

## Comentário a artigo científico

### Impact of Poststenting Fractional Flow Reserve on Long-Term Clinical Outcomes: The FFR-SEARCH Study

Autores: Roberto Diletti, Kaneshka Masdjedi, Joost Daemen, Laurens J.C van Zandvoort, Tara Neleman, Jeroen Wilschut, Wijnand K. Den Dekker, Rutger J. van Bommel, Miguel Lemmert, Isabella Kardys, Paul Cummins, Peter de Jaegere, Felix Zijlstra, Nicolas M. Van Mieghem

*Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14:e009681

Realizado por: Patrícia M. Alves, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

#### 1. Contexto

A avaliação funcional da gravidade de doença coronária através de FFR (*fractional flow reserve*) encontra-se amplamente validada, com redução de taxas de mortalidade, enfarte e de revascularização urgente<sup>1,2</sup>.

Não obstante, a avaliação de FFR imediatamente após angioplastia tem sido avaliada apenas por estudos retrospectivos e análises *post-hoc*, sem esclarecimento de valores de *cut-off* para a definição de FFR subótima após angioplastia.

#### 2. O estudo

O FFR-SEARCH (*Fractional Flow Reserve Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital*) é um estudo prospetivo observacional que avaliou o impacto clínico dos valores de FFR após angioplastia utilizando um valor de *cut-off* de **FFR < 0.9** (FFR subótima após angioplastia).

Métodos:

- Critérios de inclusão: doentes submetidos a angioplastia com implantação de stent, independente da apresentação clínica (foram incluídas lesões *culprit* em síndromes coronárias agudas).
- Critérios de exclusão: < 18 anos, choque cardiogénico, angioplastia de alto risco com assistência ventricular, tamanho do vaso <2.25 mm, *status* neurológico incerto após ressuscitação cardiopulmonar, abordagem híbrida planeada (*bypass* aorto-coronário dentro de 12 meses).
- Avaliação FFR após angioplastia: sensor microcatéter posicionado no segmento coronário médio-distal (pelo menos 20 mm distal do stent), seguido de infusão de adenosina a 140 ug/kg/min durante 2 minutos. **Não foram realizadas intervenções adicionais independentemente do valor de FFR após angioplastia.**
- Coorte dividida em 2 grupos de acordo com o *cut-off* FFR após angioplastia (0.90): **Grupo 1** – pelo menos 1 FFR < 0.9; **Grupo 2** – sem FFR < 0.9.
- Follow-up
  - Endpoint primário: eventos cardiovasculares *major* (MACE, morte cardiovascular, morte de qualquer causa, revascularização)
  - Endpoint secundário: revascularização de vaso-alvo, enfarte miocárdio do vaso-alvo, trombose de stent; componentes individuais do endpoint primário.

### 3. Resultados

Dados gerais:

- FFR após angioplastia realizada em **959** doentes e **1165** vasos
- Idade média  $64.4 \pm 11.8$  anos
- **FFR < 0.90** – 440 vasos (37.8%)
- **Doentes com FFR < 0.9** – maior prevalência de hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes
- **Doentes com FFR  $\geq 0.9$**  – maior frequência de enfarte agudo do miocárdio com supra-desnivelamento de ST
- **Vasos com FFR < 0.9** – mais calcificados e menos trombóticos
- **Vasos com FFR  $\geq 0.9$**  – diâmetro luminal mínimo pré-angioplastia mais pequeno ( $0.9$  vs  $1$  mm,  $p < 0.001$ ), mas maior após angioplastia ( $2.7$  vs  $2.5$  mm,  $p < 0.001$ )

Follow-up: mediana  $655 \pm 183$  dias, **88.5%** com follow-up a 2 anos

- **Análise *patient-level***: sem diferença no endpoint primário.

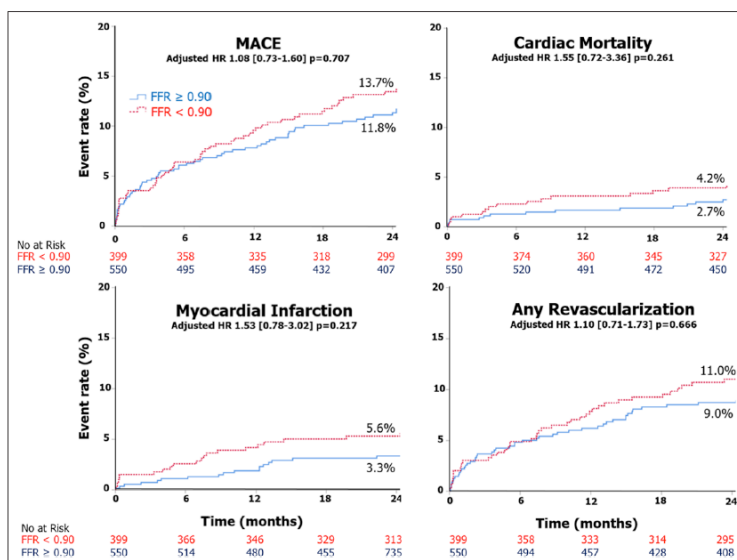


Figure 3. Kaplan-Meier curves for major adverse cardiac event (MACE), cardiac mortality, myocardial infarction, and any revascularization.

- **Análise *vessel-level***: maior prevalência de revascularização de vaso alvo e tendência para maior trombose de stent

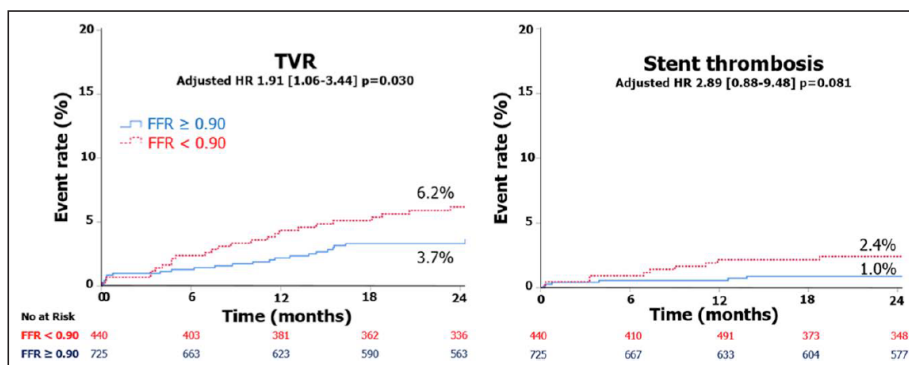


Figure 4. Kaplan-Meier curves for target vessel revascularization (TVR) and stent thrombosis. Vessel-level analysis. FFR indicates fractional flow reserve; and HR, hazard ratio.

#### 4. Discussão e Comentários

##### Principais resultados

- A avaliação de FFR após angioplastia é segura e exequível e pode ser facilmente realizada através de microcatéter, permitindo manter a posição dos fios guia;
- Valores de FFR após angioplastia < 0.90 são comuns (37.8%) e não estão associados a um aumento dos MACE
- FFR após angioplastia < 0.90 está associado a maior prevalência de revascularização do vaso-alvo e a uma maior tendência de trombose de stent aos 2 anos.

Ao contrário de estudos prévios<sup>3-5</sup>, este estudo não demonstrou diferença significativa em termos de MACE para valores de FFR < 0.90 (13.7 vs 11.8%, HR 1.08 [95% CI 0.73-1.60]) na análise *patient-level*. Apesar do baixo poder estatístico para detectar MACE, bem como o *follow-up* limitado, doentes com FFR < 0.90 tiveram uma maior prevalência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e qualquer revascularização. Assim, um *follow-up* mais alargado desta população poderá ter resultados mais robustos.

O valor *cut-off* de 0.90 foi baseado nas análises dos ensaios FAME 1 e 2<sup>1,2</sup>, embora nunca tinha sido testado prospectivamente. Valores *cut-off* mais baixos podem ter maior impacto clínico. Com efeito, em estudos prévios, vários valores *cut-off* foram atribuídos (0.84 a 0.96)<sup>3-5</sup>, o que pode explicar a variabilidade dos resultados. Diversos estudos demonstraram a pertinência clínica da optimização de angioplastia guiada por fisiologia, com redução da prevalência de FFR isquémico<sup>6-8</sup>. Além de valores absolutos de FFR, o grau de variação do FFR após angioplastia está associado a uma melhoria sintomática e menores taxas de revascularização<sup>9-11</sup>.

A análise *vessel-level* demonstrou um aumento de revascularização do vaso-alvo e um aumento numérico de trombose de stent, o que demonstra o verdadeiro impacto dos valores de FFR após angioplastia de um único vaso. A análise de FFR após angioplastia reflecte uma redução residual do fluxo coronário que pode estar associada a uma estenose focal proximal ou distal, subexpansão do stent ou aterosclerose difusa<sup>12-14</sup>. De facto, a avaliação por *pullback* após angioplastia está associada a uma redução eventos relacionados com o vaso-alvo<sup>15</sup>. A imagem intracoronária pode também melhor caracterizar estes mecanismos e orientar medidas adicionais para optimização de angioplastia. O estudo FFR-REACT que está a randomizar doentes com FFR após angioplastia < 0.90 para *stantard of care* ou optimização guiada por IVUS poderá responder a algumas questões<sup>16</sup>.

O estudo em análise apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de ter incluído diferentes apresentações clínicas. Foram incluídos cerca de um terço de doentes com enfarte agudo do miocárdio com supra-desnivelamento de ST (STEMI). Nestes doentes, a disfunção microvascular na zona de enfarte pode resultar em valores mais elevados de FFR após angioplastia, reflectindo uma maior prevalência destes doentes no grupo de FFR ≥ 0.90. Deste modo, a estratificação prognóstica por FFR após angioplastia pode ficar limitada na presença de disfunção microvascular significativa, principalmente no vaso *culprit* dos doentes com STEMI. Além disso, a avaliação de FFR

por microcatéter não foi comparada com a avaliação FFR por fio-guia. O posicionamento do microcatéter 20 mm distal do stent, no segmento médio-distal do vaso, em vez do segmento distal do vaso (local habitual para fazer a medição) pode influenciar os valores de FFR após angioplastia.

## **5. Conclusões / Mensagem final**

A avaliação de FFR após angioplastia com valores *cut-off* de 0.90 tem apenas um impacto moderado nos MACE, mas pode ser útil na prevenção de revascularização do vaso-alvo, principalmente se for complementada com imagem intracoronária.

A atribuição de diferentes valores *cut-off*, bem como diferentes metodologias de uso dos fios-guia e microcatéter podem explicar os diferentes resultados em relação a estudos prévios.

A avaliação da fisiologia coronária após angioplastia é uma ferramenta facilmente aplicável. Resultados de FFR após angioplastia sub-ótimos podem guiar procedimentos adicionais que possam melhorar o resultado final e potencialmente o prognóstico dos doentes.

## REFERÊNCIAS

1. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–224. doi: 10.1056/NEJMoa0807611
2. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrøm T, Käåb S, Dambrink JH, Rioufol G, et al; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250–259. doi: 10.1056/NEJMoa1803538
3. Piroth Z, Toth GG, Tonino PAL, Barbato E, Aghlmandi S, Curzen N, Rioufol G, Pijls NHJ, Fearon WF, Juni P et al. Prognostic value of fractional flow reserve measured immediately after drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e005233. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.005233
4. Lee JM, Hwang D, Choi KH, Rhee TM, Park J, Kim HY, Jung HW, Hwang JW, Lee HJ, Jang HJ, et al. Prognostic implications of relative increase and final fractional flow reserve in patients with stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2099–2109. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.031
5. Li SJ, Ge Z, Kan J, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Santoso T, Yang S, Sheiban I, Qian XS, et al. Cutoff value and long-term prediction of clinical events by FFR measured immediately after implantation of a drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: 1- to 3-year results from the DKCRUSH VII Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:986–995. doi: 10.1016/j.jcin.2017.02.012
6. Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1022–1031. doi: 10.1016/j.jcin.2016.01.046
7. Uretsky BF, Agarwal SK, Vallurupalli S, Al-Hawwas M, Hasan R, Miller K, Hakeem A. Prospective evaluation of the strategy of functionally optimized coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015073. doi:10.1161/JAHA.119.015073
8. Collison D, McClure JD, Berry C, Oldroyd KG. A randomized controlled trial of a physiology-guided percutaneous coronary intervention optimization strategy: rationale and design of the TARGET FFR study. *Clin Cardiol*. 2020;43:414–422. doi: 10.1002/clc.23342
9. Lee JM, Hwang D, Choi KH, Rhee TM, Park J, Kim HY, Jung HW, Hwang JW, Lee HJ, Jang HJ, et al. Prognostic implications of relative increase and final fractional flow reserve in patients with stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2099–2109. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.031
10. Fournier S, Ciccarelli G, Toth GG, Milkas A, Xaplanteris P, Tonino PAL, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, De Bruyne B. Association of improvement in fractional flow reserve with outcomes, including symptomatic relief, after percutaneous coronary intervention. *JAMA Cardiol*. 2019;4:370–374. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0175
11. Nishi T, Piroth Z, De Bruyne B, Jagic N, Möbius-Winkler S, Kobayashi Y, Derimay F, Fournier S, Barbato E, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and quality-of-life improvement after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2018;138:1797–1804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035263
12. van Zandvoort LJC, Masdjedi K, Witberg K, Ligthart J, Tovar Forero MN, Diletti R, Lemmert ME, Wilschut J, de Jaegere PPT, Boersma E, et al. Explanation of postprocedural fractional flow reserve below 0.85. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e007030. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007030
13. Baranauskas A, Peace A, Kibarskis A, Shannon J, Abraitis V, Bajoras V, Bilkis V, Aidietis A, Laucevicius A, Davidavicius G. FFR result post PCI is suboptimal in long diffuse coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2016;12:1473–1480. doi: 10.4244/EIJ-D-15-00514
14. Wolfrum M, De Maria GL, Benenati S, Langrish J, Lucking AJ, Channon KM, Kharbanda RK, Banning AP. What are the causes of a suboptimal FFR after coronary stent deployment? Insights from a consecutive series using OCT imaging. *EuroIntervention*. 2018;14:e1324–e1331. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00071
15. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1641–1654. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973
16. van Zandvoort LJC, Masdjedi K, Tovar Forero MN, Lenzen MJ, Ligthart J, Diletti R, Lemmert ME, Wilschut J, de Jaegere PPT, Zijlstra F, et al. Fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention optimization directed by high-definition intravascular ultrasound versus standard of care: Rationale and study design of the prospective randomized FFR-REACT trial. *Am Heart J*. 2019;213:66–72. doi: 10.1016/j.ahj.2019.03.017