

A post-PCI FFR és QFR klinikai értéke

Doktori értekezés

Dr. Csanádi Bettina

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető:

Dr. med. habil. Piróth Zsolt, Ph.D., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók:

Dr. med. habil. Édes István Ferenc, Ph.D., egyetemi docens

Dr. med. habil. Kónyi Attila, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság elnöke:

Prof. Dr. Járai Zoltán, Ph.D., c. egyetemi tanár

Bírálóbizottság tagjai:

Elnök: Prof. Dr. Zima Endre, Ph.D., egyetemi tanár

Titkár: Dr. Szilveszter Bálint, Ph.D., egyetemi adjunktus

Tag: Prof. Dr. Komócsi András, DSc., egyetemi tanár

Budapest, 2025

1. Bevezetés

A percutan coronaria interventio (PCI) az ischaemiás szívbetegség egyik leggyakrabban alkalmazott kezelési módszere, melynek célja a koszorúér-lumen helyreállítása, szívizom perfúziójának javítása, ezzel a beteg tüneteinek eliminálása. A beavatkozás sikerességét hagyományosan angiographiás kép alapján ítéljük meg, holott tudjuk, hogy a morfológiai és funkcionális információ között laza a kapcsolat.

A PCI utáni (post-PCI) reziduális nyomásgrádiens - még angiographiásan kielégítő eredmény esetén is - rosszabb klinikai kimenetellel társul. Azonban az optimális post-PCI Fractionalis Flow Reserve (FFR) vágóérték nem tisztázott, különösképpen nem ismert, hogy ér-specifikus cut-off értékek alkalmazása javíthatja a prognosztikai pontosságot.

Adatok arra is rámutatnak, hogy a PCI utáni FFR-mérést ritkán alkalmazzák, noha a sikeres PCI-t követően egy éven belül 19–50%-ban fordul elő mellkasi fájdalom miatti rehospitalizáció. Ez jól szemlélteti, hogy az angiographiás kép önmagában nem elegendő a beavatkozás sikerességének teljes körű megítéléséhez. A Quantitative Flow Ratio (QFR) egy lehetséges alternatívát kínálhat, azonban a post-PCI QFR prognosztikus

értékéről jelenleg még korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

2. Célkitűzés

2.1. Célkitűzés: POST-PCI FFR STUDY

Első vizsgálatunk célja a post-PCI FFR értékét befolyásoló klinikai és procedurális tényezők feltárása, valamint annak prognosztikus értékelése közvetlenül a gyógyszerkibocsátó stent (DES) implantációját követően. Elsődleges végpontként a célérrel összefüggő nemkívánatos cardiovascularis eseményeket (TVF) határoztuk meg, amely a cardiovascularis halált (CD), a nem fatális, célérhez köthető myocardialis infarctust (MI) és a céléren történő ismételt revascularisatiót (TVR) foglalta magában. Emellett elemezni kívántuk a post-PCI FFR és a kemény végpontok (CD/MI) közötti kapcsolatot is. Továbbá törekedtünk az optimális post-PCI FFR vágóérték meghatározására a TVF előrejelzésére, különös tekintettel annak vizsgálatára, hogy az ér-specifikus cut-off javíthatja-e a prediktív pontosságot és lehetővé teheti-e a kockázatfelmérés személyre szabását.

2.1. Célkitűzés: POST-PCI QFR STUDY

Második vizsgálatunk célja a post-PCI FFR és QFR közötti korreláció értékelése, valamint a két paramétert befolyásoló klinikai és angiographiás tényezők azonosítása volt. Emellett összehasonlítottuk a két módszer prognosztikus értékét angiographiásan sikeres PCI-t követően, valós klinikai környezetben. Az elsődleges és másodlagos végpontok ebben a vizsgálatban megegyeztek az első tanulmányban meghatározottakkal.

3. Módszerek

3.1. Beteganyag és beavatkozások

Vizsgálatainkba olyan egy- vagy többér-betegségben szenvedő betegeket vontunk be, akiknél FFR-vezérelt DES implantáció történt, és a beavatkozást követően legalább egy kezelt érben post-PCI FFR mérésre is sor került. A minimális utánkövetési idő egy év volt. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél a DES mellett bare-metal stent is beültetésre került, korábban szívtranszplantáción esetek át, valamint azok, akiknél a post-PCI FFR mérés vénás graftban történt. Az akut coronaria syndroma (ACS) nem jelentett kizáró tényezőt, de ilyen esetekben a mérést mindig a non-culprit érben végeztük.

A PCI végrehajtása az operatőr döntésére volt bízva. Hyperaemiát elsősorban intracoronariás adénózin adásával értünk el, ritkábban intravénás infúzióval. A post-PCI FFR értékek minden esetben a beavatkozás végén rögzített, végleges mérési eredményeket jelentették. A beavatkozást követően minden beteg az aktuális szakmai irányelveknek megfelelő optimális gyógyszeres kezelésben részesült.

A második vizsgálatban (POST-PCI QFR STUDY) a QFR-t retrospektív módon, a rutinszerűen készült angiographiás felvételekből számítottuk ki háromdimenziós rekonstrukció és áramlási modellezés alapján a Medis Suite 4.0.62.4 software alkalmazásával. Az elemzések vakon zajlottak az FFR-értékek és a klinikai kimenetek ismerete nélkül.

3.2. Statisztikai elemzés

A POST-PCI FFR STUDY-ban a kategorikus változókat esetszám és százalékos arány, a folytonos változókat átlag $\pm$ szórás, illetve medián és interkvartilis tartomány formájában adtuk meg. A post-PCI FFR többváltozós modellezésére lineáris regressziót alkalmaztunk. A regressziós analízisekhez robusztus kovariancia-mátrix becslést végeztünk (Hubert–White módszer), érszintű elemzésekben pedig betegszintű klaszterezést alkalmaztunk. A végső modellekben a lineáris

regresszióhoz béta-koefficiensek, a Cox-regresszióhoz hazard ráták kerültek megadásra. A hosszú távú kimenetek előrejelzéséhez időfüggő ROC-görbéket használtunk az 5 éves időpontra.

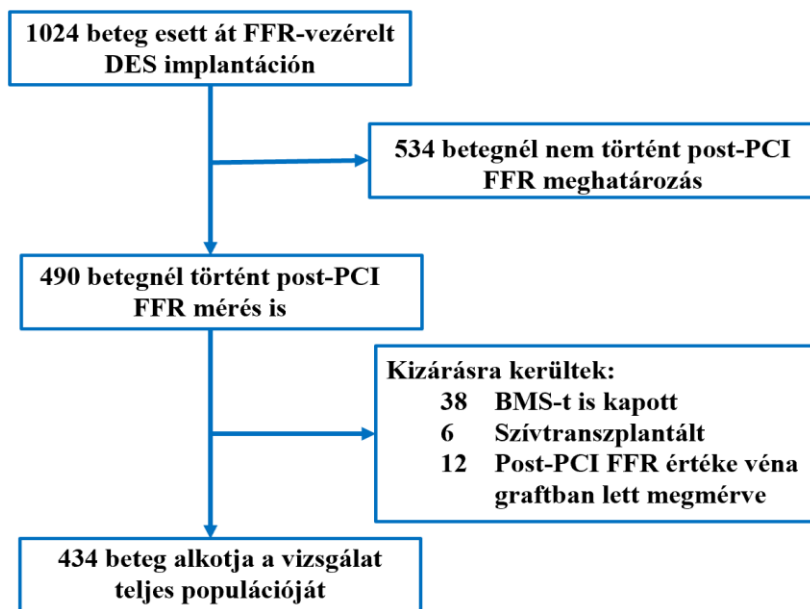
A POST-PCI QFR STUDY-ban a post-PCI FFR és QFR értékek összehasonlítását Passing-Bablok regresszióval és Bland-Altman analízissel végeztük. A QFR többváltozós modellezésére szintén lineáris regressziót alkalmaztunk. Először egy alapmodellt illesztettünk klinikai és demográfiai kovariánsokkal, majd ehhez adtuk hozzá külön az FFR- és QFR-értékeket a prediktív érték növekedésének vizsgálatára. A modell teljesítményét az adequacy index, az új információ aránya, valamint a likelihood-ratio χ^2 teszt alapján értékeltük.

Az eredményeket 95%-os konfidencia-intervallummal adtuk meg, szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük. Az elemzésekhez az R statisztikai szoftver 4.2.2 és 4.4.0 verzióit használtuk.

4. Eredmények

4.1. POST-PCI FFR STUDY eredményei

2009. március és 2021. január között összesen 490 beteg esett át FFR-vezérelt DES implantáción majd post-PCI FFR mérésen a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézetben. 56 beteg esett ki a kizárási kritériumok egyikének teljesülése miatt. Így a POST-PCI FFR STUDY végső analízis 434 beteget és 500 eret foglalt magában. A bevásztási folyamat az 1. ábrán látható.



1. ábra - Bevásztási folyamatábra

Kiemelendő, hogy a populáció medián életkora 65 év volt (IQR 57–71), 69% férfi. A betegek 85%-ánál szerepel az anamnézisben hypertonia, 74%-uknál dyslipidaemia, 49%-

uknál diabetes mellitus. Az átlagos bal kamrai ejekciós frakció 55% volt, 27%-ban <50%. Korábbi PCI 44%-ban, CABG 2%-ban fordult elő. Az 500 ér közül 67% a bal elülső leszálló ág (LAD), 20% a jobb coronaria (RCA), 13% a körbefutó ág (LCx) volt. ACS indikációval 15%-ban történt beavatkozás, in-stent restenosis 12%-ban fordult elő. A laesiok közel fele proximális szakaszokon helyezkedett el. Az átlagos stentátmérő 3,0 mm, a stenthossz 32 mm volt. A medián pre-PCI FFR 0,72, a post-PCI FFR 0,87 volt. 21 érben (4%) a post-PCI FFR $\leq 0,80$ maradt, míg 44 érben (9%) $\geq 0,95$ értéket mértünk. A LAD-okban szignifikánsan alacsonyabb post-PCI FFR értékeket (0,85 vs. 0,92; $p < 0,001$) és kisebb Δ FFR-t (0,14 vs. 0,18; $p < 0,001$) figyeltünk meg, mint egyéb erekben.

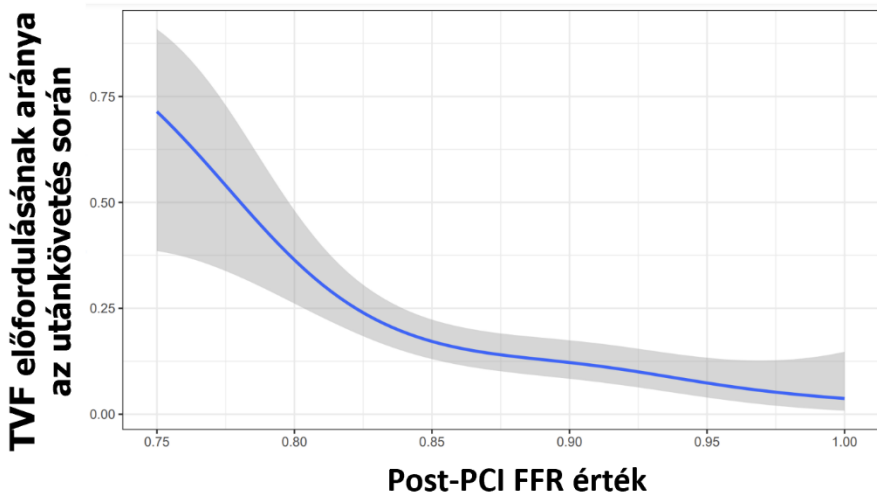
Post-PCI FFR prediktorai

A multivariábilis regressziós analízis alacsonyabb post-PCI FFR szignifikáns prediktoraként azonosította a LAD lokalizációt ($p < 0,001$), a férfinemet ($p < 0,001$), a kisebb stentátmérőt ($p = 0,006$), valamint igen kis β -val, de az alacsonyabb pre-PCI FFR értéket ($p = 0,003$). Ugyanakkor az ACS vs. chronicus coronaria syndroma (CCS) indikáció, az in-stent restenosis jelenléte és a diabetes mellitus nem mutatott szignifikáns összefüggést a post-PCI FFR-rel.

Kimenetel

A medián 37 hónapos utánkövetés során 27 CD, 20 nem fatális MI és 52 TVR történt; összességében 73 beteg (17%) szenvedett TVF-et. A másodlagos végpont (CD/MI) 39 betegnél (9%) következett be.

Érszinten a TVF független prediktorai a post-PCI FFR ($p<0,001$), a stenthossz ($p<0,001$) és a diabetes mellitus ($p=0,026$) voltak. Post-PCI FFR és a TVF között fordított, nem lineáris, szignifikáns összefüggés mutatkozott, melyet a 2. ábra szemléltet. Az $\text{FFR} \leq 0,80$ mellett 47,6%, $\geq 0,95$ mellett csupán 2,3% volt a TVF aránya.



2. ábra A post-PCI FFR és a TVF közötti összefüggés a POST-PCI FFR STUDY-ban

Optimális cut-off érték a TVF előrejelzésére a teljes populációban ROC-analízis alapján 0,83 (AUC 0,70) volt. LAD-ban ez 0,83-nak (AUC 0,75), míg egyéb ereken 0,91-nak (AUC 0,59) adódott.

A másodlagos végpont (CD/MI) és post-PCI FFR között hasonlóan, fordított és szignifikáns összefüggés rajzolódott ki ($p<0,001$). Emellett a stenthossz ($p<0,001$), a non-LAD lokalizáció ($p=0,0026$) és a diabetes mellitus ($p=0,015$) voltak a kemény végpontok független prediktorai. A CD/MI előrejelzésére szolgáló optimális cut-off értékek megegyeztek a TVF predikciójára azonosított legjobb vágóértékekkel.

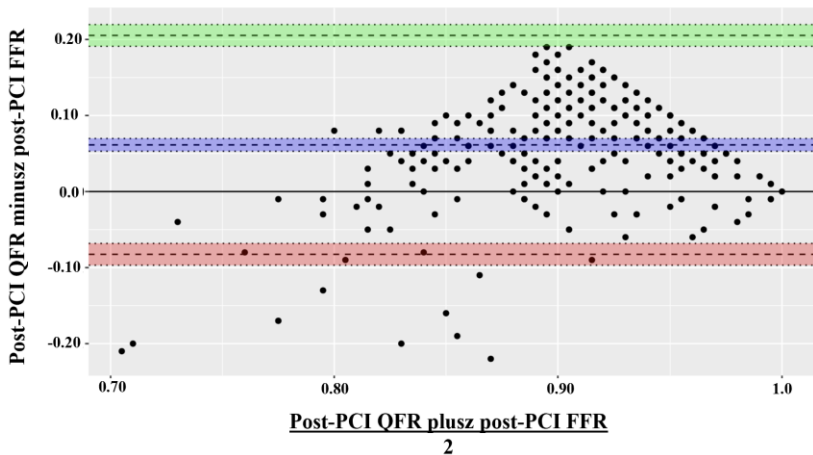
4.2. POST-PCI QFR STUDY eredményei

A POST-PCI QFR STUDY-ban 434 beteg 500 koszorúerén kíséreltük meg az off-line QFR mérést. Különböző technikai okok miatt 15,6%-ban a QFR-analízis nem volt elvégezhető: 25 érnél túl sok átfedés volt a felvételeken, 24 érnél nem volt kettő, minimum 25°-ban eltérő nézet, 17 érnél nem készült felvétel elegendő kontrasztanyaggal, valamint 12 érnél nem volt megfelelő minőségű a felvétel. Így összesen 365 beteg 422 ere került be a végső elemzésbe, akiknél mind post-PCI FFR, mind post-PCI QFR mérés rendelkezésre állt. A bevont populáció

alapjellemezői hasonlóak voltak a POST-PCI FFR STUDY beteganyagához, ugyanakkor a proximális laesiok aránya itt szignifikánsan magasabb volt (60% vs. 45%). Pitvarfibrilláció az esetek 10%-ban, korábbi MI az adott érellátási területen szintén 10%-ban fordult elő.

Post-PCI FFR és QFR közötti torzítás és korreláció

A pre-PCI mérések során a QFR szisztematikusan magasabb értéket mutatott, mint az aranystandard, invazív FFR (átlagos különbség +0,037; $p < 0,001$), de a két módszer közötti korreláció jó volt ($r = 0,73$), különösen non-LAD erekben ($r = 0,82$). Ezzel szemben a post-PCI méréseknél a QFR és FFR közötti kapcsolat gyengének bizonyult ($r = 0,42$), és a QFR itt is szisztematikusan túlbecsülte az FFR-t (+0,052; $p < 0,001$) (Lásd: 3. ábra), különösen LAD erekben.



3. ábra Bland–Altman ábra a post-PCI FFR és a post-PCI QFR összehasonlítására. A zöld és a barackszínű vonalak a megegyezés felső és alsó határát jelzik, míg a lila vonal az átlagos torzítást mutatja. Az árnyékolt területek az egyes értékekhez tartozó 95%-os konfidencia-intervallumot ábrázolják.

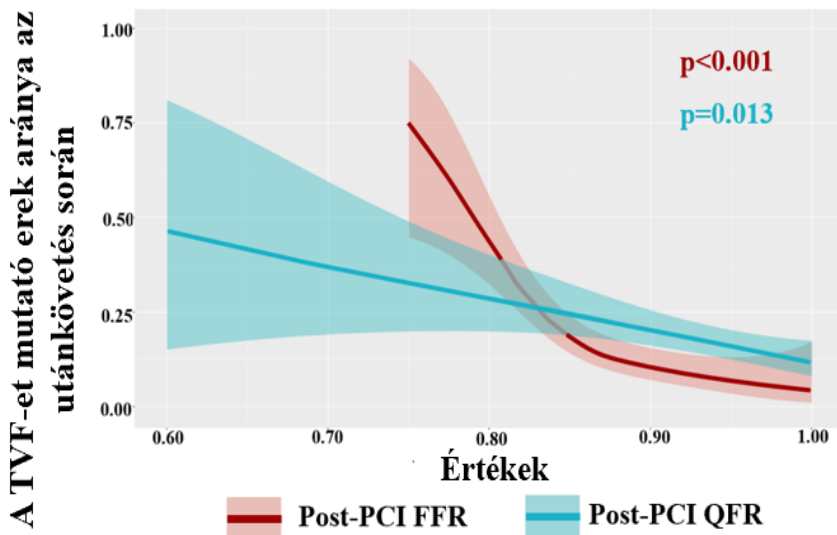
Prediktorok

A post-PCI FFR alacsonyabb értékének független prediktorai a LAD lokalizáció ($p < 0,001$), a férfi nem ($p = 0,005$), a kisebb stentátmérő ($p = 0,002$) és a csökkent vesefunkció ($p = 0,044$) voltak. A post-PCI QFR esetében a LAD lokalizáció ($p < 0,001$), a rövidebb stenthossz ($p < 0,001$), a procedúra alatti pitvarfibrilláció ($p = 0,0033$), a distalis laesio ($p = 0,0049$), az in-

stent restenosis ($p=0,013$), a férfi nem ($p=0,045$) és a hypertonia ($p=0,045$) mutattak szignifikáns összefüggést. Az ACS és CCS indikáció között egyik módszer sem mutatott különbséget.

Kimenetek

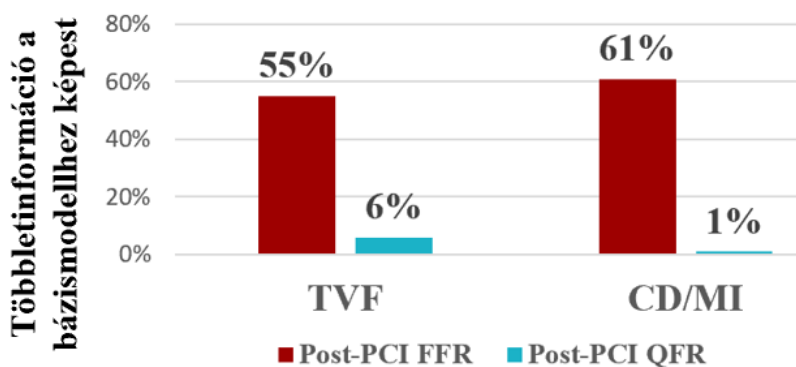
A medián 50 hónapos utánkövetés során 23 CD, 14 nem fatális MI és 39 TVR történt. Az egyváltozós analízisben mind a post-PCI FFR ($p<0,001$), mind a post-PCI QFR ($p=0,013$) fordított és szignifikáns prediktornak bizonyult a TVF előrejelzésére.



4. ábra A post-PCI FFR és QFR, valamint a TVF közötti összefüggés a POST-PCI QFR STUDY-ban

Multivariáns analízisben kizárólag a post-PCI FFR ($p<0,001$), maradt szignifikáns prediktora az elsődleges végpontnak, míg a post-PCI QFR nem, továbbá a LAD lokalizáció ($p=0,0379$) és a férfi nem ($p=0,0333$) szintén szignifikánsan jelezték előre a TVF előfordulását.

A post-PCI FFR és QFR prognosztikus értékét összehasonlító elemzés rámutatott, hogy a post-PCI QFR csak minimális többletinformációt nyújtott a klinikai és demográfiai jellemzőket tartalmazó bázismodellhez képest, ez TVF estében 6%, CD/MI végpont tekintetében csak 1% volt. Ezzel szemben a post-PCI FFR bevonása a modellekbe szignifikáns mértékben növelte azok prediktív erejét (TVF: 55%, CD/MI: 63%), melyet az 5. ábra mutat.



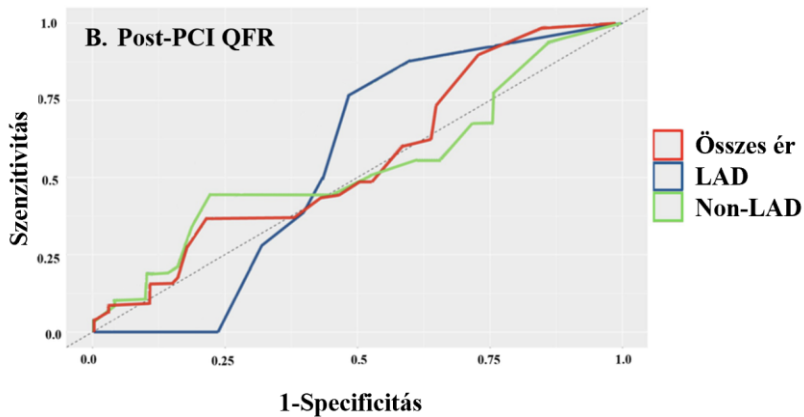
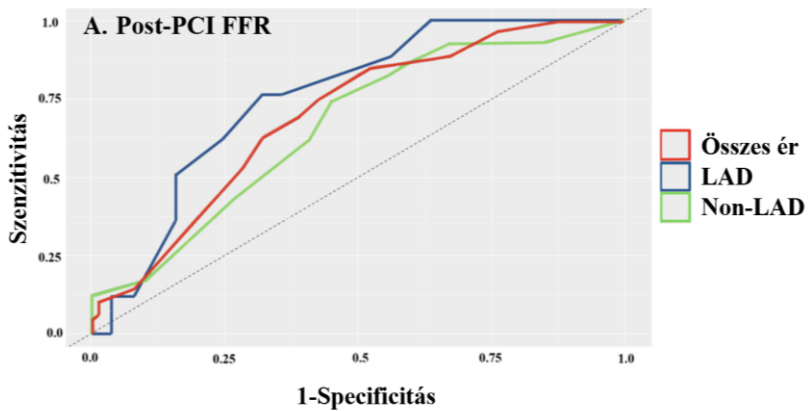
5. ábra Post-PCI FFR és post-PCI QFR által nyújtott %-os többletinformáció a bázismodellhez képest a TVF és CD/MI

végpontok tekintetében. A bázismodell az életkort, eGFR-t, LAD (vs. non-LAD) lokalizációt, nemet, indikációs kategóriát (ACS vs. CCS), proximalis (vs. non-proximalis) laesiot, ellátási területnek megfelelő korábbi MI-t és diabetes mellitust tartalmazta.

Az in-stent restenosissal élő, az ér ellátási területének megfelelő korábbi MI-t elszenvedő, valamint ACS indikáció miatt PCI-re kerülő betegek kizárásával szenzitivitási analíziseket végeztünk, melyek megerősítették a fő eredményeinket.

Prognosztikus vágó értékek

A ROC-analízis alapján a post-PCI FFR optimális határértéke a TVF előrejelzésére 0,83 volt (AUC: 0,683), amely megegyezett a POST-PCI FFR STUDY eredményeivel. LAD-okban ugyanez az érték (0,83) jobb prediktív teljesítményt mutatott (AUC: 0,696), míg non-LAD ereken a legjobb vágóérték a 0,89 volt (AUC: 0,621). Ezzel szemben a post-PCI QFR esetében nem sikerült megbízható cut-off értéket azonosítani: az AUC-értékek minden alcsoportban 0,55 körül maradtak, ami alacsony diszkriminációs képességet jelez. A ROC görbék a 6. ábrán láthatóak.



6. ábra (A) A post-PCI FFR ROC-analízise a TVF előrejelzésére, értípus szerint bontva. **(B)** A post-PCI QFR ROC-analízise a TVF előrejelzésére, értípus szerint bontva.

5. Következtetések

Ez a disszertáció a post-PCI fiziológiás értékelések prognosztikus értékét és klinikai hasznosságát vizsgálta, különös tekintettel az FFR-re és a QFR-re, valós klinikai környezetben, gyógyszerkibocsátó stenttel kezelt, nem szelektált betegpopulációban. Eredményeink hangsúlyozzák a post-PCI funkcionális vizsgálatok jelentőségét a reziduális ischaemia felismerésében, a hosszú távú kimenetek előrejelzésében és a beavatkozást követő betegmenedzsment irányításában.

Első vizsgálatunkban (POST-PCI FFR STUDY) kimutattuk, hogy a post-PCI FFR erős, független prediktora a TVF-nek, valamint a kemény végpontoknak. Azt is megfigyeltük, hogy a laesio lokalizációja szignifikánsan befolyásolja a fiziológiás eredményeket: a LAD-laesiók alacsonyabb post-PCI FFR értékekkel társultak. Egységes FFR vágóérték alkalmazása nem minden koszorúér-területen megfelelő, ér-specifikus cut-off értékek javíthatják a post-PCI FFR klinikai hasznosságát. Eredményeink összhangban állnak a legújabb regiszteri adatokkal és metaanalízisekkel, megerősítve az FFR szerepét, mint releváns fiziológiás végpontot angiographiásan sikeres PCI után.

Második vizsgálatunkban (POST-PCI QFR STUDY) a QFR-t értékeltük, mint kevésbé invazív, drótmentes alternatívát az FFR-rel szemben. Bár a QFR jó korrelációt mutat az FFR-rel PCI előtt, és számos gyakorlati előnnyel jár - például nincs szükség hyperaemia kiváltására és drótmanipulációra -, adataink jelentős korlátokat tártak fel a post-PCI környezetben. Megfigyeltük, hogy a QFR számítása az esetek 15,6%-ában nem volt kivitelezhető, főként a képminőség elégtelensége vagy anatómiai komplexitás miatt. A post-PCI QFR mérsékelt korrelációt mutatott a post-PCI FFR-rel, és jellemzően túlbecsülte azt. Legfontosabb megállapításunk azonban az volt, hogy a QFR önállóan nem bizonyult prediktívnek sem a TVF, sem a súlyos klinikai végpontok tekintetében, ha figyelembe vettük a klinikai és procedurális tényezőket is. További bizonyítékokra van szükség a post-PCI QFR hasznosságának megállapításához, és a folyamatban lévő vizsgálatok - például a Multivessel TALENT vizsgálat (NCT04390672) - várhatóan értékes új információkkal szolgálnak majd.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezésem alapját képező közlemények:

Csanadi B, Ferenci T, Fulop G, Piroth Z. Clinical Implications of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Percutaneous Coronary Intervention. Cardiovasc Drugs Ther. 2024;38(5):917-25. [IF 3.1]

Csanadi B, Ferenci T, Gal R, Bora N, Piroth Z. Correlation and Relative Prognostic Power of Post-Percutaneous Coronary Intervention Fractional Flow Reserve and Quantitative Flow Ratio. J Am Heart Assoc. 2025;14(8):e040969. [IF 5.3]

Egyéb – Az értekezésemben nem hasznosított, illetve annak témaköréhez nem kapcsolódó eredeti közlemények és idézhető absztraktok:

Piroth Z, Fülöp G, **Csanádi B**, Fontos G, Andréka P, Nyolczas N, et al. A háromér-betegség kezelése a FAME-3 vizsgálat eredményeinek tükrében. Orvosi hetilap. 2022;163:1032-6. [IF 0.6]

Csanadi B, Fulop G, Szoke S, Szonyi T, Dekany G, Pinter T, et al. Correlation of FFR measured after DES implantation with clinical parameters and long-term clinical outcome. European Heart Journal. 2022;43(Supplement_2).

Fülöp G, **Csanádi B**, Fülöp D, Piróth Z. Többszörös coronarialeziók és diffúz coronariabetegség funkcionális értékelése. Orvosi Hetilap. 2022;163(48):1902-8. [IF 0.6]

Piróth Z, **Csanádi B**, Bora N, Németh O, Gál R. Microvascularis coronariabetegség, vasospasticus angina. Orvosi Hetilap. 2024;165(41):1613-20. [IF 0.9]

Csanadi B, Ferenci T, Gal R, Bora N, Piroth Z. Comparative analysis of post-PCI fractional flow reserve and quantitative flow ratio in predicting long-term Target Vessel Failure and hard endpoints. European Heart Journal. 2024;45(Supplement_1). 80

Csanádi B, Ferenci T, Gál R, Piroth Z. TCT-219 Comparative Analysis of Post-PCI Fractional Flow Reserve and Quantitative Flow Ratio in Predicting Long-term Target Vessel Failure and Hard Endpoints. JACC. 2024;84(18_Supplement):B24-B5.

Gál R, **Csanádi B**, Ferenci T, Bora N, Piróth Z. Real-World Comparison of FFR and QFR: New Perspectives on the Functional Assessment of Coronary Stenoses. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(17):5946. [IF 2.9]