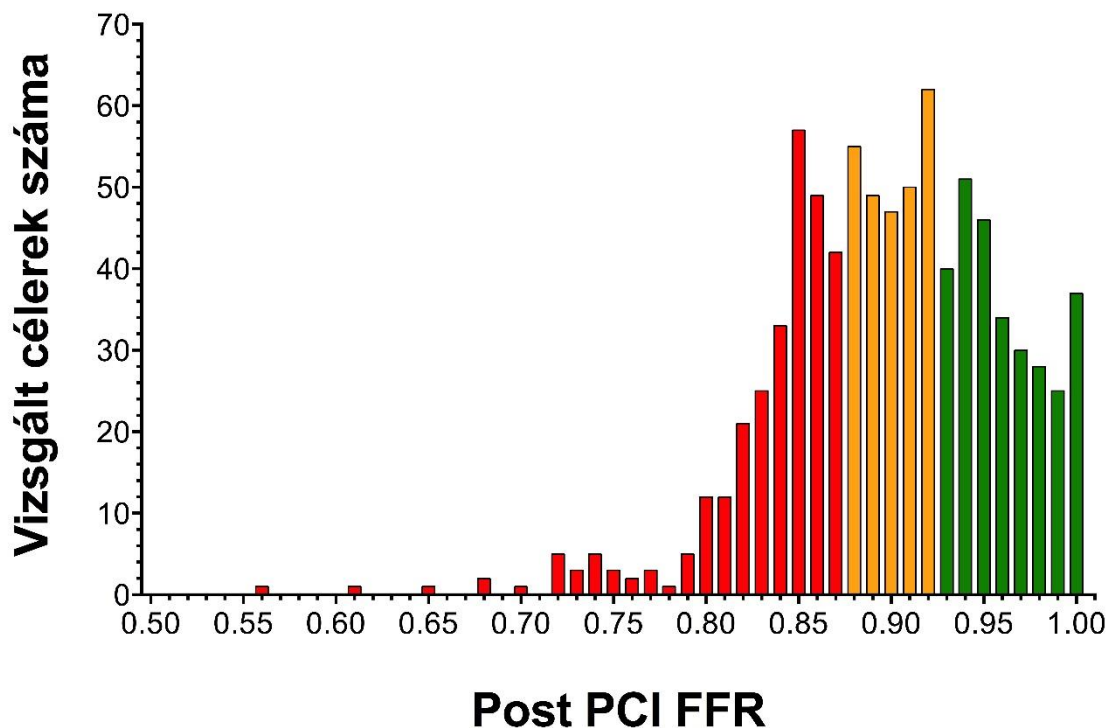
A FAME vizsgálat 509, FFR-guided karára sorolt betege közül 352-nél (69.2%) történt a PCI után közvetlenül FFR mérés a céléren. A FAME 2 vizsgálat 447 PCI karára randomizált betege közül 287-nél (64.2%) történt post-PCI meghatározás. Így ez a 639 beteg képezi a jelen vizsgálat teljes populációját. A betegek alap klinikai jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze. A FAME és a FAME 2 vizsgálatból “érkező” betegek jellemzői nagyban hasonlítanak egymásra, szignifikáns különbség csak abban mutatkozott, hogy a FAME 2-ből “érkezők” közötti gyakoribb volt a hipertonia, ill. az anginák súlyossága (Canadian Cardiovascular Society szerint értékelve) kevésbé volt kiegyenlített, mint a FAME vizsgálatból “érkezők” között.

2. táblázat A vizsgált populáció klinikai jellemzői

	Összes	FAME	FAME 2	p érték
betegszám (az adott vizsgálat %-a)	639 (67)	352 (69)	287 (64)	0.232
életkor, év (átlag ± SD)	64±10	65±10	63±9	0.114
BMI, kg/m ² (átlag ± SD)	28±5	28±5	28±4	0.618
férfi (%)	506 (79)	281 (80)	225 (78)	0.906
hypertonia (%)	435 (68)	211 (68)	224 (78)	<0.001
dyslipidaemia (%)	472 (74)	254 (72)	218 (76)	0.554
diabetes mellitus (%)	159 (25)	81 (23)	78 (27)	0.480
dohányos (%)	152 (24)	94 (27)	58 (20)	0.159
pozitív családi anamnézis (%)	271 (42)	135 (38)	136 (47)	0.071
korábbi PCI (%)	145 (23)	90 (26)	55 (19)	0.158
korábbi myocardialis infarctus (%)	238 (37)	127 (36)	111 (39)	0.796
Angina súlyosság (CCS szerint)				
1	171 (27)	91 (26)	80 (28)	
2	251 (39)	116 (33)	135 (47)	
3	143 (22)	94 (27)	49 (17)	
4	74 (12)	51 (14)	23 (8)	0.002

BMI: body mass index, CCS: Canadian Cardiovascular Society, SD: standard deviatio

Ezen 639 betegben 838 éren történt post-PCI FFR mérés eredményét értékeltük a jelen vizsgálatban. A 838 érből 433 (51.7%) a bal elülső leszálló ág (LAD), 217 (25.9%) a jobb coronaria (RCA) és 188 (22.4%) a körbefutó ág (Cx) volt. A PCI előtti (baseline) FFR mediánja 0.68 (0.54-0.74) volt: a LAD-ban 0.69 (0.58-0.75), a Cx-ben 0.66 (0.50-0.74), az RCA-ban 0.64 (0.50-0.74). A post-PCI FFR értéke mediánja 0.90-nek (0.86-0.94) adódott. A post-PCI FFR értékek eloszlását mutatja az 5. ábra.



5. ábra. A post-PCI FFR értékek eloszlása. Pirossal az alsó (<0.88), sárgával a középső (0.88-0.92), zölddel a felső (>0.92) tercilist ábrázoltuk.

A kezelt laesiók és a procedúrák jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

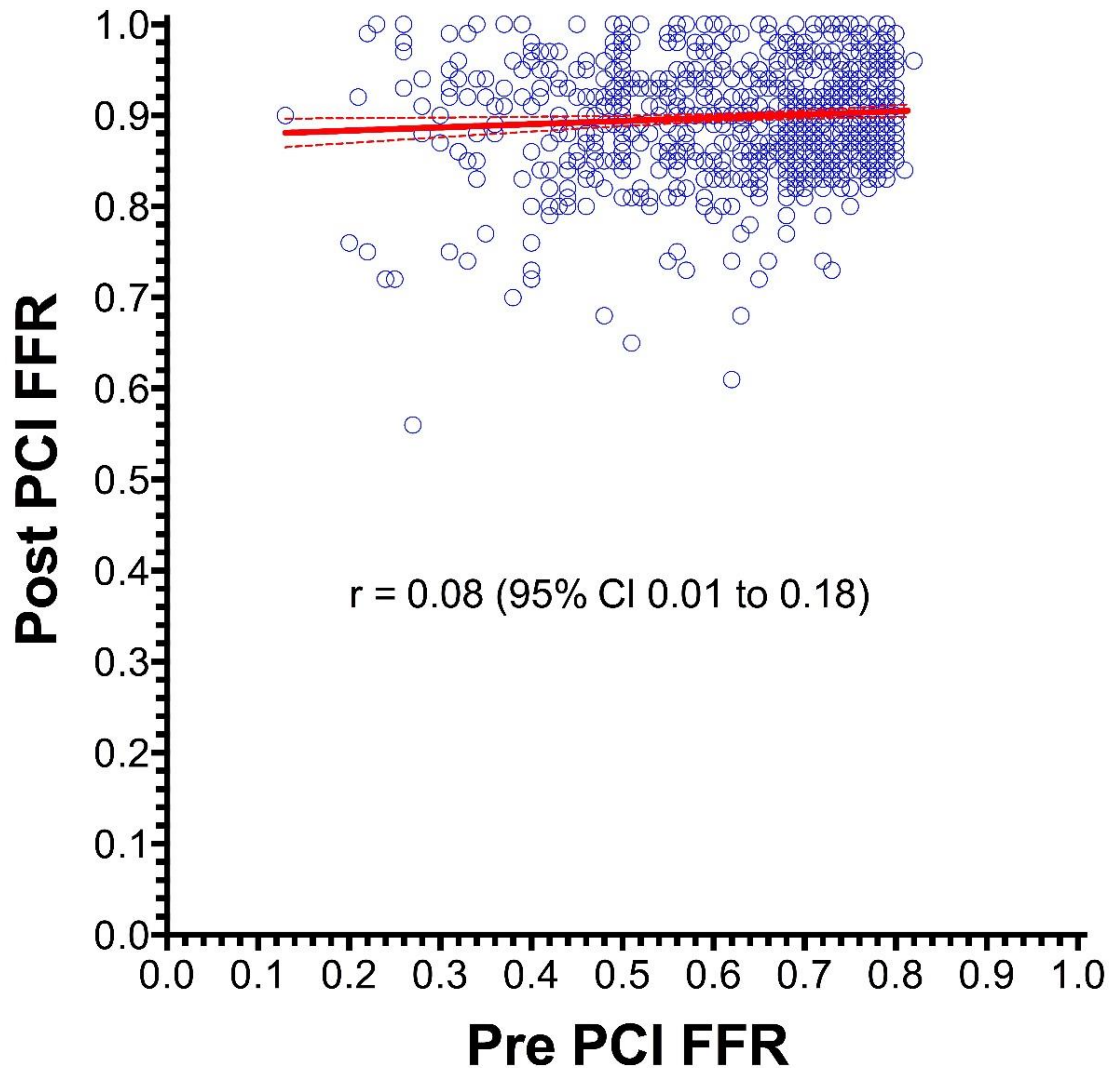
3. táblázat. A vizsgált erek angiographiás, funkcionális és procedurális jellemzői

	Összes (n=838)	FAME (n=505)	FAME 2 (n= 333)	p érték
célér				
LAD	433 (52)	229 (45)	204 (61)	
Cx	188 (22)	124 (25)	64 (19)	
RCA	217 (26)	152 (30)	65 (20)	<0.001
Kiindulási átmérő szűkület (%)				
<50%	23 (3)	21 (4)	2 (1)	
50%-69%	287 (34)	174 (34)	113 (34)	
70%-90%	397 (47)	216 (43)	181 (54)	
>90%	127 (15)	90 (18)	37 (12)	<0.001
sorozatszűkület (%)	225 (26)	195 (38)	30 (9)	<0.001
kiindulási FFR (átlag ± SD)	0.63±0.14	0.61±0.15	0.67±0.12	<0.001
stentek száma (átlag ± SD)	1.3±0.6	1.3±0.6	1.3±0.6	0.696
teljes stent hossz (átlag ± SD)	23±13	23±12	27±14	<0.001
post-PCI FFR (átlag ± SD)	0.90±0.06	0.90±0.07	0.90±0.06	0.595

Kiindulási FFR: PCI előtt mért FFR, sorozatszűkület: egy céléren lévő több szűkület

Mint látható, a FAME vizsgálatból “érkezők” PCI előtti (baseline) FFR értéke alacsonyabb volt, gyakoribb volt a sorozatszűkület, kicsit rövidebb volt a teljes stent hossz, mint a FAME 2 vizsgálatból “érkezők” körében, a post-PCI FFR érték azonban megegyezett a két alsóport között.

Fontos, hogy nem volt összefüggés a PCI előtt mért (baseline) és az utána mért (post-PCI) FFR érték között. Ezt mutatja a 6. ábra.



6. ábra. A PCI előtt és után mért FFR értékek összefüggése

Többváltozós regressziós analízissel a férfi nem, a diabetes mellitus és a LAD, mint célér bizonyult az alacsonyabb post-PCI FFR érték prediktorának. Az adott célérbe implantált egynél több stent nem ért el, csak megközelítette a statisztikai szignifikanciát az alacsonyabb post-PCI FFR érték előrejelzésében. A PCI előtt észlelt nagyobb fokú átmérő %-os szűkület és a magasabb baseline FFR érték a magasabb post-PCI FFR prediktorainak bizonyultak. Ezt foglalja össze a 4. táblázat.

4. táblázat. A különböző klinikai és angiographiás jellemzők prediktív értéke a post-PCI FFR értékére

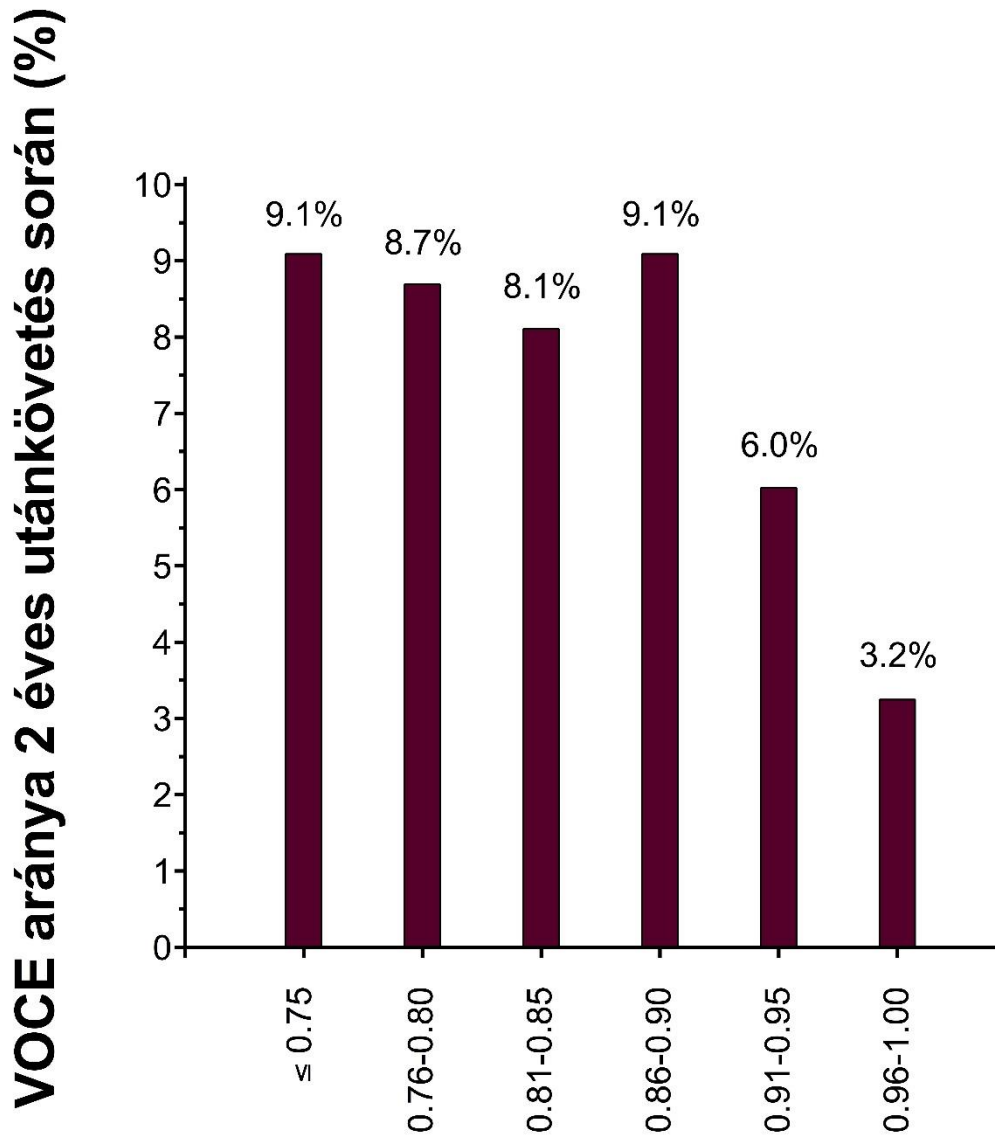
változó	standardizálatlan β	95% CI	standardizált coefficiens, β	95% CI	p érték
férfi nem	-0.017	-0.028-től -0.007	-0.113	-0.182-től -0.044	0.001
diabetes mellitus	-0.011	-0.021-től -0.001	-0.079	-0.148-től -0.009	0.026
LAD szűkület	-0.043	-0.051-től -0.035	-0.340	-0.403-től -0.277	<0.001
baseline DS	0.013	0.007-től 0.018	0.156	0.090-től 0.223	<0.001
baseline FFR	0.036	0.006-től 0.066	0.081	0.014-től 0.148	0.019
stent szám	-0.007	-0.014-től 0.001	-0.067	-0.134-től 0.001	0.052

baseline: PCI előtti, CI: fiducia intervallum, DS: diameter szűkület (%-ban)

A PCI előtti (baseline) FFR-értékkal kiegészített (post-PCI FFR + baseline FFR) modell és a referencia (csak post-PCI FFR) modell prediktív értéke között (76) csak kis különbség mutatkozott (integrated discrimination improvement=0.00565; $z=2.53$; $p=0.012$).

4.2. Utánkövetés

A betegek 93.8%-ban minden utánkövetéses adatot sikerült beszerezni. Az utánkövetés hossza átlagosan 23.6 ± 2.8 hónapos volt (a cenzorált eseményig eltelt idő 0 és 24 hónap közötti). Mindösszesen 69 esemény jelentkezett 58 kezelt érrel összefüggésben (6.9%). Ezek megoszlását a post-PCI FFR érték függvényében mutatja a 7. ábra.



Szűkületek, post PCI FFR alapján csoportosítva

7. ábra A VOCE-t (Vessel-Oriented Composite Endpoint) mutató erek aránya a különböző post-PCI FFR érték kategóriákban

Nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a PCI előtti (baseline) FFR érték a VOCE-t mutató és nem mutató erek között (rendre 0.66 (95%-os CI 0.63-0.69) és 0.63 (95%-os CI 0.62-0.64), $p=0.207$), ugyanakkor szignifikánsan alacsonyabb post-PCI FFR értékkel bírtak azok az erek, amelyekkel kapcsolatban az utánkövetés 2 éve során VOCE lépett fel, mint amelyekkel kapcsolatban nem (rendre 0.88 (95%-os CI 0.87-0.90) és 0.90 (95%-os CI 0.89-0.90), $p=0.019$).

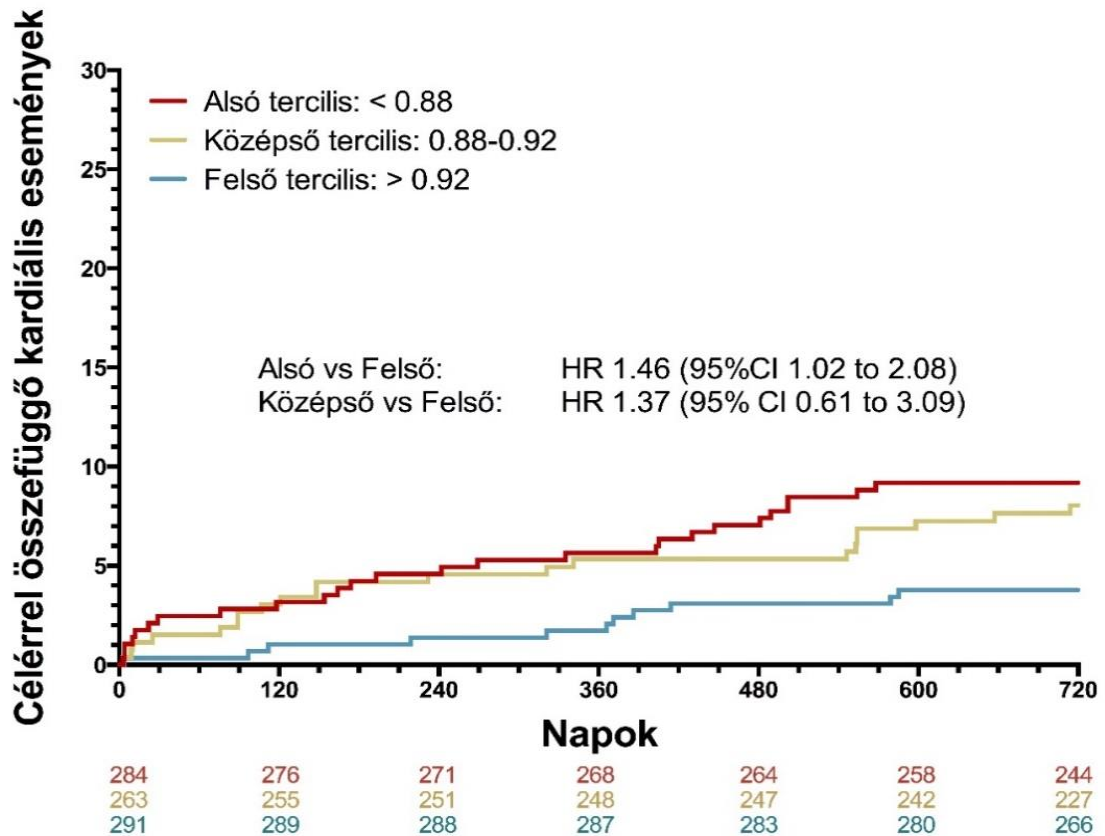
Az ereket a post-PCI FFR értékük alapján tercilisekre osztottuk (alsó tercilis <0.88 , középső $0.88-0.92$, felső >0.92). A tercilisek szerinti klinikai, angiographiás, funkcionális és procedurális jellemzőket az 5. táblázat összegzi.

5.táblázat. Klinikai, angiographiás, funkcionális és procedurális jellemzők a különböző post-PCI FFR tercilisekben

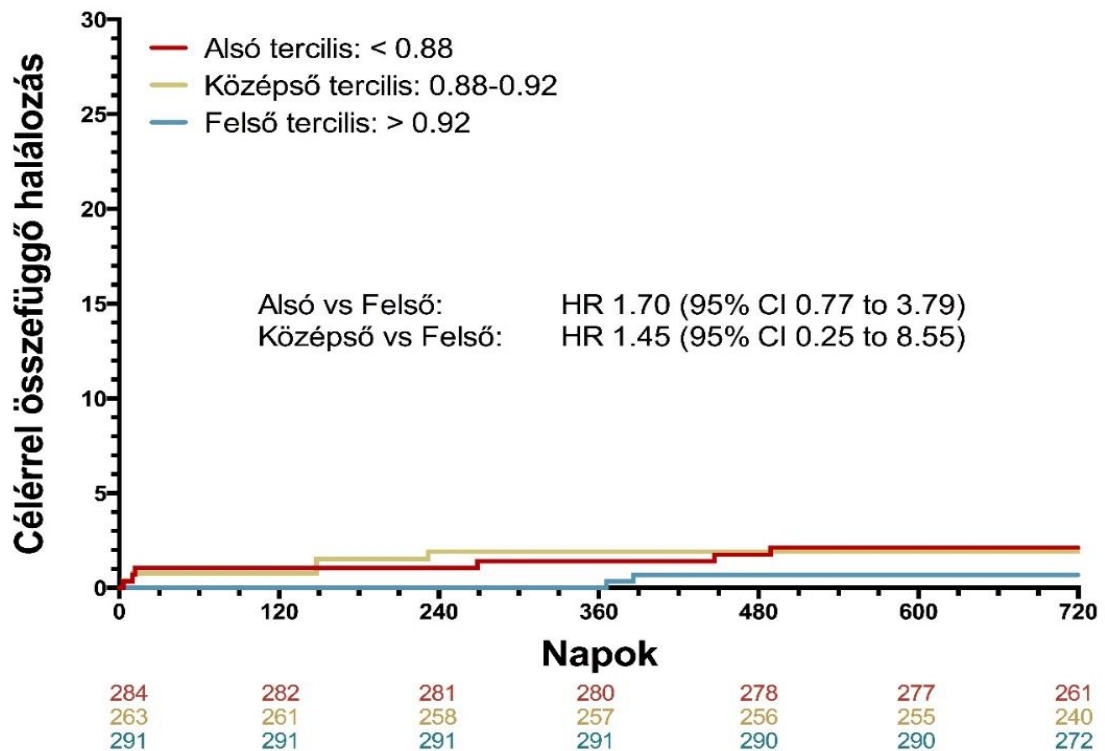
	alsó tercilis (n=284)	középső tercilis (n=263)	felső tercilis (n=291)	p érték
férfi nem (%)	241 (85)	203 (77)	224 (77)	0.031
életkor, év (átlag ± SD)	64±10	64±10	64±10	0.876
BMI, kg/m ² (átlag ± SD)	28±4	28±5	28±4	0.898
hypertonia (%)	209 (74)	167 (64)	189 (65)	0.128
dyslipidaemia (%)	216 (76)	193 (74)	223 (77)	0.902
diabetes mellitus (%)	82 (29)	65 (25)	55 (19)	0.059
dohányos (%)	59 (21)	65 (25)	72 (24)	0.520
poz. családi anamnézis (%)	127 (45)	92 (35)	135 (47)	0.015
CCS (%)				
0	12 (4)	12 (5)	12 (4)	
1	58 (20)	56 (21)	70 (24)	
2	107 (38)	108 (41)	113 (39)	
3	71 (25)	60 (23)	58 (20)	
4	36 (13)	27 (10)	38 (13)	0.811
LAD	200 (70)	156 (59)	77 (26)	
RCA	58 (20)	62 (24)	97 (33)	
Cx	26 (9)	45 (17)	117 (40)	<0.001
Első generációs DES (%)	170 (60)	143 (54)	192 (66)	0.020
baseline FFR (átlag ± SD)	0.62±0.13	0.65±0.13	0.62±0.15	0.016
sorozatszűkület (%)	93 (33)	61 (23)	71 (24)	0.031
baseline DS (%)				
<50%	12 (4)	8 (3)	6 (2)	
50%-69%	112 (39)	107 (40)	68 (23)	
70-90%	128 (45)	112 (43)	157 (54)	
>90%	32 (11)	36 (14)	29 (20)	<0.001
stent szám (átlag ± SD)	1.4±0.6	1.3±0.6	1.3±0.6	0.208
teljes stenthossz (átlag ± SD)	24±14	26±14	25±11	0.580
post-PCI FFR (átlag ± SD)	0.83±0.05	0.90±0.02	0.96±0.02	

baseline DS: PCI előtti átmérő szűkület (%), baseline FFR: PCI előtti FFR, BMI: body mass index, CCS: Canadian Cardiovascular Society, sorozatszűkület: egy céléren lévő több szűkület

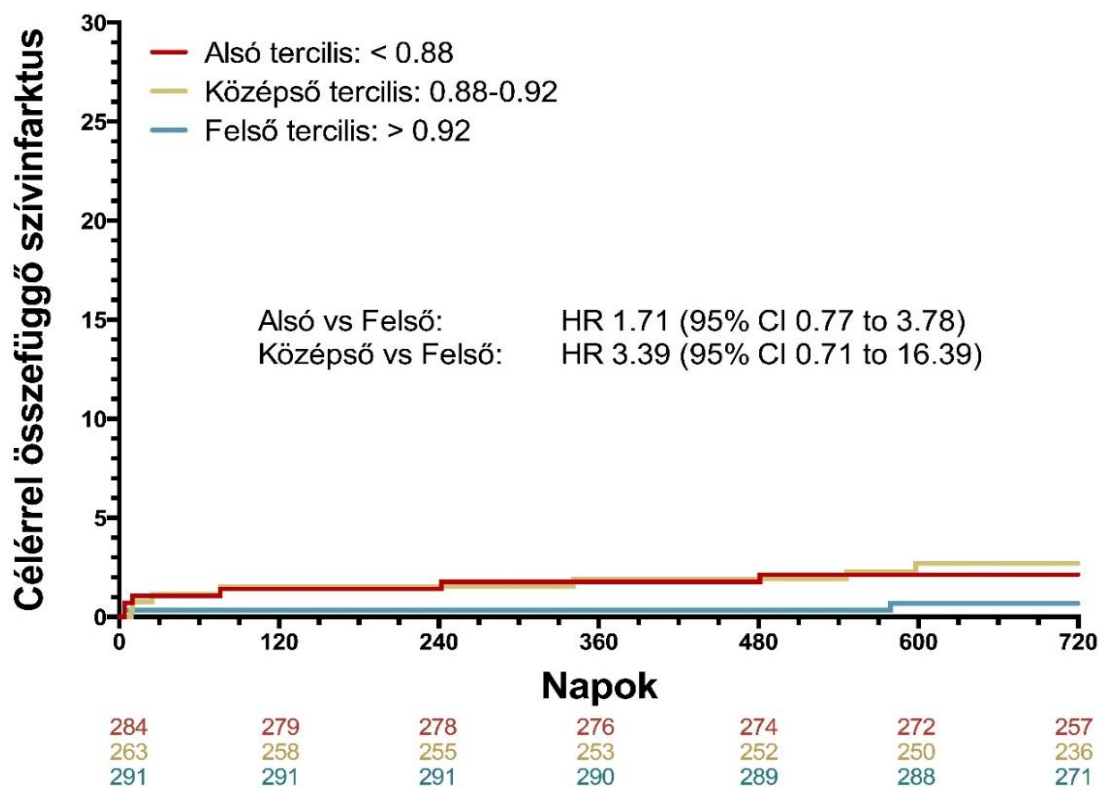
A 2 éves VOCE előfordulás gyakorisága szignifikánsan különbözött a tercilisek között: legmagasabb incidenciát az alsó, legalacsonyabb incidenciát a felső tercilisben találtunk (rendre 9.2% vs. 7.9% vs. 3.8%, $p=0.029$). Az alsó és a felső tercilis között szignifikáns különbség mutatkozott a 2 éves VOCE előfordulás gyakorisága vonatkozásában (rendre 9.2% vs. 3.8%, HR 1.46, 95%-os CI 1.02-2.08, $p=0.037$), ill. célér revascularisatio vonatkozásában (rendre 7.0% vs. 2.4%, HR 1.59, 95%-os CI 1.03-2.46, $p=0.037$). A célérrel összefüggő, spontán myocardialis infarctusok, ill. célérrel összefüggő mortalitás vonatkozásában a tercilisek nem különböztek szignifikánsan. A középső és a felső tercilis nem különbözött egymástól szignifikánsan sem VOCE, sem célér revascularisatio, sem célérrel összefüggő, spontán myocardialis infarctus, sem célérrel összefüggő halálozás vonatkozásában. Ezt mutatja a 8-11. ábra és a 6. táblázat. Amennyiben a kapott eredményeket nemre, hypertonia, ill. diabetes mellitus fennállására, a célérre, sorozatszűkületre és PCI előtti (kiindulási) átmérő szűkületre korrigáljuk, az alsó és a felső tercilis TVR (target vessel revascularization: célér revascularisatio) tekintetében tendenciózusan eltér, de a különbség nem éri el a statisztikai szignifikanciát (HR 1.55, 95%-os CI 0.97-2.46, $p=0.066$).



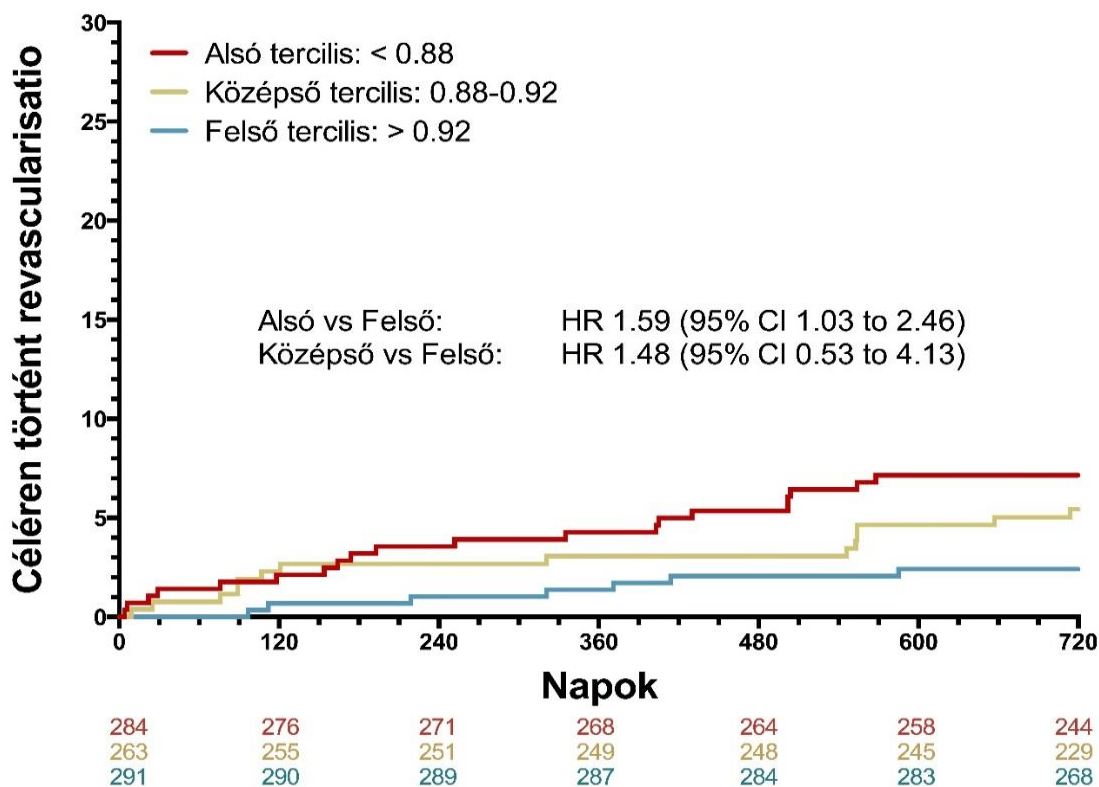
8. ábra A VOCE (célérrel összefüggő (nemkívánatos) kardiális események) előfordulása a különböző tercilisekben



9. ábra A célérrel összefüggő halálozás a különböző tercilisekben



10. ábra A célérel összefüggő spontán myocardialis infarctusok a különböző tercilisekben



11. ábra A céléren elvégzett ismételt revascularisatiók a különböző tercilisekben

6. táblázat A kétéves klinikai kimenetel a különböző post-PCI FFR tercilisekben

	alsó tercilis (n=284)	középső tercilis (n=263)	felső tercilis (n=291)	HR (95%-os CI)	p érték
<i>Korrigálatlan</i>					
VOCE (%)	26 (9)		11 (4)	1.46 (1.02-2.08)	0.037
halálozás (%)	6 (2)		2 (1)	1.70 (0.77-3.79)	0.191
spontán MI (%)	6 (2)		2 (1)	1.71 (0.77-3.78)	0.188
TVR (%)	20 (7)		7 (3)	1.59 (1.03-2.46)	0.037
<i>Korrigált*</i>					
VOCE (%)				1.40 (0.93-2.08)	0.104
halálozás (%)				1.34 (0.42-4.48)	0.602
spontán MI (%)				1.92 (0.94-3.94)	0.074
TVR (%)				1.55 (0.97-2.46)	0.066
<i>Korrigálatlan</i>					
VOCE (%)		21 (8)	11 (4)	1.37 (0.61-3.09)	0.444
halálozás (%)		5 (2)	2 (1)	1.45 (0.25-8.55)	0.685
spontán MI (%)		7 (3)	2 (1)	3.39 (0.71-16.39)	0.128
TVR (%)		14 (5)	7 (2)	1.48 (0.53-4.13)	0.460
<i>Korrigált**</i>					
VOCE (%)				1.01 (0.45-2.28)	0.978
halálozás (%)				1.63 (0.18-14.89)	0.668
spontán MI (%)				3.06 (0.73-12.82)	0.126
TVR (%)				1.17 (0.42-3.30)	0.764

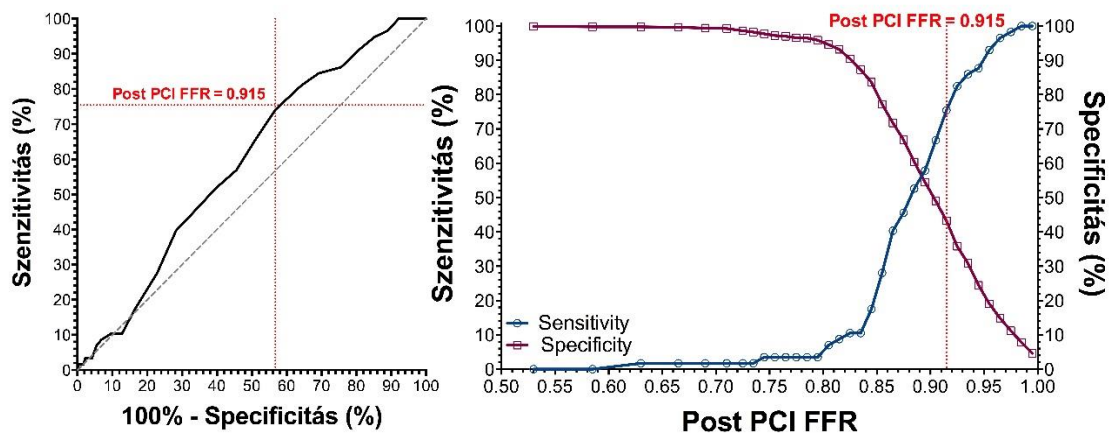
korrigált*: nemre, hypertoniára, diabetes mellitusra, célérre, sorozatszűkültre és PCI előtti átmérő szűkültre korrigálva

korrigált**: nemre, diabetes mellitusra, célérre, PCI előtti átmérő szűkültre és első generációs DES használatra korrigálva

HR: hazard ratio, MI: myocardialis infarctus, TVR: célér revascularisatio (target vessel revascularization), VOCE: célérrel összefüggő, nemkívánatos esemény (vessel-oriented composite end-point)

4.3. Potenciális cut-off érték meghatározása

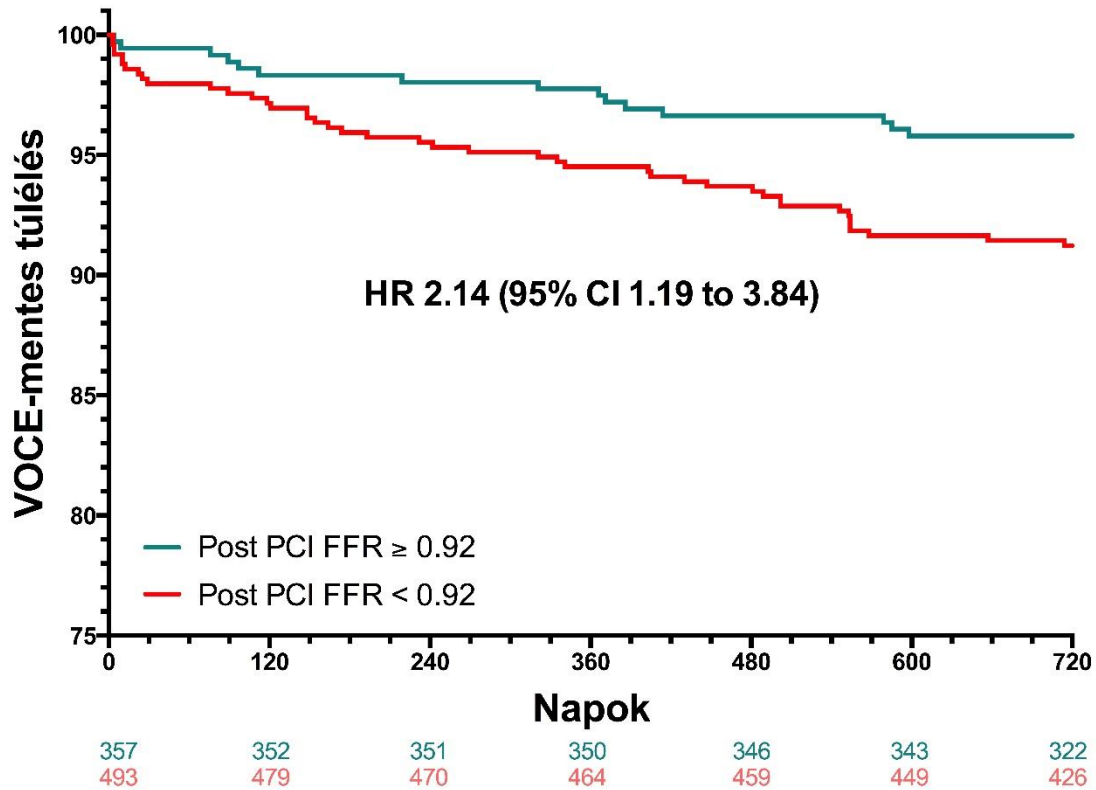
Annak érdekében, hogy meghatározzuk a legjobb post-PCI FFR vágóértéket a 2 éves VOCE előrejelzésére, „receiver-operating characteristic (ROC) curve” analízist végeztünk. Ezt mutatja a 12. ábra.



12. ábra A post-PCI FFR legjobb cut-off értékének meghatározása

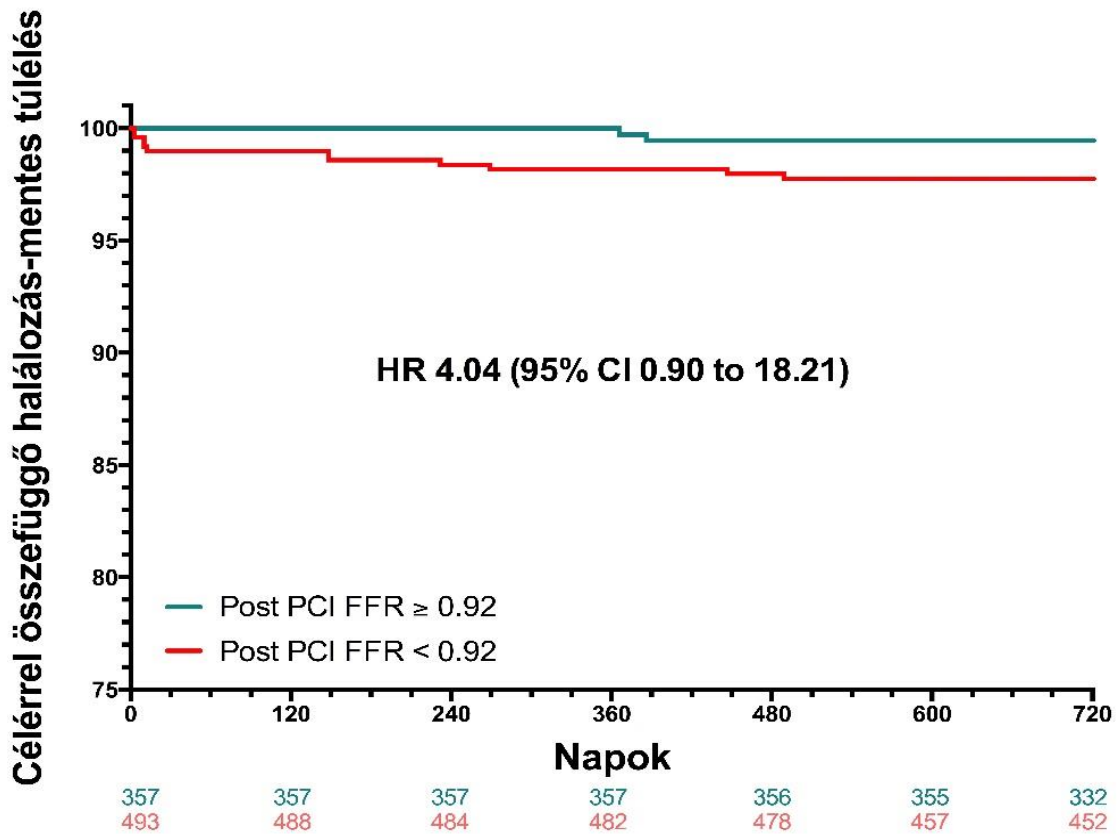
Legmagasabb Youden-indexszel a 0.92-es post-PCI FFR érték rendelkezik. Így ha összehasonlítjuk a <0.92-es post-PCI FFR értékkel rendelkező ereket a ≥ 0.92 -es post-PCI FFR értékkel rendelkező erekkel, szignifikáns különbség észlelhető 2 éves VOCE gyakoriság vonatkozásában (rendre 8.7% vs. 4.2%, HR 2.14, 95%-os CI 1.19-3.84,

p=0.011), amely különbség szignifikáns marad akkor is, ha az eredményeket korrigáljuk nemre, diabetes mellitusra, célérre, PCI előtti átmérő szűkületre és első generációs DES használatra (HR 1.87, 95%-os CI 1.01-3.46, p=0.045). A 0.92 cut-off alatti és feletti post-PCI FFR értékkel bíró erek 2 éves VOCE-mentes túlélésében észlelt különbséget a 13. ábra mutatja.

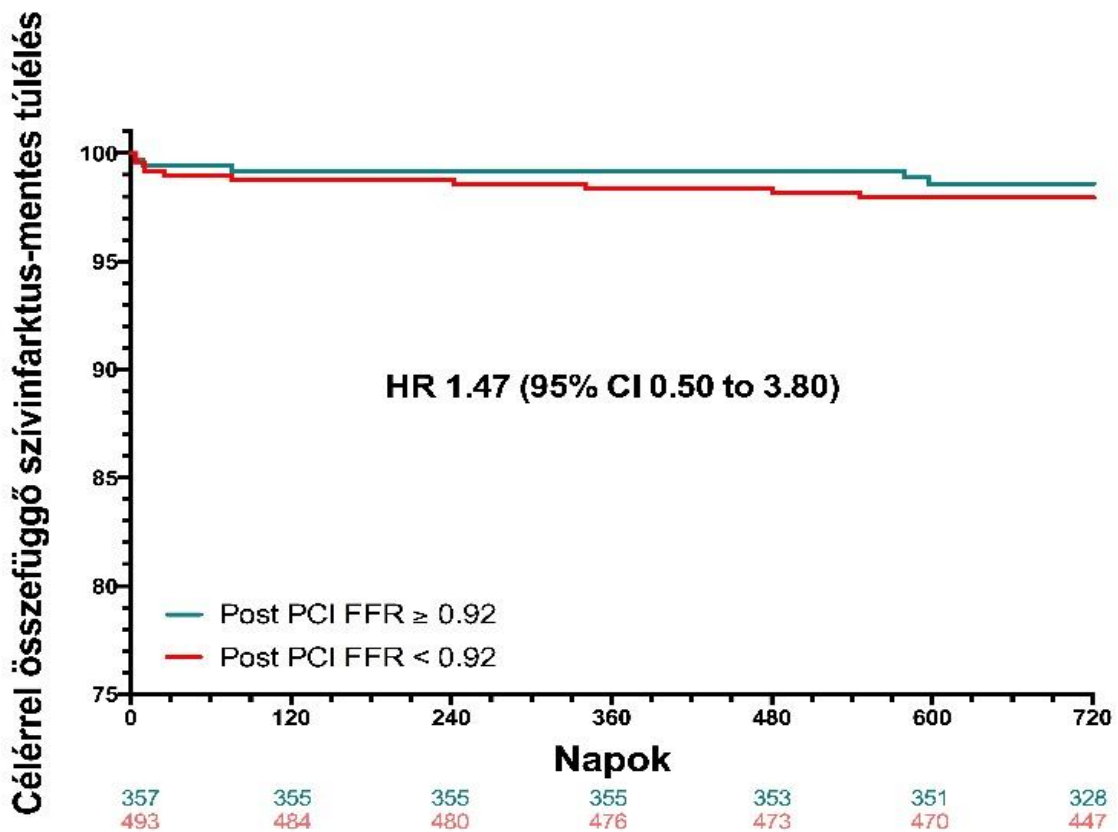


13. ábra A 2 éves VOCE-mentes túlélés

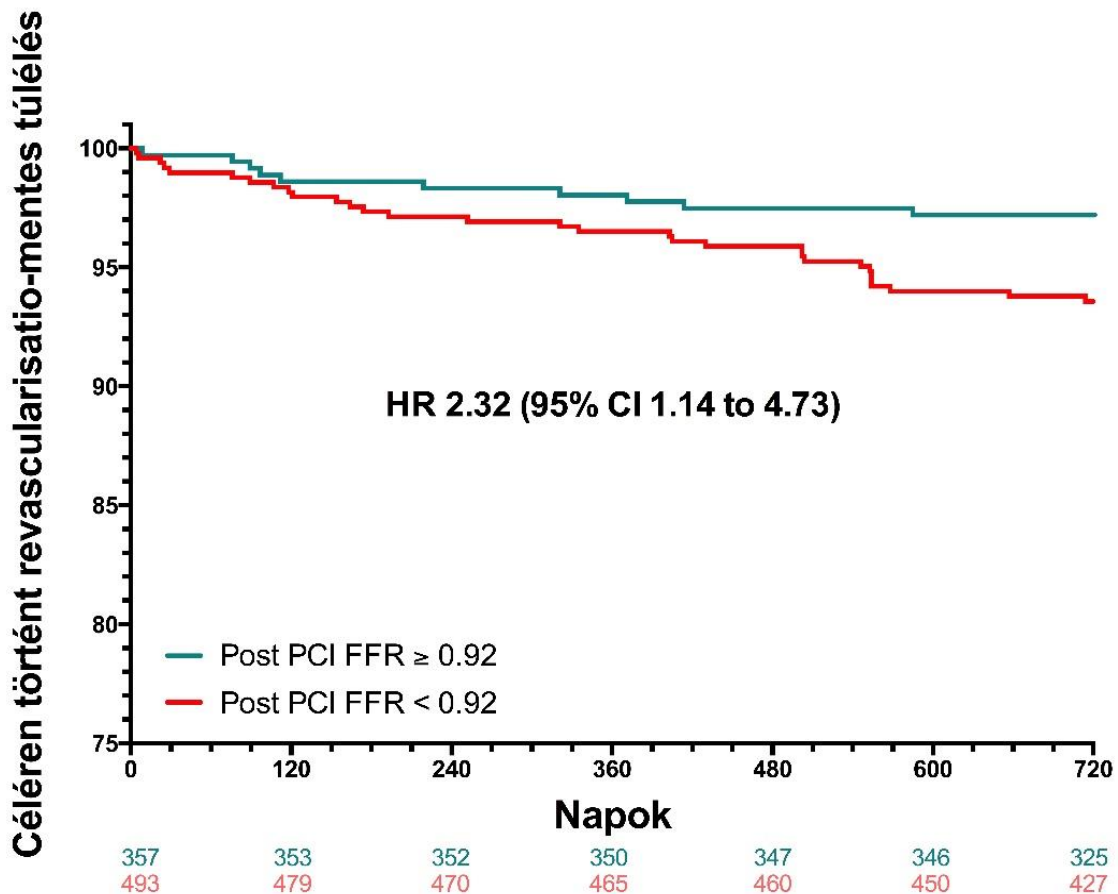
A fenti két csoport 2 éves célérrel összefüggő halálozás-, myocardialis infarctus-, ill. revascularisatio-mentes túlélését rendre a 14, 15 és 16. ábra mutatja.



14. ábra A 2 éves célérrel összefüggő halálozás-mentes túlélés



15. ábra A 2 éves célérrel összefüggő myocardialis infarktus-mentes túlélés



16. ábra A céléren történt revascularisatio-mentes túlélés

Mint látható, a két csoport közötti 2 éves VOCE előfordulásban észlelt szignifikáns különbség döntően a revascularisatio különbségéből adódik, a célérrel összefüggő halálozásban és myocardialis infarctus előfordulásban nem volt a cut-off alatti és feletti csoportok között szignifikáns különbség.

Ugyanakkor alacsony a 0.92-es post-PCI FFR cut-off érték szenzitivitása (75.4%, 95%-os CI 62.2-85.9) és specificitása (43.3%, 95%-os CI 39.8-46.5) egyaránt. Ennek megfelelően nincs olyan post-PCI FFR érték, amely 1.5-nél nagyobb HR-val járna a 2 éves VOCE előrejelzésében.

5. Megbeszélés

A jelen tanulmányban a DES beültetést követően azonnal meghatározott post-PCI FFR értéke és a kezelt érrel összefüggésben kialakuló nemkívánatos klinikai események összefüggését vizsgáltuk. A vizsgálat fő megállapításai az alábbiak:

1. DES implantatio utáni alacsonyabb post-PCI FFR érték esetén nagyobb gyakorisággal jelentkezik az utánkövetés 2 éve során nemkívánatos, a kezelt érrel összefüggő klinikai esemény, mint magasabb elért post-PCI FFR érték mellett. Amennyiben tekintetve vesszük azokat a klinikai, angiographiás és procedurális jellemzőket, amelyek befolyásolják a post-PCI FFR értéket, azaz statisztikai korrekciót végzünk, a különbség megmarad erős tendenciának. Így a vizsgálat ezen eredménye kiterjeszti az FFR mérés már igazolt prognosztikai értékét a post-PCI mérésekre is – populációs szinten.
2. A férfi nem, a diabetes mellitus fennállása, a laesio LAD-ban való elhelyezkedése az alacsonyabb elért post-PCI FFR érték prediktorai, az egynél több stent alkalmazása statisztikailag közel szignifikáns módon jelzi előre az alacsonyabb elért post-PCI FFR értéket angiographiásan sikeres percutan revascularisatio után. Ezzel szemben a PCI előtt észlelt nagyobb fokú átmérő %-os szűkület és a magasabb PCI előtt mért FFR érték a magasabb post-PCI FFR prediktorainak bizonyultak.
3. A fentiek ellenére az alacsony HR-k, szenzitivitás és specificitás alapján elmondható, hogy ebben a vizsgálatban nem sikerült egy olyan diszkrét post-PCI FFR vágóérték meghatározása, amely individuális szinten jól előre jelezné, vagy kizárná a 2 éven belüli nemkívánatos klinikai események felléptét. Ennek megfelelően a post-PCI FFR érték nem tűnik jó “surrogate” végpontnak, ill. a PCI optimalizálását segítő eszköznek.

A post-PCI FFR prognosztikai értékével kapcsolatos kutatások nem új keletűek. A jelen dolgozatban már részletesen bemutatott FFR Post-Stent Registry (70) a bare metal stent éra legnagyobb ezzel kapcsolatos kutatása, azonban klinikai használhatóságát nagyban kérdésessé teszi az a tény, hogy a fejlett világban, így hazánkban is mára a gyógyszeres kibocsájtó stentek alkalmazása dominál, amely a restenosis, így az ismételt revascularisatio igény jelentős csökkenését hozta magával, ezáltal az FFR Post-Stent

Registry-ben közölt leggyakrabban klinikai események előfordulása ritkul. Ez adja a jelen kutatás létjogosultságát, hiszen az itt vizsgált populáció kizárólag gyógyszerrel kibocsájtó stent beültetésben részesült.

A DES érában több kisebb, általában egycentrumos tanulmány vette górcső alá a post-PCI FFR prognosztikai értékét. Doh és mtsai (71) 107 betegben észlelt 115 laesio kezelése után a 0.89-es post-PCI FFR értéket találta a legjobb cut-offnak a 3 éves “target vessel failure”- (halálozás, célérrel összefüggő, non-fatális myocardialis infarctus és célér revascularisatio) mentes túlélés előrejelzésében. Nam és mtsai (72) 80 beteg 99 laesiojának kezelése után a 0.90-es post-PCI FFR értéket találták a legjobb vágóértéknek az 1 éves nemkívánatos klinikai események (halálozás, myocardialis infarctus és a céléren, igazolt ischaemia miatt történt revascularisatio) előrejelzésére. Más megfigyeléses vizsgálatok ellentmondó eredményre jutottak a post-PCI FFR meghatározás célér revascularisatióra, tartós, eseménymentes túlélésre vagy restenosisra vonatkozó prediktív értékével kapcsolatban (73, 74, 77, 78). Az eddigi kutatások nehezen általánosítható eredménye abból adódik, hogy egy centrumos vizsgálatok, kis betegszámmal, eltérő vizsgálati végpontokkal, utánkövetési idővel, továbbá értéküket megkérdőjelezi az is, hogy az észlelt események nem adjudikáltak.

Ezekkel szemben a jelen vizsgálatba két nagy, multicentrikus, randomizált, szakmai körökben gyakorta elemzett és idézett vizsgálat populációjának kb. kétharmada került, hiszen a FAME vizsgálat FFR-guided karán és a FAME 2 vizsgálat PCI karán az esetek kb. kétharmadában történt post-PCI FFR meghatározás. Ezen vizsgálati alanyok válogatás nélkül képezték a jelen tanulmány populációját. Ennek megfelelően a jelen vizsgálatba kerültek száma megközelítőleg kétszer nagyobb, mint az összes eddigi, DES-érában leközölt tanulmányé együttesen. Ez fokozza a statisztikai erőt és lehetővé teszi további következtetések levonását. Az eredmények értékelhetőségéhez hozzájárul az is, hogy a vizsgált események valódiságát mind a FAME, mind a FAME 2 tanulmányban független, a randomizációs allokációt nem ismerő, azaz nem “biased” CEC állapította meg, ill. a study-k előírásának megfelelően az összes eseménnyel kapcsolatban hozzáférhetőek azok a leírások, amelyek alapján utólag is általában megállapítható volt a lezajlott események célérrel való összefüggése, amely alapfeltétele a post-PCI FFR értékkel való összefüggés meghatározásának. Pont ezért választottuk a vizsgálat primer végpontjának a Vessel Oriented Composite End-point-ot, mert véleményünk szerint ez képezi le legpontosabban a vizsgálni kívánt eseményeket (hasonlóan a device

implantatio után vizsgált Device Oriented Composite End-pointhoz (DOCE)). Egy nagy meta analízis is megerősítette a post-PCI FFR mérés prognosztikai jelentőségét (79).

A PCI utáni eredmény lemérésének hagyományosan alkalmazott módja az angiographia. Stent implantatio után a >10%-os, ballonos angioplastica után a >35%-os residualis szűkület meglétét legtöbbször szuboptimálisnak tartjuk (80-82). A PCI utáni korai és késői szövődmények kialakulásának okai gyakran kimutathatók intravasculáris ultrahanggal (IVUS), ugyanakkor a rutinszerű IVUS-vezérelte PCI nem bizonyult általánosságban előnyösnek klinikai szempontból (65, 83), ezért nem használják rutinszerűen a PCI azonnali eredményességének, minőségének lemérésére. Az optical coherence tomography (OCT) az IVUS-nál közel egy nagyságrenddel nagyobb felbontóképessége révén még pontosabb morfológiai információkat szolgáltat. Annak ellenére, hogy a lezárt és publikált vizsgálatokban az OCT nagy gyakorisággal eredményezett további, az azonnali eredményeket javító célzatú manipulációkat: postdilataciót, további stent beültetést (67, 68), még mindig nem áll rendelkezésre meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az OCT rutinszerű alkalmazása a *klinikai* kimenetelt javítaná. A képalkotó eljárások mindegyike a stentelt szegmenst vizsgálja, nem véve figyelembe az ér teljes hosszát, és főleg nem az ér által ellátott myocardium tömegét, azaz a szegmens funkcionális jelentőségét. A képalkotó vizsgálatokkal szemben a post-PCI FFR a teljes vizsgált ér reziduális epicardialis rezisztenciáját méri maximális hyperaemiában. Annak, hogy a post-PCI FFR értéke <1.0 négy oka lehet: diffúz (nem fokális) reziduális érbetegség, fokális (potenciálisan PCI-val kezelhető) reziduális érbetegség, suboptimális stent beültetés, ill. technikai hiba (drift), ezeket fent már részleteztük. Ezeknek különböző súlya lehet a klinikai kimenetel meghatározásában. A tartós, folyamatos, maximális hyperaemiában végzett, úgynevezett “pullback curve” készítéssel egyértelműen meghatározható, mi az adott esetben az 1.0-tól eltérő post-PCI FFR érték oka. A FAME és a FAME 2 vizsgálatban nem történt rutinszerű “pullback curve” készítés, így utólag nem állapítható meg, mi okozta az egyes esetekben a reziduális gradiens fennállását. Fontos hangsúlyozni, hogy a FAME és a FAME 2 vizsgálatokban mért és közölt post-PCI FFR értékek csupán dokumentációs jellegűek: akkor mérettek, amikor angiographiásan a kapott eredmény elfogadható volt és nem került sor további intervencióra az adott éren.

Felmerül a kérdés, hogy a post-PCI FFR optimalizálását (emelését) célzó, további intervenció mennyi klinikai haszonnal járna a beteg számára. Nem szabad elfelejteni,

hogy a további ballonos utótágítás potenciálisan fokozza az érfal által elszenvedett traumát, a további stent implantatio fokozhatja az in-stent restenosis, ill. potenciálisan stent thrombosis esélyét. Ezt kell a mérleg másik serpenyőjébe tenni, amikor post-PCI FFR optimalizáció céljából elvégzett további PCI klinikai előnyét vizsgáljuk. Ezt a kérdést természetesen csak egy megfelelő méretű, randomizált klinikai vizsgálat válaszolhatja meg. Ahhoz, hogy a 2 éves VOCE tekintetében 30%-os relatív rizikó csökkenést ki lehessen mutatni post-PCI FFR optimalizálás mellett a standard, csak angiographiára épülő PCI értékeléshez képest, 80%-os statisztikai erő, 0.05-ös kétoldalas p érték mellett, számítások szerint kb. 4200 betegre van szükség, amely a gyakorlatban aligha kivitelezhető (75).

5.1.Limitációk

Fontos annak a hangsúlyozása, hogy a post-PCI FFR értéket a vizsgálat során csupán dokumentáltuk (az amúgy angiographiásan sikeresnek tartott intervenció végén), a protokollnak megfelelően, de további manipuláció nem történt az érték emelését célozva. Ugyanakkor a mért post-PCI FFR spektrum megfelel az egyéb publikációkban leírtaknak, így következtetéseink valószínűleg általánosíthatók.

Másodszor is a betegek és a kezelő személyzet tudatában volt a post-PCI FFR eredményének. Ugyanakkor a PCI minden esetben angiographiásan sikeres volt, ill. a PCI után mért érték az esetek döntő többségében 0.80 feletti (ld. 5. ábra), így ez nem valószínű, hogy a későbbi eseményeket (akár a revascularisatiót) befolyásolhatta.

A harmadik korlátja a jelen vizsgálatnak az, hogy bár mind a FAME, mind a FAME 2 vizsgálat javasolta a post-PCI FFR mérést, az mégsem történt meg, csak az esetek kb. kétharmadában. Feltehető, hogy elsősorban az angiographiásan jó eredményű esetekben történt a PCI után FFR mérés, ugyanakkor ez a potenciális szelekciós "bias" csak tovább erősíti a megállapításainkat.

Negyedszer, nem vizsgáltuk a gyógyszeres kezelés hatását és a betegek gyógyszeres compliance-jét, ugyanakkor mindkét vizsgálat a hatályos szakmai irányelvek szerinti optimális gyógyszeres kezelést írta elő és a FAME 2 vizsgálat beszámolt a két kar gyógyszeres kezeléséről (54, 55).

Ötödször, mivel a “pullback recording” készítése nem volt egyik vizsgálat protokolljában sem előírva, nem tudjuk, hogy az 1.0-tól eltérő post-PCI FFR értékek oka reziduális (diffúz vagy fokális) atherosclerosis, tökéletlen stentelés vagy drift. Ugyanakkor a mai általános gyakorlatban sem történik meg a rutinszerű “pullback recording” elkészítése.

Hatodszor, a szűkületek angiographiás súlyosságát és a PCI angiographiás sikerességét a FAME és FAME 2 vizsgálok vizuális becslése (“eyeballing”) alapján határoztuk meg, a vizsgálatokban nem volt központi, független, un. “core-lab” elemzés. Ugyanakkor ez is a napi gyakorlatot tükrözi.

Végül felmerülhet a gyanú, hogy a különbségekért főleg az felelős, hogy a FAME vizsgálatban ma már nem használt, első generációs DES-ek kerültek alkalmazásra, míg a FAME 2 vizsgálatban döntően modern, második generációs DES-ek; ugyanakkor szignifikánsan több első generációs DES került olyan erekbe, amelyek post-PCI FFR értéke magas (min. 0.92 volt), mint az alacsonyabb (<0.92) post-PCI FFR értékkel jellemezhető erekbe.

6. Következtetések

Az utóbbi évek nagy paradigma váltása a myocardialis revascularisatio stratégiájának morfológiai helyett funkcionális alapra kerülése (84, 85). Bár van összefüggés a morfológia és a funkció között (86), az anatómiai információk elégtelenek mind a funkcionális súlyosság megítélésére (87-90), mind az optimális eredmény elérésére (91-93). A coronaria szűkületek funkcionális jelentőségének megállapításában kulcsszerepet játszó FFR mérés mára egyértelműen nem csak kvalitatív, hanem kvantitatív információt ad. A korábbi irodalmi adatok igazolták, hogy a gyógyszeres kezelés mellett a coronariabetegség funkcionális súlyossága, ill. az azt jellemző FFR szorosan korrelál a prognózissal (59). A FAME 2 vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy az FFR-vezérelt, második generációs (modern) gyógyszert kibocsájtó stenttel végzett percutan revascularisatioval a betegek prognózisa javítható, a nemkívánatos események gyakorisága leoszorítható a morfológiailag hasonlóan súlyos, de funkcionálisan nem szignifikáns coronariabetegek szintjére (54-55).

A jelen tanulmány igazolja az FFR mérés prognosztikai értékét közvetlenül PCI után is, populációs szinten. Kimutattuk, hogy a PCI után elért magasabb FFR érték esetén alacsonyabb a várható ismételt revascularisatio igény ugyanazon az éren, míg nem tapasztaltunk szignifikáns összefüggést a post-PCI FFR érték és a célérrel összefüggésben az utánkövetés során kialakuló halálozás, ill. myocardialis infarctusok között. Emellett kimutattuk, hogy a PCI után elért FFR érték szignifikáns összefüggést mutat klinikai (nem, diabetes mellitus), ill. angiographiás (LAD lokalizáció) tényezőkkel. Ugyanakkor a multicentrikus, kontrollált vizsgálatokból származó adatbázis alapján a jelen analízis azt is kimutatta, hogy individuális szinten a post-PCI FFR meghatározás specificitása és sensitivitása túl alacsony a megfelelő döntéshozatalhoz. Így vizsgálatunk alapján nincs *egy olyan* univerzális FFR érték, amelyet PCI után célszerű elérni annak érdekében, hogy az utánkövetés 2 évében csökkentsük a célérrel összefüggő nemkívánatos események előfordulását.

7. Összefoglalás

A myocardialis revascularisatio indikációjának csak angiographiás kritériumokra alapozása egyértelműen suboptimális eredménnyel jár. A revascularisatio célpontjául szolgáló laesiok kiválasztásában a Fractionalis Flow Reserve (FFR) meghatározás a DEFER, a FAME és a FAME 2 vizsgálat eredményei alapján felülmúlja az angiographiát: pontosabban kijelölhetők azok a szűkületek, amelyek revascularisatioja a beteg számára tüneti és prognosztikai előnnyel jár, megbízhatóan azonosíthatók, amelyek nem igényelnek revascularisatiót, illetve az FFR-re épülő döntési stratégia az angiographiára épülőnél költség-hatékonyabb, nemritkán költség-csökkentő.

Mára az is egyértelmű, hogy az FFR nemcsak kvalitatív, hanem kvantitatív információt is ad. A nem revascularisalt erekkel összefüggő prognózis (halálozás, myocardialis infarctus, ill. revascularisatiós igény) szoros és független összefüggést mutat a mért FFR értékkel.

A jelen dolgozat a modern, gyógyszer kibocsájtó stentekkel elvégzett percutan coronaria interventio (PCI) után közvetlenül mért FFR (post-PCI FFR) prognosztikai értékét vizsgálja. Ehhez a FAME és a FAME 2 tanulmányból azon betegek adatait használtuk fel, akiknél a PCI után közvetlenül történt FFR mérés. A vizsgálat primer végpontjául a 2 év alatt előforduló, az index PCI során revascularisalt érrel összefüggő nemkívánatos események: halálozás, spontán myocardialis infarctus és ismételt revascularisatio (VOCE: Vessel-Oriented Composite Endpoint) előfordulását vettük.

Igazoltuk, hogy azoknál, akiknél magasabb a post-PCI FFR érték, szignifikánsan ritkább a VOCE előfordulása, azaz kiterjesztettük az FFR prognosztikai értékét a PCI utánra is. A különbség döntően a céléren végzett ismételt revascularisatiók számából adódik, halálozásban és myocardialis infarktusból nem mutatkozott különbség. Kimutattuk, hogy a férfi nem, a diabetes mellitus fennállása és a laesio LAD-ban való lokalizációja az alacsonyabb post-PCI FFR prediktorai. Megállapítottuk, hogy a 2 éves VOCE előrejelzésében a 0.92-es post-PCI FFR érték a legjobb cut-off. Ugyanakkor azt is kimutattuk, hogy még ez a post-PCI FFR érték is túl alacsony specificitással és sensitivitással rendelkezik ahhoz, hogy az egyéni döntéshozatalban szereppel bírjon: nincs olyan 0.80 feletti post-PCI FFR érték, amelyet PCI után minden esetben el kellene érünk.

Summary

Decisions regarding myocardial revascularization that are solely based on angiographic criteria yield suboptimal results. The large randomized DEFER, FAME and FAME 2 studies clearly demonstrated the superiority of Fractional Flow Reserve (FFR) measurement over coronary angiography in selecting the target lesions of myocardial revascularization. FFR surpassed angiography in selecting lesions the revascularization of which conveyed symptomatic and prognostic benefit to the patient, FFR reliably identifies stenoses that do not need revascularization and an FFR-guided revascularization strategy is cost-effective and sometimes cost-saving compared with an angiography-guided one.

By now, it has also been proven that FFR is not only a qualitative but a quantitative measure. The FFR value of unrevascularized vessels has a strong, independent correlation with the prognosis: the death, myocardial infarction and revascularization rate related to the vessel.

This thesis aims at studying the prognostic value of FFR measured immediately after percutaneous coronary interventions (PCI) with modern drug-eluting stents (post-PCI FFR). We used the data of the patients of the FAME and FAME 2 studies who had post-PCI FFR measurement. The primary end-point of our study was the 2-year Vessel-Oriented Composite Endpoint (VOCE), defined as vessel-related death, spontaneous myocardial infarction and revascularization.

We demonstrated that vessels with a higher post-PCI FFR value had a lower 2-year rate of VOCE thereby expanding the prognostic role of FFR to post-PCI measurements. The difference was mostly driven by the lower revascularization rates at higher post-PCI FFR values, no statistically significant difference was found in mortality and myocardial infarctions. We also showed that male gender, diabetes mellitus and LAD location were predictors of a lower post-PCI FFR. We concluded that a post-PCI FFR of 0.92 had the highest diagnostic accuracy in predicting the 2-year VOCE, but even at this best cut-off value, post-PCI FFR had too low sensitivity and specificity to be used in individual decision making, thus there is no single, uniform target post-PCI FFR value (above 0.80) that we have to aim at.

8. Irodalomjegyzék

1. Sones FM, Shirey EK. (1962) Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*, 31: 735-738.
2. Topol EJ, Nissen SE. (1995) Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*, 92: 2333-2342.
3. Beller GA, Zaret BL. (2000) Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101: 1465-1478.
4. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. (2003) Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 107: 2900-2906.
5. Shaw LJ, Iskandrian AE. (2004) Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology*, 11: 171-185.
6. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. (1997) Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*, 95: 2037-2043.
7. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. (2007) Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*, 297: 1985–1991.
8. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. (2007) Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*, 49: 2105-2111.
9. Windecker S, Kohl P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Uva MS, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. (2014) 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. Heart J*, 35: 2541-2619.
10. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. (2009) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 360: 213-224.
 11. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B. (2010) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 56: 177-184.
 12. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, Klauss V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG, Ver Lee PN, van't Veer M, Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ. (2015) Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 386: 1853-1860.
 13. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, DeVroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. (2014) Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J*, 35: 2831-2838.
 14. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. (2008) Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 300: 1765-1773.
 15. Piróth Z, Fontos G, Fülöp G, Szőnyi T, Szőke S, Szabó Gy, Németh J, Ferenci T, Andréka P. (2016) Non-invazív kivizsgálás, illetve FFR mérés elektív PCI előtt. *Cardiologia Hungarica*, 46: F15.
 16. Pijls NHJ, van Son JAM, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. (1993) Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial and collateral blood flow by pressure measurement for assessing functional stenosis severity

- before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 86: 1354-1367.
17. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, Koolen JJ. (1996) Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*, 334: 1703-1708.
 18. Pijls NHJ, De Bruyne B, Bech GJW, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJRM, Koolen JJ. (2000) Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validations in humans. *Circulation*, 102: 2371-2377.
 19. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NHJ, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. (1994) Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*, 89: 1013-1022.
 20. Jiménez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernández García MJ, Bailón IR, Gómez-Doblas JJ, De Teresa Galván E. (2001) Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol*, 14: 499-504.
 21. Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, Hoffmann U, Leiner T. (2015) Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 8: e002666.
 22. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FALE, Bonnier HJRM, El Gamal MIH. (1995) Fractional Flow Reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*, 92: 3183-3193.
 23. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues ACT, Vincent M, Van Schuerbeeck E, Sys SU, de Bruyne B. (1996) Dobutamine-induced wall motion abnormalities: Correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, 27: 1429-1436.
 24. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JGP, Piek JJ. (2001) Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed

- tomography in patients with two vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 37: 1316-22.
25. De Bruyne B, Pijls NHJ, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. (2001) Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, 104: 157-162.
 26. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NHJ, De Bruyne B. (2005) Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*, 46: 438-442.
 27. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Tahk SJ. (2005) Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 46: 633-637.
 28. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. (2009) Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 120: 1505-1512.
 29. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NHJ, De Bruyne B. (2010) Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 3: 1274-1281.
 30. Muller O, Mangiacapra F, Ntalianis A, Verhamme KM, Trana C, Hamilos M, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Heyndrickx GR, van Rooij FJ, Witteman JC, Hofman A, Wijns W, Barbato E, De Bruyne B. (2011) Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 4: 1175-1182.
 31. Puymirat E, Peace A, Mangiacapra F, Conte M, Ntarladimas Y, Bartunek J, Vanderheyden M, Wijns W, De Bruyne B, Barbato E. (2012) Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*, 5: 62-68.

32. Fearon WF, Hirohata A, Nakamura M, Luikart H, Lee DP, Vagelos RH, Hunt SA, Valantine HA, Fitzgerald PJ, Yock PG, Yeung AC. (2006) Discordant changes in epicardial and microvascular coronary physiology after cardiac transplantation: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy II (PITA II) Study. *J Heart Lung Transplant*, 25: 765-771.
33. Koo BK, Park KW, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Tahk SJ, Oh BH, Park YB, Kim HS. (2008) Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 29: 726-732.
34. Toth GG, De Bruyne B, Rusinaru D, Di Gioia G, Bartunek J, Pellicano M, Vanderheyden M, Adedj J, Wijns W, Pijls NHJ, Barbato E. (2016) Impact of Right Atrial Pressure on Fractional Flow Reserve Measurements: Comparison of Fractional Flow Reserve and Myocardial Fractional Flow Reserve in 1,600 Coronary Stenoses. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 9: 453-459.
35. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD, Corbett S. (2014) Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORD study. *Circ Cardiovasc Interv*, 7: 248-255.
36. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L, Dupouy P; Investigators of the Registre Francais de la FFR–R3F. (2014) Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*, 129: 173-185.
37. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaukat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C; FAMOUS–NSTEMI investigators. (2015) 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*, 36: 100-111.
38. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R,

- Angerås O, Richardt G, Omerovic E; Compare-Acute Investigators. (2017) Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 376: 1234-1244.
39. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJRM, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NHJ. (1998) Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol*, 31: 841-847.
40. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NHJ, de Muinck ED, Hoorntje JCA, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. (2001) Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*, 103: 2928-2934.
41. Wilson RF. (2001) Looks aren't everything. FFR B4 U PTCA. *Circulation*, 103: 2873-2875.
42. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, Erbel R, Legrand V, Gwon HC, Remkes WS, Stella PR, van Schaardenburgh P, Bech GJW, DeBruyne B, Pijls NHJ. (2015) Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*, 36: 3182-3188.
43. Piroth Z, Ferenci T, Fontos G, Szonyi T, Nemeth J, Szoke S, Chaurasia AK, Andreka P. (2016) Five-year outcome of consecutive unprotected left main percutaneous coronary interventions. *Acta Cardiol*, 71: 654-662.
44. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C. (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 48: 2584-2591.
45. Kaiser C, Brunner-La Rocca P, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME. (2005) Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*, 366: 921-929.
46. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA,

- Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 356: 1503-1516.
47. Pijls NHJ, De Bruyne B (eds): *Coronary Pressure*. Kluwer Academic Publishers. 1997 ISBN 0-7923-4672-6
48. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, Samady H. (2003) 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*, 42: 64-70.
49. Fearon WF, Tonino PAL, De Bruyne B, Siebert U, Pijls NHJ. (2007) Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *Am Heart J*, 154: 632-636.
50. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, Gothe RM, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U. (2010) Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*, 122: 2545-2550.
51. Wijns W, Kohl P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Hubert K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Uva MS, Taggart D. (2010) 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). *Eur Heart J*, 31: 2501-2555.
52. Piróth Z. (2014) Percutan coronariaintervenció stabil coronariabetegségben. *Orv. Hetil*, 159: 1952-1959.
53. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. (2008) 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*, 117: 1283-1291.

54. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrøm T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. (2012) Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 367: 991-1001.
55. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrøm T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P; FAME 2 Trial Investigators. (2014) Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 371: 1208-1217.
56. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. (2011) ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32: 2999-3054.
57. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. (2009) Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol*, 54: 477-486.
58. Damman P, Wallentin L, Fox KAA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, Pocock SJ, Laquerqvist B, Tijssen JG, de Winter RJ. (2012) Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation*, 125: 568-576.
59. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Jüni P, De Bruyne B. (2016) A Prospective Natural History

- Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*, 68: 2247-2255.
60. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Domínguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jiménez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, López-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodés-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PAL, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NHJ, De Bruyne B, Gould KL. (2014) Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 64: 1641-1654.
 61. Tonino PAL, Johnson NP. (2016) Why is fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention not always 1.0? *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 9: 1032-1035. doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.001.
 62. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. (2001) Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “normal” coronary angiography. *Circulation*, 104: 2401-2406.
 63. Piroth Z. (2018) FFR in everyday use: the case of left ventricular dysfunction. *J Card Disord Therapy*, 1: 102.
 64. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NHJ, Michels HR, Bonnier HJ. (1999) Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation*, 99: 1015-1021.
 65. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, Li M, Yang S, Serruys PW, Chen SL. (2012) Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention*, 8: 855-865. doi: 10.4244/EIJV8I7A129.
 66. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. (2011) Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug eluting stent era. *Am J Cardiol*, 107: 374-382.
 67. Wijns W, Shite J, Jones MR, Lee SW, Price MJ, Fabbicchi F, Barbato E, Akasaka T, Bezerra H, Holmes D. (2015) Optical coherence tomography imaging

- during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J*, 36: 3346-3355.
68. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrançois Y, Descotes-Genon V, Silvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecarnot F, Tauzin H, Van Belle E, Belle L, Schiele F. (2016) Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation*, 134: 906-917.
 69. Kern M. Comparing FFR Tools: New Wires and a Pressure Microcatheter. <http://www.cathlabdigest.com>
 70. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B; Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. (2002) Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*, 105: 2950-2954.
 71. Doh JH, Nam CW, Koo BK, Lee SY, Choi H, Namgung J, Kwon SU, Kwak JJ, Kim HY, Choi WH, Lee WR. (2015) Clinical relevance of poststent fractional flow reserve after drug-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol*, 27: 346-351.
 72. Nam CW, Hur SH, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim H, Chung IS, Kim YN, Kim KB, Doh JH, Koo BK, Tahk SJ, Fearon WF. (2011) Relation of fractional flow reserve after drug-eluting stent implantation to one-year outcomes. *Am J Cardiol*, 107: 1763-1767.
 73. Matsuo A, Fujita H, Tanigaki T, Shimonaga T, Ueoka A, Tsubakimoto Y, Sakatani T, Kimura S, Inoue K, Kitamura M. (2013) Clinical implications of coronary pressure measurement after stent implantation. *Cardiovasc Interv Ther*, 28: 170-177.
 74. Leesar MA, Satran A, Yalamanchili V, Helmy T, Abdul-Waheed M, Wongpraparut N. (2011) The impact of fractional flow reserve measurement on clinical outcomes after transradial coronary stenting. *EuroIntervention*, 7: 917-923.

75. Piroth Z¹, Toth GG¹, Tonino PAL, Barbato E, Aghlmandi S, Curzen N, Rioufol G, Pijls NHJ, Fearon WF, Jüni P, De Bruyne B. (2017) Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 10: e005233. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.005233.
76. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 27: 157-172; discussion 207. doi: 10.1002/sim.2929.
77. Ishii H, Kataoka T, Kobayashi Y, Tsumori T, Takeshita H, Matsumoto R, Shirai N, Nishioka H, Hasegawa T, Nakata S, Shimada Y, Ehara S, Muro T, Yoshiyama M. (2011) Utility of myocardial fractional flow reserve for prediction of restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *Heart Vessels*, 26: 572-581. doi: 10.1007/s00380-010-0105-1.
78. Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. (2016) Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 9: 1022-1031. doi: 10.1016/j.jcin.2016.01.046.
79. Rimac G, Fearon WF, De Bruyne B, Ikeno F, Matsuo H, Piroth Z, Costerousse O, Bertrand OF. (2017) Clinical value of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve value: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 183: 1-9.
80. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 339: 1665-1671. doi: 10.1056/NEJM199812033392303.
81. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, Bonan R, Muramatsu T, Jain AC, Suarez de Lezo J, Cho SY, Kern M, Meredith IT, Cohen D, Moussa I, Colombo A. (2000) Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler.

¹megosztott első szerzők

- DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting INternational Investigation). *Circulation*, 102: 2938-2944.
82. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, Sousa JE, Piek J, Muramatsu T, Vrints C, Probst P, Seabra-Gomes R, Simpson I, Voudris V, Gurné O, Pijls N, Belardi J, van Es GA, Boersma E, Morel MA, van Hout B. (2000) Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation*, 102: 2930-2937.
 83. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. (2011) Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drugeluting stent era. *Am J Cardiol*, 107: 374-382. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.030.
 84. Mangiacapra F, Barbato E. (2011) From SYNTAX to FAME, a paradigm shift in revascularization strategies: the key role of fractional flow reserve in guiding myocardial revascularization. *J Cardiovasc Med*, 12: 538-542.
 85. Pijls NHJ. (2004) Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*, 90: 1085-1093.
 86. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NHJ. (2010) Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 55: 2816-2821.
 87. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. (1984) Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*, 310: 819-824.
 88. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. (2013) Coronary anatomy to predict physiology: fundamental limits. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6: 817-832.
 89. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Wijns W. (2009) On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2: 550-557.
 90. Berry C, Corcoran D, Hennigan B, Watkins S, Layland J, Oldroyd KG. (2015) Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments. *Eur Heart J*, 36: 3155-3164.

91. De Backer O, Biasco L, Lønborg J, Pedersen F, Holmvang L, Kelbaek H, Arnous S, Saunamäki K, Helqvist S, Kastrup J, Jørgensen E, Engstrøm T. (2016) Long-term outcome of FFR-guided PCI for stable coronary artery disease in daily clinical practice: a propensity score matched landmark analysis. *EuroIntervention*, 11: e1257-1266.
92. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, Grines CL, Dean LS, Kern MJ, Klein LW; Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. (2014) Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 83: 509-518.
93. Piróth Z. (2015) A fractionalis flow reserve – múlt, jelen, jövő. *Minimal Invasive Therapy*, May: 31-35.

9. Saját publikációk jegyzéke

1. **Piroth Z***, Toth GG*, Tonino PAL, Barbato E, Aghlmandi S, Curzen N, Rioufol G, Pijls NHJ, Fearon WF, Jüni P, De Bruyne B. (2017) Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 10: e005233. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.005233.
2. **Piroth Z**, Ferenci T, Fontos G, Szonyi T, Nemeth J, Szoke S, Chaurasia AK, Andreka P. (2016) Five-year outcome of consecutive unprotected left main percutaneous coronary interventions. *Acta Cardiol*, 71: 654-662.
3. **Piróth Z**. (2014) Percutan coronariaintervenció stabil coronariabetegségben. *Orv. Hetil*, 159: 1952-1959.
4. **Piróth Z**. (2015) A fractionalis flow reserve – múlt, jelen, jövő. *Minimal Invasive Therapy*, May: 31-35.
5. **Piroth Z**. (2018) FFR in everyday use: the case of left ventricular dysfunction. *J Card Disord Therapy*, 1: 102.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, **Piroth Z**, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrøm T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. (2012) Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 367: 991-1001.
7. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, **Piroth Z**, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrøm T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P; FAME 2 Trial Investigators. (2014) Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 371: 1208-1217.
8. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, **Piroth Z**, Rioufol G, Jüni P, De Bruyne B. (2016) A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*, 68: 2247-2255.
9. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, **Piroth Z**, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt G, Omerovic E; Compare-Acute Investigators. (2017)

Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 376: 1234-1244.

- 10.** Rimac G, Fearon WF, De Bruyne B, Ikeno F, Matsuo H, **Piroth Z**, Costerousse O, Bertrand OF. (2017) Clinical value of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve value: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 183: 1-9.

Disszertációtól független közlemények

1. **Piróth Z.** (2015) Akut mellkasi fájdalom. *Medicina Thoracalis*, 68: 185-192.
2. **Piróth Z.** (2014) Az akut koronária szindróma diagnosztikája. *Metabolizmus*, 12: G5-7.
3. Kovács LG, Nyolczas N, Habon T, Sepp R, **Piróth Z**, Hajas Á, Boncz I, Tomcsányi J, Kappelmayer J, Merkely B. (2015) Natriureticus peptidek mérése szívelégtelen betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat. *Orv. Hetil*, 156: 1235-1245.
4. **Piróth Z.** Intenzív észlelés és kezelés a kardiológiában. In: Keltai M. (szerk.), *Kardiológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2006: 143-151
5. **Piróth Z**, Andréka P. A thrombocyta aggregatio gátlás és az anticoagulans kezelés perioperatív vezetése. In: Barankay A, Darvas K, Szabolcs Z. (szerk.), *Szív- és érbetegségek perioperatív ellátása*. Semmelweis Kiadó Budapest, 2009: 325- 337.

10. Köszönetnyilvánítás

A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet a szakmai Alma Materem. Itt válhattam orvossá, itt kaptam meg a szakmai támogatást, gyakorlatot, amelyet ezúton is köszönök Mestereimnek és az Intézet összes munkatársának. A jelen dolgozat elkészítése szempontjából legnagyobb köszönet a Haemodynamikai Osztály és a Felnőtt Kardiológiai Osztály munkatársait illeti. Külön köszönöm Dr. Tóth Gábor segítségét és Dr. Andréka Péter támogatását.

Ez a dolgozat nem jöhetett volna létre Dr. Bernard De Bryune és Prof. Dr. Nico Pijls, a coronaria fiziológia nemzetközileg elismert úttörői segítségével nélkül, akik munkásságát régóta mohó érdeklődéssel követtem, majd személyes, baráti viszony keretében élvezhettem, ahogy tudásomat pallérozták, kutató munkámat vezették.

Hálás vagyok Szüleimnek, akik elültették bennem az igényt és mutatták az utat. Gondoskodásuk, szeretetük, Orvos voltuk nagyban meghatározta, hogy az lehettem, aki ma vagyok. Igényességben, tiszta gondolkodásban példa volt az Öcsém, aki előttem járt a tudományos munkásságban.

Óriási köszönet illeti Feleségemet, Gabit, amiért támogatott, bátorított engem, családomat, gyerekeimet, akik türelmesek voltak és adtak időt, hogy elvégezzem azt a munkát, amely ehhez a dolgozathoz szükségeltett.