

# A large-scale, global randomized trial of coronary physiology derived from conventional angiography compared with an invasive pressure wire-based approach to guide percutaneous coronary intervention

Dr. Ömer Doğan

## Dr. Ömer Doğan

### Global Randomized Trial of Coronary Physiology Derived from Conventional Angiography Compared With an Invasive Pressure Wire-Based Approach to Guide Percutaneous Coronary Intervention (ALL-RISE)

#### Çalışmanın Amacı

Koroner anjiyografide saptanan orta dereceli darlıkların fizyolojik olarak değerlendirilmesinde basınç teli temelli FFR ya da non-hiperemik basınç oranı kullanımı, revaskülarizasyon kararını iyileştiren ve kılavuzlarla desteklenen bir yaklaşımdır. Buna rağmen, bu yöntemlerin günlük pratikte kullanım oranı halen düşüktür; bunun başlıca nedenleri arasında işlem akışını uzatması, tel manipülasyonu gerektirmesi ve bazı olgularda hiperemi oluşturuca ajan kullanım ihtiyacı yer almaktadır. Anjiyografi görüntülerinden yazılım aracılığıyla hesaplanan FFRangio, basınç teli ve hiperemik ajan gerektirmeden fizyolojik bilgi sunma potansiyeline sahip bir tekniktir. Ancak bu yaklaşımın klinik sonuçlara yansıyor yansımadığı net değildi. ALL-RISE çalışması, orta dereceli koroner lezyonların değerlendirilmesinde FFRangio ile yönlendirilen stratejinin, klasik basınç teli temelli fizyolojik değerlendirmeye kıyasla 1 yıllık klinik sonuçlar açısından non-inferior olup olmadığını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

#### Metodoloji

ALL-RISE, Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Orta Doğu'daki 59 merkezde yürütülen, uluslararası, randomize, non-inferiority tasarımı bir çalışmadır. Çalışmaya invaziv koroner anjiyografi yapılan, görsel değerlendirmede en az bir adet %50–90 arası koroner darlığı bulunan ve hemodinamik değerlendirme gerektirdiği düşünülen 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Yakın dönem ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, non-ST elevasyonlu akut koroner sendromda culprit damar, koroner bypass adayı olma, çalışma damarına greft gitmiş olması, ciddi kapak hastalığı ve ağır sol ventrikül disfonksiyonu temel dışlama ölçütleri arasında yer almıştır. Hastalar 1:1 oranında FFRangio ya da basınç teli stratejisine randomize edilmiştir. Basınç teli kolunda operatörler, ticari olarak mevcut sistemlerle ya klasik FFR ya da non-hiperemik basınç oranı ölçümü yapabilmıştır; FFR için kesim değeri  $\leq 0.80$ , non-hiperemik basınç oranı için ise  $\leq 0.89$  olarak kabul edilmiştir. FFRangio kolunda ise anjiyografik görüntülerden oluşturulan 3 boyutlu rekonstrüksiyon ve direnç modeli kullanılarak hesaplanan FFRangio değeri  $\leq 0.80$  ise lezyon fonksiyonel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Her iki kolda da bu eşiklerin üzerindeki lezyonların medikal olarak izlenmesi, altındaki lezyonların ise PKG açısından değerlendirilmesi planlanmıştır. Primer sonlanım noktası 1 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü veya plansız, klinik endikasyonlu koroner revaskülarizasyon kompozitidir. Non-inferiority marjı mutlak %3.5 olarak belirlenmiştir. Analizler tedavi etme niyeti (intention-to-treat) prensibine prensibine göre yapılmıştır.

Bu metodolojik tasarımın önemli bir yönü, çalışmanın “gerçek yaşam pratiğini” mümkün olduğunca yansıtmayı hedeflemesidir. Basınç teli kolunda yalnızca FFR değil, non-hiperemik basınç oranı kullanımına da izin verilmiş olması, karşılaştırmayı daha pragmatik hale getirmiştir. Öte yandan, her iki yöntemde de teknik olarak uygun anatominin önceden seçilmiş olması, sonuçların tüm koroner anatomi spektrumuna doğrudan genellenmesini sınırlandıran bir unsur olarak akılda tutulmalıdır. Ayrıca işlem sonrası fizyolojik değerlendirmeye izin verilmemiş olması, çalışmanın esasen “revaskülarizasyon kararı” boyutuna odaklandığını, stent optimizasyonu temelli ek fizyolojik stratejileri incelemeyeceğini göstermektedir.

#### Temel Bulgular

21 Haziran 2023 ile 2 Ocak 2025 arasında 4704 hasta taranmış, 1930 hasta randomize edilmiştir; bunların 965'i FFRangio, 965'i basınç teli koluna atanmıştır. Ortalama yaş 68.4 yıl olup, hastaların %25'i kadındır. Katılımcıların %37.8'inde diyabet öyküsü bulunmakta, %90.6'sı ise başvuruda yükselmiş kardiyak biyobelirteç taşımamaktadır. Başlangıç klinik özellikleri iki grup arasında dengeli görünmektedir. Lezyon düzeyinde bakıldığında fizyolojik değerlendirmenin başarı oranı FFRangio kolunda %98.5, basınç teli kolunda %98.6'dır. FFRangio kolunda ortalama değer  $0.81 \pm 0.12$  olup ölçümlerin %43.0'ı anormaldir; basınç teli kolunda ise ortalama tel temelli FFR  $0.84 \pm 0.10$ , ortalama non-hiperemik basınç oranı  $0.89 \pm 0.11$  bulunmuş ve toplam ölçümlerin %37.0'ı anormal olarak değerlendirilmiştir. Bu durum, FFRangio stratejisinde daha fazla lezyonun fonksiyonel olarak anlamlı sınıflandığını düşündürmektedir. Nitekim çalışma lezyonlarında PKG oranı FFRangio kolunda %44.3, basınç teli kolunda %35.4 olarak saptanmıştır.

İşlem verimliliği açısından FFRangio lehine belirgin farklılıklar dikkat çekmektedir. Fizyolojik değerlendirmenin medyan süresi FFRangio kolunda 6 dakika, basınç teli kolunda 8 dakikadır. Toplam prosedür süresi sırasıyla 39 ve 42 dakika, floroskopi süresi 9 ve 12 dakika, kontrast kullanımı ise 100 ve 105 mL olarak bildirilmiştir. Buna göre FFRangio yaklaşımı daha kısa işlem süresi, daha düşük radyasyon maruziyeti ve daha az kontrast kullanımı ile ilişkili görünmektedir. Özellikle ileri yaşlı,

renal rezervi sınırlı veya işlem karmaşıklığı yüksek olgularda bu farkların pratik önemi küçümsenmemelidir.

Bir yıllık klinik sonuçları açısından çalışmanın ana mesajı nettir: FFRangio stratejisi, basınç teli stratejisine karşı non-inferior bulunmuştur. Primer kompozit sonuçları FFRangio kolunda %6.9, basınç teli kolunda %7.1 oranında gerçekleşmiştir (HR 0.98; %95 GA 0.70–1.39). Mutlak fark –%0.2 olup tek taraflı %97.5 güven aralığının üst sınırı %2.1'dir; bu değer önceden tanımlanan %3.5'lik non-inferiority sınırının altında kalmıştır. Dolayısıyla çalışma, 1 yıllık ölüm, miyokard enfarktüsü ve plansız klinik endikasyonlu revaskülarizasyon kompoziti açısından FFRangio'nun standart basınç teli değerlendirmesinden geri kalmadığını göstermektedir. Ölüm, miyokard enfarktüsü ve tekrar revaskülarizasyonun tekil bileşenlerinde de belirgin bir ayrışma izlenmemiştir. Ancak bu sekonder karşılaştırmalar için çoklu karşılaştırma düzeltmesi yapılmadığından, bu bileşenler üzerinden kesin etkinlik üstünlüğü ya da eşdeğerliği yorumu yapılmamalıdır.

Güvenlik açısından gruplar arasında anlamlı bir sinyal oluşmamıştır. BARC 3, 4 veya 5 kanama FFRangio kolunda %0.7, basınç teli kolunda %1.5 oranında görülmüştür; akut böbrek hasarı yalnızca basınç teli kolunda 1 hastada rapor edilmiştir. Periprocedürel anjiyografik komplikasyonlar FFRangio kolunda sayısal olarak biraz daha fazla olsa da mutlak olay sayıları düşüktür ve güven aralıkları geniştir. Bu nedenle güvenlik profili genel olarak benzer kabul edilmelidir.

### **Klinik Pratiğe Katkısı**

ALL-RISE'in en güçlü mesajı, anjiyografi-türevli fizyolojik değerlendirmenin artık yalnızca tanısal korelasyon çalışmaları düzeyinde kalmadığı; klinik sonuçları temelli randomize veriyle desteklendiğidir. Bu, kateter laboratuvarında orta dereceli lezyonla karşılaşıldığında "fizyoloji gerekli ama tel kullanmak istemiyorum ya da iş akışını bozmak istemiyorum" noktasında operatöre daha güçlü bir alternatif sunmaktadır. Çalışmanın gösterdiği non-inferiority, FFRangio'nun klasik basınç teli yaklaşımının yerini her durumda alacağı anlamına gelmez; ancak özellikle iş akışının kritik olduğu, tel manipülasyonunun güç olabileceği veya kontrast-radyasyon yükünün azaltılmasının önemli olduğu seçilmiş olgularda ciddi bir pratik avantaj sağlayabileceğini düşündürür. Aynı zamanda bu teknolojinin daha fazla fizyolojik değerlendirme kullanımını teşvik ederek, yalnızca anjiyografiye dayalı karar verme alışkanlığını azaltma potansiyeli vardır.

Bununla birlikte sonuçları değerlendirirken birkaç önemli nüans gözden kaçırılmamalıdır. İlk olarak, FFRangio kolunda daha fazla anormal değer ve buna bağlı daha fazla PKG yapılmıştır. Klinik olayların benzer bulunmuş olması, bu ek revaskülarizasyonların net klinik zarara yol açmadığını düşündürsede, daha fazla stentleme eğiliminin uzun vadeli maliyet, restenoz ve gereklilik boyutu ayrıca tartışılmalıdır. İkinci olarak, alt grup analizlerinde LAD lezyonları ile non-LAD lezyonlar ve basınç teli kolunda FFR kullanılan alt grup ile non-hiperemik basınç oranı kullanılan alt grup arasında olası farklılık sinyalleri görülmüştür; ancak çalışma bu alt gruplar için yeterli güce sahip değildir. Üçüncü olarak, karşılaştırma kolunun hem FFR hem de non-hiperemik basınç oranını içermesi, metodolojik olarak pragmatik olsa da klasik FFR'ye karşı "saf" bir kıyaslama değildir. Son olarak, çalışmaya alınan anatomilerin her iki yönüne de uygun olması ve popülasyonun büyük ölçüde stabil ya da biyobelirteç negatif hastalardan oluşması, bulguların akut karmaşık senaryolara genellenmesini sınırlar. Yani bu çalışma, tüm koroner fizyoloji tartışmasını bitiren değil; belirli bir hasta grubunda anjiyografi-türevli FFR'yi güçlü biçimde meşrulaştıran bir çalışmadır.

ALL-RISE çalışmasının klinik pratiğe en önemli katkısı, orta dereceli koroner lezyonların değerlendirilmesinde fizyolojik yaklaşımın gerekliliğinden çok, bu değerlendirmenin hangi yöntemle daha etkin ve daha yaygın uygulanabileceği sorusuna odaklanmasıdır. Çalışmanın bulguları, FFRangio'nun 1 yıllık klinik sonuçları açısından basınç teli temelli stratejiye non-inferior olduğunu göstererek, tel gerektirmeyen anjiyografi-türevli fizyolojik değerlendirmenin seçilmiş hastalarda uygulanabilir bir alternatif olabileceğini desteklemektedir. Özellikle işlem süresinin, floroskopi süresinin ve kontrast kullanımının azaltılmasının önem taşıdığı merkezlerde bu yaklaşım, fizyolojik değerlendirmenin daha geniş kullanımına katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, bu veriler basınç teli temelli invaziv fizyolojinin yerini tümüyle alacak bir paradigma değişikliği olarak yorumlanmamalıdır. Kompleks koroner anatomi, sınırda lezyonlar, teknik olarak suboptimal anjiyografik görüntüleme ve daha ayrıntılı fizyolojik karakterizasyon gerektiren klinik senaryolarda klasik invaziv fizyolojik değerlendirme referans standart olmayı sürdürmektedir. Bu açıdan ALL-RISE, anjiyografi-türevli FFR'nin, uygun hasta grubunda, mevcut referans standarda klinik olarak kabul edilebilir bir alternatif oluşturabileceğini göstermesi bakımından önem taşımaktadır.