

# KORONARFYSIOLOGISK UTREDNING AV OBSTRUKTIV KORONARSYKDOM MED IFR OG FFR: ER DET NOEN FORSKJELL?

*Ole Geir Solberg. Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

Betydningen av koronarfyziologisk utredning ved angiografisk stenoserende koronarsykdom er dokumentert i gjentatte studier siden slutten av 1990-tallet. Inntil for ca. 5 år siden var «fraksjonert flow-reserve» (FFR) den dominerende metoden. Imidlertid ble bruken ikke så utbredt som forventet og ønskelig. Årsakene kunne være flere, men kostnader til utstyr og medikamenter (adenosin), forlenget prosedyretid og pasientubehag har vært anført som mulige forklaringer. Introduksjon av «instantaneous wave free ratio» (iFR) medførte at fysiologisk stenosevurdering kunne gjøres uten bruk av adenosin med mindre pasientubehag og mulighet for raskere prosedyre. Ifølge «Norsk register for invasiv kardiologi» ble FFR brukt i under 10 % av prosedyrer i 2014 (årsrapport for 2014), mens årsrapport for 2019 viste at bruken av FFR/iFR var steget til 23 % av prosedyrene ved stabil koronarsykdom (<https://www.kvalitetsregistre.no/registers/484/resultater>, besøkt 17/12-2020). Nasjonalt er målsettingen at denne andelen skal økes til 30 %. Dokumentasjon for og retningslinjer for bruk av iFR og FFR belyses i denne artikkelen. «Resting full-cycle ratio» (RFR) er en adenosinfri metode som måler den største momentane trykkdifferanse over en stenose uansett hvor det måtte være i hjertesyklus. Metoden er validert mot iFR (1) og sammenlignet med FFR (2), men dokumentasjon i kliniske endepunktstudier mangler og omtales derfor ikke videre.

## Vitenskapelig grunnlag for FFR

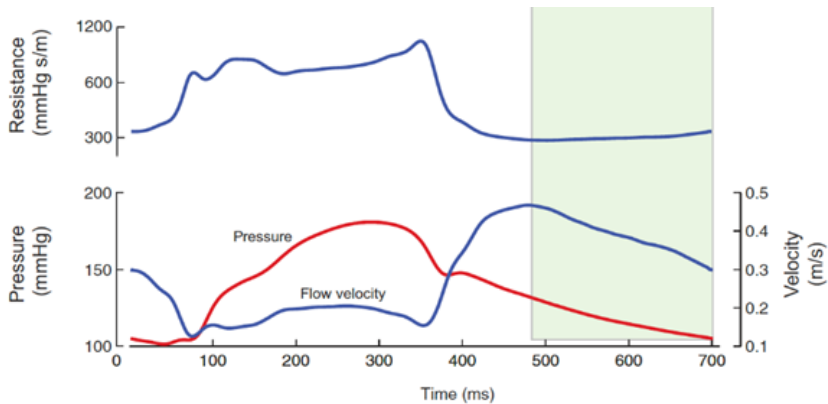
Det manglende samsvar mellom angiografisk stenosegrad og myokardiskemi har vært kjent i flere tiår (3). Behovet for en

fysiologisk iskemivurdering var bakgrunnen for utvikling av FFR-metoden. Iskemisk terskelverdi på 0,75 ble etablert i 1996 (4).

I DEFER-studien randomiserte man 181 pasienter med angiografisk signifikant koronarsykdom og FFR > 0,75 til PCI («perform»-gruppen) eller medisinsk behandling («defer»-gruppen). Studien viste at det var trygt å avstå fra PCI-behandling dersom FFR var > 0,75 (5) (6). Ca. 2/3 av pasientene hadde én-karsykdom. Siste oppfølging etter 15 år viste signifikant færre infarkter i «defer»-gruppen (RR 0,22, 95 % KI 0,05–0,99,  $p = 0,03$ ). Det var ingen forskjell i dødelighet (7).

FAME 1-studien inkluderte pasienter med angiografisk signifikant flerkarsykdom (8). Etter angiografi ble pasientene randomisert til enten angiografisk veiledet PCI (dvs. PCI av lesjoner med diameterstenosegrad > 50 %) eller FFR-veiledet PCI (dvs. PCI av angiografisk signifikante lesjoner og samtidig FFR  $\leq 0,80$ ). Over halvparten av pasientene hadde angiografisk stenosegrad > 70 %. Det kombinerte endepunktet død, hjerteinfarkt og gjentatt revaskularisering falt signifikant fordelaktig ut for FFR-veiledet PCI (RR 0,72, 95 % KI, 0,54–0,96,  $p = 0,02$ ). Omtrent alle hendelser og endepunkter ble redusert med ca. 30 % i gruppen som fikk utført FFR-veiledet PCI sammenlignet med angiografiveiledet PCI. I ESCs revaskulariseringsretningslinjer fra 2010 fikk FFR en klasse I-anbefaling (9). To års oppfølging av FAME 1-studien viste fortsatt signifikant reduksjon i hjerteinfarkt/død ( $p = 0,02$ ) (10), og det var ingen forøket forekomst av infarkter i FFR-gruppen, hvilket også bekreftes i fem-års-analysen (11).

Nytten og sikkerheten av FFR-veiledet behandling av venstre hovedstam-



Figur 1. Skjematisk fremstilling av motstand («resistance»), blodtrykk («pressure») og blodstrømhastighet («flow velocity») i én hjertesykkel. «Wave-free period» er skravert grønt (hentet fra (18)).

mestene ble vist av Hamilos et al. i 2009 (12).

FAME 2-studien ble designet for å sammenligne FFR-veiledet PCI av angiografisk signifikant koronarsykdom med optimal medisinsk behandling. Studien ble avsluttet prematurt på grunn av overhyppighet av hendelser i gruppen som fikk optimal medisinsk behandling. En av svakhetene med studien er stor overkryssing mellom gruppene. Det kombinerte endepunktet ble drevet av hasterevaskularisering (HR for PCI 0,32, 95 % KI 0,19–0,53,  $p < 0,001$ ) (13). Funnene holder seg ved fem-års-analysen (14).

Den prognostiske nytten av FFR-veiledet PCI er større jo lavere FFR-verdien er (15). Tilsvarende er det vist ved analyse av pasientene randomisert til medisinsk behandling i FAME 2-studien (16). FFR-verdien var en uavhengig prediktor av lesjonsrelaterte hendelser. Forekomst av hendelser økte spesielt ved samtidig diameterstenosegrad over 70 %.

Ved diffus koronarsykdom og/eller seriestenoser kan det gjøres «pull-back»-registrering av FFR under pågående adenosininfusjon, men kalkulasjon av den enkelte stenosespesifikke FFR-verdien er komplisert. I praksis vil man ved PCI av seriestenoser ofte starte med den stenosen der delta FFR er størst og deretter gjøre fornyet måling.

## Vitenskapelig grunnlag for iFR

Paradoksalt nok øker koronar blodstrøm i venstre koronararterie i diastole til tross for at drivtrykket (aortetrykket) er langt lavere i diastole enn i systole. I høyre koronararterie er forskjellen mellom systolisk og diastolisk blodstrøm mindre uttalt. Davies og medarbeidere publiserte i 2006 resultatene av et forskningsprosjekt der blodstrøm i koronarsirkulasjonen ble analysert med trykkbølgeanalyse (17). Ved myokardial relaksasjon i diastole avtar sammenklemmingskreftene i mikrosirkulasjonen slik at resistansen mot blodstrøm faller betydelig og nærmest «suger» blod fra proksimalt til distalt. Denne diastoliske delen av hjertesykkel ble benevnt «wave-free period» (figur 1). Påvisningen av denne lave diastoliske resistansen danner grunnlaget for utviklingen av iFR.

I ADVISE-studien ble iFR ble sammenlignet med FFR hos 131 pasienter (18). Diagnostisk treffsikkerhet («accuracy»), positiv og negativ prediktiv verdi samt sensitivitet og spesifisitet i forhold til FFR var henholdsvis 88 %, 91 %, 85 %, 85 %, og 91 %. Diskrepansen mellom iFR og FFR er mest uttalt ved lesjoner i venstre hovedstamme og proksimale LAD, med en diagnostisk treffsikkerhet på ca. 75 % og treffsikkerhet i øvrige lokalisasjoner på rundt 80 % (19). Det er spekulert i om positiv FFR kombinert med negativ iFR kan være betinget i høy hyperemisk blodstrøm med velfungerende

mikrosirkulasjon og derfor må oppfattes som en falsk positiv FFR. Dette er hypotetisk. Spørsmålet avventer avklaring i kliniske endepunktstudier. Konkordans mellom iFR og FFR var noe høyere (88 %) i en koreansk studie (20). Diffus koronarsykdom og seriestenoser kan også vurderes med iFR-«pullback». Det foreligger ikke kliniske endepunktstudier der FFR- og iFR-«pullback» sammenlignes.

Det er to kliniske ikke-underlegenhetsstudier (non-inferiority) der iFR i klinisk sammenheng sammenlignes med FFR som referansemåling, DEFINE-FLAIR (21) og iFR-SWEDEHEART (22). Ettårs-data i begge studier ble publisert i 2017. To-års-data ble presentert på TCT-kongressen i 2019, men er ennå ikke publisert. I henhold til opplysningene på [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) var motivasjonen for å gjennomføre studiene bekymring over at FFR ikke ble brukt i langt større grad, noe som ble antatt betinget i økonomi, prosedyretid og adenosinrelatert ubehag, med håp om at en adenosinfri metode ville gjøre terskelen for koronarfylogisk utredning lavere (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02166736>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053038>, begge besøkt 17/12-2020).

DEFINE-FLAIR-studien inkluderte pasienter med visuelt vurdert stenosegrad 40-70 %. Ca. 60 % av pasientene hadde én-karsykdom. Pasienter med flere stenoser på samme kar ble ekskludert. Antall screenete pasienter er ukjent. Pasientene ble randomisert til iFR- eller FFR-veiledet revaskularisering. Primært endepunkt var kombinasjonen av død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-planlagt revaskularisering. Det var signifikant færre positive målinger

i iFR-gruppen sammenlignet med FFR-gruppen ( $p = 0,004$ ). Studien viste at iFR var ikke-underlegen sammenlignet med FFR ( $p < 0,001$ ) (for ytterligere detaljer og sammenligning med iFR-SWEDEHEART og FAME 1, se tabell 2).

iFR-SWEDEHEART er en registerstudie der pasienter med angiografisk visuelt vurdert stenosegrad på 40-80 % ble inkludert. Av ca. 10 000 screenete pasienter ble drøyt 2000 inkludert. Ca. 64 % av pasientene i begge grupper hadde ikke-signifikant koronarsykdom eller én-karsykdom, og ca. 1,5 % av pasientene hadde stenose i venstre hovedstamme. Pasientene ble randomisert til iFR- eller FFR-veiledet revaskularisering, og primært endepunkt var som i DEFINE-FLAIR. Også i denne studien var det signifikant færre positive målinger i iFR-gruppen sammenlignet med FFR-gruppen. P-verdi for ikke-underlegenhet var 0,007 (for ytterligere detaljer og sammenligning med DEFINE-FLAIR og FAME 1, se tabell 2).

Ingen av de sekundære endepunktene i noen av de to studiene var statistisk signifikante, men det var numerisk overhyppighet av død og kombinasjonen død/hjerteinfarkt i begge studiene blant dem som fikk utført iFR (tabell 1) (23). Langtidsoppfølging av iFR-veiledet revaskularisering foreligger ikke, men det er planlagt 2 og 5 års analyser i begge studier. Begge studier viser mindre pasientubehag og kortere prosedyre med iFR sammenlignet med FFR, og man har selvsagt redusert medikamentkostnad.

Hvorvidt dette er virkelige ikke-underlegenhetsstudier, kan diskuteres. Det er som tidligere anført konkordans mellom iFR og FFR i ca. 80 % av tilfellene, og det

	iFR n (%)	FFR n (%)	Relativ risiko	95 % KI	p
<b>DØD</b>					
DEFINE-FLAIR	22 (1,9)	13 (1,1)	1,74	(0,88-3,44)	0,11
iFR-SWEDEHEART	15 (1,5)	12 (1,2)	1,24	(0,59-2,64)	0,57
<b>Totalt</b>			<b>1,50</b>	<b>(0,9-2,48)</b>	<b>0,12</b>
<b>DØD eller HJERTEINFARKT</b>					
DEFINE-FLAIR	53 (4,6)	41 (3,5)	1,33	(0,89-1,98)	0,16
iFR-SWEDEHEART	37 (3,7)	29 (2,9)	1,27	(0,79-2,05)	0,33
<b>Totalt</b>			<b>1,30</b>	<b>(0,96-1,77)</b>	<b>0,09</b>

Tabell 1. Utvalgte sekundære endepunkter i DEFINE-FLAIR og iFR-SWEDEHEART (tabell modifisert fra (23)).

	Fame 1	DEFINE-FLAIR	iFR-SWEDEHEART
Flerkarsykdom	Alle	Ca. 40 %	Ca. 60 %
Stenosegrad > 70 %	Ca. 60-65 %	0 %	Ca. 35 %
Antall stenter pr. gruppe	FFR: 1,9±1,3 Angiografi: 2,7±1,2	iFR: 0,66±0,92 FFR: 0,72±0,96	iFR: 1,58±1,08 FFR: 1,73±1,19
Stentlengde pr. gruppe	FFR: 37,9±27,8 Angiografi: 51,9±24,6	iFR: 28 (18-42) FFR: 28 (18-44)	iFR: 34,2±21,9 FFR: 36,8±24,5
Primært endepunkt (%)	15,7	6,9	6,4

Tabell 2. Karakteristika i Fame 1, DEFINE-FLAIR og iFR-SWEDEHEART

kan ikke forventes ulikt utkomme i disse tilfellene. Det interessante er om det er ulikheter i utkomme i de populasjonene der det er diskordans mellom iFR og FFR. Studiene ble imidlertid ikke designet for å svare på denne problemstillingen. Diskordansen er videre størst ved proksimale lesjoner, men detaljer om dette fremkommer ikke i publikasjonene. Insidensen av død, hjerteinfarkt og ikke-planlagt revaskularisering var omtrent halvparten av hva som var tilfelle i FAME 1-studien, hvilket indikerer at DEFINE-FLAIR og iFR-SWEDEHEART inkluderte lavrisiko-pasienter (se tabell 2).

Med de reservasjoner som er anført ovenfor, kan det konkluderes med at de to iFR-studiene viser «ikke-underlegenhet» sammenlignet med FFR i en lavrisikopopulasjon med lite kompleks anatomi og patologi og forutsatt stenosegrad under 70-80 %. Prognostiske data ut over 1 år er ikke publisert, og det er ubesvarte problemstillinger vedrørende proksimale stenoser i venstre koronararterie.

## Hva sier retningslinjene?

ESC revaskulariseringsretningslinjer fra 2018 (24) gir iFR og FFR en IA-anbefaling for vurdering av intermediære stenoser om det ikke foreligger dokumentert iskemi (side 98). Ved utredning av flerkarsykdom er det kun FFR som er anbefalt (anbefaling IIaB). Dersom revaskularisering skal utføres med prognostisk siktepunkt, anbefales bruk av FFR med grenseverdi 0,75 (anbefaling IB, side 102). Både DEFINE-FLAIR- og iFR-SWEDEHEART-studiene ble kommentert: «Both trials are limited by having a follow-up duration of only 1 year» (side 97) og på side 98: «Randomized trials comparing iwFR-guided revascularization with angiography-guided revascularization or medical therapy are not available. iwFR has

not been extensively validated for patients with LMS stenosis.»

I ESC- retningslinjene om kroniske koronarsyndromer fra 2019 har koronar-fysiologisk utredning fått en sentral plass (25). Hos pasienter uten, eller med lette symptomer, anbefales angiografi samt iFR/FFR når man overveier revaskularisering av prognostisk årsak (IA). Referansene det vises til, har imidlertid bare anvendt FFR (15,16), så her har man ekstrapolert uten dekning i studier. I tabellen på side 446 er dette endret: «In patients with mild or no symptoms receiving medical treatment in whom non-invasive risk stratification indicates a high risk, and for whom revascularization is considered for improvement of prognosis, invasive coronary angiography (with FFR when necessary) is recommended (IC)».

Senere samme side er iFR med igjen: «Invasive coronary angiography (with FFR/iwFR when necessary) is recommended for risk stratification in patients with severe CAD, particularly if the symptoms are refractory to medical treatment or if they have a high-risk clinical profile (IC)». Igjen strekkes dokumentasjonen siden DEFINE-FLAIR og iFR-SWEDEHEART ikke har inkludert pasienter med «severe CAD».

Amerikanske «Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease» fra 2017 (26) ble oppdatert i 2018 (27). FFR beskrives som referansemetoden, men det presiseres følgende:

- iFR korrelerer med FFR, men er ikke like godt validert og mangler utkommedata.
- iFR kan overveies brukt i stedet for FFR.
- Det anbefales at utredning primært gjøres med FFR som er godt validert og er assosiert med klinisk utkomme.

## Konklusjon

Koronarfysiologisk utredning av stenoser bidrar til å avklare lesjoner som kan gi iskemi og iskemiske symptomer. FFR-veiledet PCI bidrar til god symptomlindring og er prognostisk gunstig. FFR er undersøkt ved hovedstammestener og ved komplisert koronarsykdom inkludert flerkarsykdom og høygradige stenoser. iFR er i større studier bare undersøkt ved enkel koronarsykdom med moderate stenoser. FFR er derfor fortsatt å oppfatte som referansemetoden (gullstandarden) som iFR (og andre nye metoder) måles mot. iFR er «ikke-underlegen» FFR i to studier med lavrisikopopulasjon med stenosegrad under 70-80 % og begrenset antall med flerkarsykdom. I påvente av langtidsdata fra iFR-SWEDEHEART og DEFINE-FLAIR er det kun FFR som har dokumentert prognostisk betydning av koronarfylogisk veiledet PCI.

## Referanser

1. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention* 2018; 14: 806-814.
2. Muroya T, Kawano H, Hata S, et al. Relationship between resting full-cycle ratio and fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96: E432-E438.
3. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 819-824.
4. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708.
5. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-2934.
6. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111.
7. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182-3188.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.
9. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.
10. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. 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* 2010; 56: 177-184.
11. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. 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* 2015; 386: 1853-1860.
12. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009; 120: 1505-12.
13. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001.
14. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018; 379: 250-9.
15. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1641-1654.
16. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, et al. A Prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2247-2255.
17. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, et al. Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2006; 113: 1768-1778.
18. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1392-1402.

19. Kobayashi Y, Johnson NP, Berry C et al. The influence of lesion location on the diagnostic accuracy of adenosine-free coronary pressure wire measurements. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2390-2399.
20. Lee JM, Shin ES, Nam CW, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol* 2017; 245: 63-68.
21. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1824-34.
22. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1813-1823.
23. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-analysis of death and myocardial infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials. *Circulation* 2017; 136 :2389-2391.
24. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477.
26. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2212-2241.
27. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ et al. Correction to: ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 2191-2192. Erratum for: *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 1759-1792.