.

Angiography-Derived versus Wire-Based Fractional Flow Reserve to Guide Revascularization: The Randomized LIPSIA-STRATEGY Trial

Dr. Murat Gökalp, Dr. Mert Pehlivan Altın

Angiography-Derived versus Wire-Based Fractional Flow Reserve to Guide Revascularization: The Randomized LIPSIA-STRATEGY Trial

Dr. Murat Gökalp, Dr. Mert Pehlivan Altın

Çalışmanın Amacı
İntrakoroner malzeme kullanmaksızın tek başına anjiyografik pozlardan hesaplanan damar fraksiyonel akım rezervi (vFFR), orta dereceli koroner darlıkların fizyolojik değerlendirmesinde basınç teli ve farmakolojik hiperemi gerektirmeyen bir alternatif sunmaktadır (1). FAST III çalışması, vFFR rehberliğindeki revaskülarizasyonun bir yıllık klinik sonuçlar açısından FFR rehberliğindeki yaklaşımdan aşağı kalmadığını göstermiştir (2). LIPSIA-STRATEGY çalışmasında, aynı platformun ayrı bir hasta grubunda değerlendirilmesiyle, vFFR rehberliğindeki stratejinin bir yıllık majör advers kardiyak olaylar açısından basınç teliyle ölçülen FFR rehberliğindeki stratejiden aşağı kalıp kalmadığı araştırılmıştır.

Metodoloji
LIPSIA-STRATEGY, Almanya'da sekiz merkezde yürütülen, randomize, açık etiketli (open label) bir aşağı kalmama (non-inferiority) çalışmasıdır. 2020- 2025 arasında, kronik veya akut koroner sendrom tanısıyla değerlendirilen ve doğal majör epikardiyal koroner arterlerinde fizyolojik değerlendirme gerektiren, görsel olarak %40-90 darlığı bulunan 1.053 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar, vFFR (n=528) veya basınç teliyle ölçülen FFR (n=525) rehberliğindeki revaskülarizasyon stratejilerine 1:1 oranında randomize edilmiştir. Akut koroner sendrom hastalarında yalnızca akut olaydan sorumlu olmayan lezyonlar değerlendirilmiştir. Hedef damara ait açık bypas grefti, ileri kalsifikasyon/ tortuozite ile adenozin kontrendikasyonu başlıca dışlama kriterleridir.

vFFR (Pie Medical, Maastricht, The Netherlands) grubunda, aralarında en az 30° açı bulunan iki anjiyografik projeksiyon ve invaziv aort basıncı kullanılarak hesaplama yapılmıştır. FFR grubunda ölçüm, basınç teliyle adenozin kaynaklı hiperemi sırasında gerçekleştirilmiştir. Her iki grupta da ≤0,80 değerlerinde revaskülarizasyon uygulanmış, > 0,80 değerlerinde girişim ertelenmiştir.

Birincil sonlanım noktası, bir yıl içinde kardiyak ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya klinik gereklilik nedeniyle yapılan planlanmamış revaskülarizasyondan oluşan majör advers kardiyak olaylar (MACE) birleşimidir. İlk işlem sırasında planlanıp 60 gün içinde gerçekleştirilen aşamalı girişimler sonlanım olayı sayılmamıştır.

İkincil sonlanım noktaları; birincil sonlanımın bileşenleri, herhangi bir tekrar revaskülarizasyon, tüm nedenlere bağlı ölüm ve diğer değerlendirme stratejisine geçiştir. Uzun dönem MACE; primer sonlanımın bileşenleri, tekrarlayan revaskülarizasyon, tüm nedenlere bağlı mortalitenin 1, 2 ve 5 yıllık takibi; tedavi stratejileri arasındaki geçiş oranı ve analiz edilebilir lezyon sayısı
Güvenlilik sonlanımları, 30 gün içinde BARC tip 3-5 kanama ve bir yıl içinde inme olarak belirlenmiştir.
Birincil analiz, modifiye tedavi niyeti yaklaşımıyla yapılmış; non-inferiorite için mutlak sınır **yüzde 3,5 puan** olarak belirlenmiştir.

Temel Bulgular
Çalışmaya alınan 1.053 hastada ortanca yaş vFFR ve FFR gruplarında sırasıyla 68 ve 70 yıl, kadın hasta oranı yaklaşık %28'dir. Hipertansiyon yaklaşık %91, diyabet %33-37 oranında görülmüş; hastaların yaklaşık %59'unda çok damar hastalığı saptanmıştır. FFR grubunda stabil anjina daha sık bulunmuştur (%46,2'ye karşı %37,8). Değerlendirilen damarların dağılımı benzer olup en sık sol ön inen arter (LAD) değerlendirilmiştir. Bir yıllık birincil sonlanım bilgisine her grupta 493 hastada ulaşılmıştır.

- **Birincil sonlanım**, vFFR grubunda 15 (%3,0), FFR grubunda 20 hastada (%4,1) gerçekleşmiştir (mutlak risk farkı -1,01 yüzde puan; %95 GA -3,32-1,29; non-inferiorite için p <0,001). Güven aralığının üst sınırının önceden belirlenen 3,5 yüzde puanlık sınırın altında kalmasıyla **vFFR rehberliğindeki stratejinin non-inferior olduğu gösterilmiştir.**
- Fizyolojik değerlendirme başarı oranları sırasıyla %99,0 ve %98,3'tür. **Ortanca ölçüm süresi vFFR ile 5 dakika, FFR ile 12 dakika**; toplam işlem süresi 43'e karşı 47 dakika, floroskopi süresi ise 6'ya karşı 8 dakika bulunmuştur. Ortanca kontrast hacmi her iki grupta 75 mL'dir.
- vFFR grubunda fizyolojik olarak anlamlı bulunan ölçümlerin oranı (%43,1'e karşı %35,9), çalışma lezyonuna revaskülarizasyon uygulanması (%41,2'ye karşı %35,5) ve stent implantasyonu (%43,1'e karşı %37,2) sayısal olarak daha yüksektir.
- Tüm nedenlere bağlı ölüm (%2,1'e karşı %3,1), kardiyak ölüm (%1,2'ye karşı %2,1), miyokart enfarktüsü (%1,2'ye karşı %1,4) ve tekrar revaskülarizasyon (%2,8'e karşı %3,9) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Planlanmamış revaskülarizasyon oranları %1,0 ve %0,8'dir.

- Ilk 30 günde BARC tip 3-5 kanama, vFFR grubunda sayısal olarak daha sık (%1,1'e karşı %0,2), bir yıllık inme ise daha seyrek (%0,4'e karşı %1,2) görülmüş; bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.
- Protokole uygunluk analizinde non-inferiorite sonucu korunmuştur. Bununla birlikte, düşük olay oranları nedeniyle mutlak non-inferiorite sınırının görece geniş kaldığı; daha katı bir göreli sınır (1,44) kullanılan post hoc analizde ise non-inferioritenin gösterilemediği dikkate alınmalıdır.

Klinik Pratiğe Katkısı
LIPSIA-STRATEGY çalışması, koroner anjiyografiyi anatomik bir görüntüleme yönteminden revaskülarizasyon kararına fizyolojik bilgi sağlayan bir araca dönüştürme yaklaşımını desteklemektedir. Basınç teli ve farmakolojik hiperemi gerektirmeyen vFFR'nin daha kısa ölçüm süresiyle uygulanabilmesi, orta dereceli darlıklarda fizyolojik değerlendirmenin günlük pratiğe daha kolay yerleşmesini sağlayabilir. FAST III ile aynı platformda elde edilen sonuçların tekrarlanması da bu yaklaşımın kanıt temelini güçlendirmektedir.
Ancak işlemi kolaylaştırmak, tedavi kararını kendiliğinden daha doğru hâle getirmemektedir. vFFR ile daha fazla ölçümün anlamlı aralıkta bulunması ve sayısal olarak daha sık revaskülarizasyon uygulanması, çalışmanın en önemli klinik sorusunu ortaya çıkarmaktadır: **Daha fazla iskemik lezyon mu saptanıyor, yoksa daha fazla lezyon mu tedavi ediliyor?** Basınç teliyle ölçülen FFR için doğrulanan 0,80 eşiğinin, sistematik olarak daha düşük değerler üreten vFFR'de aynı tedavi faydasını tanımlayıp tanımlamadığı henüz net değildir. Bir yıllık sonuçların benzerliği, ek girişimlerin yararını göstermemektedir.

Çalışmanın sonuçları yorumlanırken aşağı kalmama tasarımına ilişkin sınırlılıklar da dikkate alınmalıdır. Beklenenden düşük olay oranına rağmen %3.5'lik mutlak sınırın korunması ve daha katı göreli sınırla yapılan post hoc analizde aşağı kalmamanın gösterilememesi, bulguların klinik eşdeğerlik olarak yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Ayrıca bir yıllık takip süresi, revaskülarizasyon kararlarının uzun dönem etkilerini değerlendirmek için yeterli olmayabilir.

Çalışmanın pratiğe sunduğu fırsat, uygun hastalarda fizyolojik karar vermenin önündeki işlem yükünü azaltmaktır. Bunun sınırlarını ise hasta seçimi ve görüntü kalitesi belirlemektedir: Bulgular ağırlıklı olarak kronik koroner sendromlu, anatomisi vFFR analizine uygun hastalara ve deneyimli merkezlere dayanmaktadır. vFFR, bu koşullarda değerli bir alternatif olarak öne çıkarken, uzun dönem takip ve iki yöntemin farklı sınıflandırdığı lezyonlara ilişkin veriler, kolaylaşan ölçümün daha iyi tedavi kararlarına ne ölçüde dönüştüğünü gösterecektir.

Kaynaklar

- Tonino PRA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the fame study: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. J Am Coll Cardiol 2010;55:2816-2821.

- Masdjedi KM, van Zandvoort LJ, Balbi MM, et al. Validation of 3-dimensional quantitative coronary angiography based software to calculate vessel fractional flow reserve: Fast Assessment of STenosis severity (FAST) study [published online May 14, 2019].EuroIntervention.