

Aus der Klinik für Innere Medizin III
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistischer Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Nobert Frey
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Angiographisches Follow-Up von Patienten nach Rekanalisation eines chronischen Koronarverschlusses

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Laura Iendra
aus Hamburg

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Mark Rosenberg, Klinikum
Aschaffenburg-Alzenau gemeinnützige GmbH
Medizinische Klinik I

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Jan Schöttler, Klinik für Herz- und
Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 13.05.2019

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung (KHK) | 1 |
| 1.2 | Pathogenese der KHK | 2 |
| 1.3 | Diagnostik der KHK | 4 |
| 1.3.1 | Nichtinvasiv | 4 |
| 1.3.2 | Invasiv | 7 |
| 1.4 | Koronarstenosen | 8 |
| 1.5 | Chronischer Totalverschluss | 8 |
| 1.6 | Therapiekonzept | 10 |
| 1.6.1 | Risikomanagement | 10 |
| 1.6.2 | Medikamentöse Therapie | 10 |
| 1.6.3 | Revaskularisation | 12 |
| 1.7 | Fragestellung | 16 |
| 2 | Material und Methoden | 17 |
| 2.1 | Patientenauswahl und -behandlung | 17 |
| 2.2 | Patientendaten | 19 |
| 2.3 | Quantitative Koronarangiographie (QCA) | 20 |
| 2.4 | Studiendesign und Endpunkte | 21 |
| 2.5 | Statistische Auswertung | 22 |
| 3 | Ergebnisse | 23 |
| 3.1 | Patientencharakteristika | 23 |
| 3.2 | Läsionscharakteristika | 25 |
| 3.3 | Prozedurale Charakteristik | 26 |
| 3.4 | Veränderungen wichtiger Kennzahlen mit zunehmender Erfahrung | 26 |
| 3.5 | Follow up Untersuchungen | 28 |
| 3.5.1 | Angiographisches Follow Up | 28 |
| 3.5.2 | Klinisches Follow Up | 29 |
| 3.6 | Prädiktoren unerwünschter kardialer Ereignisse | 31 |
| 3.7 | Komplikationen | 31 |
| 4 | Diskussion | 33 |
| 4.1 | Zusammenfassung | 33 |
| 4.2 | Patientenanzahl | 33 |
| 4.3 | Erfolgsrate | 34 |
| 4.4 | Erfahrungsabhängige Veränderung | 35 |
| 4.5 | Follow Up | 36 |
| 4.5.1 | Klinik | 37 |
| 4.5.2 | MACE | 38 |
| 4.6 | Prädiktoren unerwünschter kardialer Ereignisse | 41 |
| 4.7 | Schlussfolgerung | 42 |
| 4.8 | Limitation | 43 |
| 5 | Zusammenfassung | 44 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 46 |
| 7 | Tabellenverzeichnis | 50 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis | 51 |

| | | |
|-----------|------------------------------------|-----------|
| 9 | Abkürzungsverzeichnis | 52 |
| 10 | Danksagung | 53 |

1 Einleitung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Sie führt zu einem Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf und dem Sauerstoffangebot der Kardiomyozyten.

Klinisch kann man die ischämischen Herzkrankheiten in akute und chronische Verlaufsformen unterteilen, wobei man unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ die instabile Angina pectoris, den Herzinfarkt und den plötzlichen Herztod subsumiert.

1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung (KHK)

Die chronische KHK und der akute Myokardinfarkt sind mit >355.000 Todesfällen/ Jahr die zwei häufigsten Todesursachen in Deutschland. Im Jahr 2015 starben in Deutschland laut amtlicher Todesursachenstatistik insgesamt 18,7% aller Frauen und 24,6% aller Männer an einer KHK. Die zweithäufigste Todesursache stellt der akute Myokardinfarkt dar. 10,8% der Frauen und 17,6% der Männer erlitten einen Herzinfarkt und verstarben daran (Statistisches Bundesamt, 2017).

Die Lebenszeitprävalenz der KHK liegt in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren bei insgesamt 9,3%. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu. Frauen weisen mit 6,4% eine deutlich niedrigere Prävalenz auf als Männer mit 12,3% (Gößwald et al., 2013). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die bundesweite Gesundheitsbefragung des Robert-Koch-Institutes (GEDA), wonach 7% aller Frauen und 10% aller Männer angeben, dass bei ihnen eine KHK diagnostiziert worden sei (Hoebel et al., 2012). Vergleicht man die erhobenen Daten für Mortalität und Morbidität der vergangenen 30 Jahre miteinander, ist ein Rückgang der KHK in Deutschland und den Vereinigten Staaten zu verzeichnen. Bei älteren Jahrgängen (60 – 74 Jahre) zeigt sich eine abnehmende Sterblichkeit, jedoch lässt sich bei Patienten unter 60 Jahren ein Anstieg verzeichnen. Diese Ergebnisse korrelieren mit der zunehmenden Inzidenz von Herzinfarkten bei jungen Patienten. Mitverantwortlich für diese Tendenz ist das gehäufte Auftreten von Risikoprofilen, welche durch Fehlernährung und westlichen Lebensstil (u.a. Bewegungsmangel) begünstigt werden. Eine Studie zur Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren (RF) bei Patienten zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr hat ergeben, dass 37% mindestens einen und 18% mind. zwei RF

aufweisen (Kuklina et al., 2010). Die Ergebnisse sind alarmierend und unterstreichen die Dringlichkeit einer frühen Prävention.

Tabelle 1: Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der NHANES Studie (Kuklina et al., 2010)

| Risikofaktoren (RF) | Anteil in % |
|----------------------------|--------------------|
| Bluthochdruck | 11 |
| Rauchen | 24 |
| Familienanamnese | 16 |
| Übergewicht | 28 |
| ≥ 2 RF | 18 |
| ≥ 1 RF | 37 |
| 0 RF | 40 |

1.2 Pathogenese der KHK

Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose sind der chronische Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und Dyslipidämie (Hypercholesterinämie, hohe Triglyzeride, hohes LDL, niedriges HDL). Treten diese Risikofaktoren in Kombination auf, spricht man auch von einem metabolischen Syndrom. Als weitere Einflussfaktoren der krankheitstypischen Gefäßveränderungen gelten außerdem der sozioökonomische Status, psychosoziale Faktoren und die genetische Disposition.

Die Manifestationsformen der KHK sind sehr variabel. Körperliche Belastung und Kälteexposition werden als die häufigsten Auslöser angesehen. Das Leitsymptom ist ein anfallsartiger, retrosternal auftretender Schmerz (lat. Angina pectoris) oder ein Druckgefühl. Häufig wird von einer Ausstrahlung des Schmerzes in den linken Arm, Hals, Unterkiefer, Oberbauch oder Rücken berichtet. Weitere Symptome sind Unruhe, Angst und vegetative Begleiterscheinungen.

Die Entstehung der Arteriosklerose ist bislang nicht vollständig geklärt. Es werden unterschiedliche Mechanismen postuliert, wobei die gängigste Lehrmeinung die Arteriosklerose als eine Erkrankung der Intima ansieht. Früher ging man davon aus, dass es sich um eine reine Fettspeicherkrankheit der Gefäßwände handele. Inzwischen ist erwiesen, dass Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle bei der Bildung von Plaques spielen (Libby et al., 2002). Chronische Belastung der Endothelzellen durch die oben bereits genannten Risikofaktoren begünstigen die Entstehung von oxidativem Stress innerhalb der Zelle. Die geschädigte Zelle verändert ihre Adhäsions- und Permeabilitätseigenschaften. Vaskuläre und intrazelluläre Adhäsionsmoleküle (VCAM, ICAM) werden vermehrt exprimiert und binden sich an die im Blut zirkulierenden Leukozyten. Außerdem kommt es durch die Oberflächenveränderung der Zelle zur Verminderung der Produktion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) und somit zu einer eingeschränkten NO-Synthese. Durch die NO-Reduktion ist die Hemmung der VCAM-Expression eingeschränkt, wodurch das Einwandern der Low-Density-Lipoprotein-Moleküle und Entzündungszellen begünstigt wird. Die endotheliale Dysfunktion ermöglicht, dass die glatten Muskelzellen Proteoglykane bilden und ihrerseits die Diathese fördern.

Der Entzündungsprozess setzt sich subendothelial fort. LDL wird durch freie Radikale oxidiert und anschließend durch Makrophagen phagozytiert. Durch sogenannte „Scavenger-Rezeptoren“ an der Oberfläche der Makrophagen, deren Expression durch M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) gefördert wird, wird die Phagozytose der Lipoproteine beschleunigt. Es entstehen Ansammlungen von cholesterinspeichernden Schaumzellen (engl. foam cells), die makroskopisch als gelbliche Ablagerung imponieren (fatty streaks).

Vermehrte Kollagenbildung und die Proliferation der glatten Muskelzellen führen zur Bildung stabiler Plaques. Diese zeichnen sich durch eine fibrinöse, aus Immunzellen bestehende Kappe aus und führen zu einer Stenosierung des betroffenen Gefäßabschnittes.

Durch Matrixmetalloproteasen und andere proteolytische Enzyme kann es im Laufe der Zeit zum Abbau der schützenden fibrotischen Kappe kommen. Rupturiert diese,

gelangt thrombogener Plaqueinhalt in das Gefäßlumen und kann dort zu einem akuten Verschluss des Gefäßes führen (Myokardinfarkt) (Dollery et al., 2006).

Jenseits der gängigen Lehrmeinung gibt es eine weitere Theorie, die von einem anderen Pathomechanismus der Entstehung der Arteriosklerose ausgeht. Dieser zufolge seien zunächst die Vasa vasorum (VV), welche die äußeren Gefäßschichten mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, betroffen. Es handle sich somit bei der Arteriosklerose primär um eine Mikroangiopathie und nicht um eine Makroangiopathie. Die mittleren und großen Blutgefäße würden erst pathologische Veränderungen zeigen, nachdem die gefäßwandversorgenden Blutgefäße erkrankten. Die Autoren sprechen von einer sogenannten „Outside-In“ Progression, bei der zu Beginn die Adventitia und sekundär die Intima betroffen seien. Die zentrale Rolle der Vasa vasorum in der Pathogenese der KHK wird durch eine bestimmte Form von Befallsmuster unterstützt. Dort, wo Gefäße wenige bis keine VV aufweisen, wie zum Beispiel in den Arteriae mammae internae oder intramuskulär verlaufenden Gefäßen, finden sich in vitro in den seltensten Fällen arteriosklerotische Plaques. An Orten mit hoher hämodynamischer Belastung und folglich breitem Diameter der Wandschichten, ist die Dichte der VV am größten. Sind diese unterbrochen, kalzifiziert oder entzündlich verändert, kommt es zu einer Gefäßwandischämie, die die Ausbildung fokaler Kalzifikationen oder aneurysmatischer Strukturveränderungen induziert (Haverich, 2017). Bislang hat diese Hypothese jedoch keinen Einzug in die Leitlinien erhalten und ist zurzeit Gegenstand der Forschung.

1.3 Diagnostik der KHK

1.3.1 Nichtinvasiv

Da die körperliche Untersuchung meist unauffällige Befunde liefert und in einigen Fällen nur hinweisgebend auf arteriosklerotische Veränderung ist (fehlende Fußpulse, Strömungsgeräusche bei Auskultation), spielt die apparative Diagnostik für die Erkennung der KHK und die Wahl der optimalen Therapieoptionen eine zentrale Rolle. Zudem ist die Erfassung der Risikofaktoren von großer Bedeutung, um entsprechende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

1.3.1.1 Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG dient dem Nachweis belastungsinduzierter Myokardischämien. Für die Durchführung wird meistens das Fahrrad-Ergometer genutzt, wobei kontinuierlich ein 12-Kanal-EKG abgeleitet wird und der Blutdruck sowie die Herzfrequenz gemessen werden. Im Normalfall wird der Patient bis an seine maximale, altersgebundene Herzfrequenz belastet. Diese errechnet sich aus der Formel „220 - Alter des Patienten“. Treten vorzeitig klinische Symptome, wie z.B. Angina Pectoris-Beschwerden, Dyspnoe, starke Blutdruckschwankungen oder echokardiographisch ischämiebedingte Veränderungen auf, muss die Untersuchung sofort beendet werden.

Da die Sensibilität und Spezifität des Belastungs-EKGs eine große Spannweite aufweisen, ist die diagnostische Aussagekraft, verglichen mit bildgebenden Verfahren, geringer (Gianrossi, 1989). Vorteilhaft sind jedoch die kostengünstige und einfache Durchführung sowie der Verzicht auf ionisierende Strahlung und Kontrastmittelgabe.

1.3.1.2 Stress-Echokardiographie

Bei der Stress-Echokardiographie handelt sich um einen bildgebenden Stresstest des Myokards. Dieser wird dynamisch, durch physiologische Belastung, oder medikamentös, durch die Gabe von kurzwirksamen Medikamenten (Dobutamin), durchgeführt. Mit Hilfe des Herzultraschalls können durch belastungsabhängige Minderperfusion regionale Wandbewegungsstörungen ausgelöst und dargestellt werden. Das Verfahren liefert somit präzisere Informationen, als die herkömmliche Echokardiographie, welche bei KHK-Patienten oftmals unauffällig ist.

1.3.1.3 Myokardszintigraphie/ FDG-PET

Die Myokardszintigraphie dient der Detektion von belastungsabhängigen Perfusionsstörungen und wird als Primärdiagnostik empfohlen. Die Sensitivität dieser Bildgebung liegt bei 85-90% (Reyes & Underwood, 2006). Durch die Gabe von metastabilem Technetium 99 lassen sich irreversible Schäden (Infarktfolgen) und reversible Schäden (Myokardischämie) voneinander abgrenzen. Weist ein Areal ein Perfusionsdefizit auf, wird anschließend an die Szintigraphie ein FDG-PET

durchgeführt, um die Stoffwechselaktivität der Kardiomyozyten zu evaluieren. Handelt es sich um noch vitales Gewebe, bezeichnet man dieses auch als Winterschlafmyokard (engl. hibernating myocardium). Diese Areale können sich durch eine Rekanalisation des betroffenen Gefäßes wieder vollständig erholen.

1.3.1.4 Kardio-MRT/ Stress-MRT

Das Kardio-MRT stellt eine gute Alternative zur Stressechokardiographie dar, insbesondere unter ungünstigen Bedingungen. Hier wären unter anderem ein schlechtes Schallfenster sowie die fehlende Expertise des Untersuchers zu nennen. Normalerweise werden Aufnahmen vor, während und nach Belastung gemacht, daher auch die Bezeichnung Stress-MRT (engl. cardiac magnetic resonance stress test). Die körperliche Belastung erfolgt entweder physikalisch oder intravenös mit der Gabe von Dipyridamol oder Adenosin, wodurch Perfusionsstörungen und Wandbewegungsstörungen sichtbar gemacht werden können (Pohost & Biederman, 1999).

1.3.1.5 MR-Angiographie

Durch die Magnet-Resonanz Angiographie ist eine nicht-invasive, strahlenfreie Bildgebung der Koronarien möglich. Zusätzlich liefert sie ausführliche Informationen über die Anatomie der Gefäße und die Herzfunktion. Eine Kontrastmittelgabe ist durch die Erstellung von speziellen Sequenzen (Time-of-flight-/ Phasenkontrast-MR) nicht zwingend erforderlich und somit vorteilhaft bei Patienten mit Kontrastmittel-Allergie. Allerdings ist die Aussagekraft der MR-Angiographie bezüglich der Äste der Koronararterien, aufgrund der geringen Gefäßgröße und der ständigen Bewegung des Herzens limitiert, weshalb die perkutane Koronarintervention diagnostisch überlegen ist (Chiribiri et al. 2013).

1.3.1.6 CT-Angiographie

Alternativ ist auch eine Beurteilung der Koronarstenosen mittels Röntgenstrahlung möglich. Von Vorteil sind die kurze Dauer der Bildgebung und die Möglichkeit der

Differenzierung in verkalkte und nicht-verkalkte Plaques. Jedoch werden die Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet.

1.3.2 Invasiv

Da sich die Herzkatheteruntersuchung nicht nur für den Ausschluss bzw. den Nachweis einer chronischen KHK eignet, sondern gleichzeitig ein wichtiger Bestandteil der Therapie, insbesondere beim akuten Koronarsyndrom, ist, wird in diesem Abschnitt nur auf die Indikation und Durchführung eingegangen. Die therapeutischen Konsequenzen, die technischen Schwierigkeiten und die spezielle perkutane Koronarintervention chronisch verschlossener Gefäße (CTO-PCI) werden im Kapitel „Therapie“ abgehandelt.

1.3.2.1 Koronarangiographie

Goldstandart der Diagnostik einer chronischen KHK ist die Koronarangiographie. Indiziert ist die Untersuchung bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik, wenn sich aus ihr therapeutische Konsequenzen ergeben, beispielsweise, wenn eine Bypass-Operation in Betracht gezogen wird oder Patienten trotz leitliniengerechter, medikamentöser Therapie symptomatisch sind und einer mechanischen Revaskularisation zustimmen (Fihn et al., 2014).

Invasive Koronarangiographien können im stationären Rahmen oder ambulant durchgeführt werden.

Durch einen arteriellen Zugang über die A. radialis, nach unauffälligem Allen-Test, oder über die A. femoralis in der Leiste, wird in Seldinger-Technik ein Katheter bis zum Herzen vorgeschoben. Aufgrund der speziellen Form dieser Katheter können im Bereich der Sinus valsalvae die Ostien der linken und rechten Herzkranzarterie sondiert werden. Mittels Kontrastmittelgabe und gleichzeitiger Röntgenaufnahmen werden die Verkalkungen sichtbar gemacht. Abhängig vom Ausmaß der Stenosierung können ggf. eine Ballondilatation bzw. eine Stent-Implantation durchgeführt werden.

1.4 Koronarstenosen

Die Einengung des Lumens der Koronararterien führt zu einer Reduktion der Perfusion der betroffenen Kardiomyozyten. Insbesondere bei herzfrequenzsteigernden Tätigkeiten vergrößert sich das Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf und dem Sauerstoffangebot, da die Koronararterien nur während der Diastole perfundiert werden und diese bei einer Steigerung der Herzfrequenz verkürzt ist. Folglich führt eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs bei stenosierten Gefäßen zur Erschöpfung der Koronarreserve. Unter der Koronarreserve versteht man die Differenz zwischen der Koronardurchblutung in Ruhe und der maximal möglichen Koronardurchblutung. Klinisch manifestiert sich die unzureichende Steigerung der Perfusion als stabile Angina pectoris.

Unterschieden wird in 1-,2- und 3-Gefäßerkrankungen, je nachdem wie viele Koronararterien betroffen sind. Stenosen der Herzkranzgefäße gelten als signifikant, sobald sie den Blutfluss unter physiologischen Umständen beeinflussen. In der Literatur wird von einer relevanten Einengung ab >50% des Durchmessers gesprochen. Eine gängige Einteilung erfolgt mit Hilfe der Klassifikation der American Heart Association (AHA). Anhand von Verschlusslänge und Morphologie der Stenose wird die Wahrscheinlichkeit für den Erfolg eines interventionellen Eingriffes evaluiert. Es werden Niedrig- (Typ A) und Hoch- (Typ B und C) Risikoprofile voneinander unterschieden. Typ A Stenosen sind kurzstreckig (<10 mm), konzentrisch und glatt begrenzt. Es liegen keine oder nur geringe Kalzifikationen vor. Bei Typ B Stenosen handelt es sich um längerstreckige (10-20 mm), exzentrische, im Bereich eines Ostiums, Seitenastes oder einer Bifurkation gelegene Verschlüsse. Das stenosierte Segment ist mittelgradig anguliert (>45°, <90°), es liegen mäßige bis ausgeprägte Verkalkungen vor. Deutlichere pathologische Veränderungen weisen Typ C Stenosen auf. Sie sind komplex, langstreckig (>20mm) und extrem anguliert (>90°) (Ryan et al., 1993).

1.5 Chronischer Totalverschluss

Für die Definition von chronischen Totalverschlüssen (engl. chronic total occlusion, CTO) spielen der Stenosegrad, der antegrade Fluss (koronarangiographisch) und das

Alter der Läsion eine Rolle. Von einem „echten“ chronischen Totalverschluss spricht man, wenn durch eine ausgeprägte Verengung des Gefäßes, aufgrund von arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwände, ein kompletter Verschluss des Gefäßes resultiert (thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Grad 0). Bei „funktionellen“ Verschlüssen zeigt sich koronarangiographisch noch eine minimale Kontrastmittelaufnahme in der Läsion (TIMI Grad 1). Im Allgemeinen werden CTO's, welche > 3 Monate bestehen, als chronisch bezeichnet (Stone, 2005).

Die chronischen Totalverschlüsse haben eine komplexe Morphologie. Dem proximalen und distalen Ende sitzen fibröse Kappen auf, wobei die Ausprägung proximal meist etwas ausgeprägter ist. Diese Kalzifikationen können während einer Koronarintervention die Drahtpassage erheblich erschweren. Der Kern der Stenose setzt sich aus nekrotisch-entzündlichen Läsionen und sehr harten, kalzifizierten Arealen zusammen. Innerhalb einer Stenose können Mikrokanäle entstehen, welche eine intraluminalen Drahtpassage erleichtern. Häufig kommt es zur Ausbildung von Kollateralen, welche vom proximalen bis zum distalen Ende der Stenose reichen und die Versorgung des Myokards hinter dem Verschluss übernehmen. Da diese die Perfusion jedoch oftmals nicht suffizient ersetzen können, präsentieren sich die CTO's klinisch durch AP-Beschwerden oder Myokardischämien (Shah, 2011). Um die Effektivität der kollateralen Blutversorgung zu beurteilen, erfolgte im Jahre 2006 die Erhebung einer klinischen prospektiven Analyse (Werner et al., 2006). Während einer CTO-PCI wurde der Koronarverschluss zunächst mit einem koronaren Führungsdraht passiert. Danach wurde über den einliegenden Koronardraht ein Mikrokatheter in ein Gefäßsegment distal des Gefäßverschlusses eingebracht. Dieses Vorgehen ermöglichte die Platzierung eines Druckdrahtes, bei noch verschlossenem Gefäß. In den darauffolgenden Messungen konnte festgestellt werden, dass unter maximaler Hyperämie der Perfusionsdruck in den distal des Gefäßverschlusses liegenden Segmenten, abfällt. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei einem chronischen Koronarverschluss Kollateralen eine Hypoxie unter Belastung nicht verhindern können. Folglich ist eine Rekanalisation chronisch verschlossener Koronararterien eine indizierte Therapieoption.

Die genaue Prävalenz der CTO lässt sich in der allgemeinen Bevölkerung nur schwer abschätzen, jedoch haben Studien ergeben, dass ca. 29% der KHK-Patienten CTO's

aufweisen. Häufiger treten sie bei Mehrgefäß-Pathologien und in der rechten Herzkranzarterie (engl. RCA) auf (Fefer et al., 2012).

1.6 Therapiekonzept

1.6.1 Risikomanagement

Die Primär- und Sekundärprävention basieren auf einer risikoadaptierten Lebensstilveränderung und einer medikamentösen Therapie. Bei konsequenter Durchführung, die eine ausgiebige Beratung und Schulung des behandelnden Arztes voraussetzt, kann die Prognose erkrankter KHK-Patienten deutlich verbessert werden (Haskell et al., 1994).

Bei den nicht-medikamentösen Ansätzen ist der vollständige Verzicht auf Tabakkonsum die wichtigste therapeutische Maßnahme. Des Weiteren sollten eine Gewichtsreduktion auf einen BMI $<25\text{kg/m}^2$, ein moderates körperliches Ausdauertraining und eine Ernährungsumstellung auf mediterrane Kost angestrebt werden. Beim Vorliegen von Begleiterkrankungen, wie z.B. einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus und/ oder einer Dyslipidämie müssen altersadaptierte Zielwerte angestrebt werden. Um eine Erhöhung der Inzidenz und Mortalität der KHK durch die arterielle Hypertonie zu vermeiden, liegen die optimalen Blutdruckwerte bei $<140/90$ mmHg. Patienten mit zusätzlichen Begleiterkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Herz- und/ oder Niereninsuffizienz, profitieren von einer strikteren Blutdruckeinstellung mit Werten von $120/80$ mmHg (Emdin et al., 2015). Zur Primärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus sollten HbA1c-Werte zwischen 6,5 – 7% angestrebt werden, um Folgeerkrankungen zu vermeiden (Qaseem et al., 2007).

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist zum einen die Reduktion der Sterblichkeit, zum anderen die Symptomlinderung bei pektanginösen Beschwerden. Die prognoseverbessernden Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) reduzieren die Wahrscheinlichkeit thrombotischer Ereignisse, indem durch die Hemmung wandständiger Rezeptoren, die Plättchenaktivierung verhindert wird. Die tägliche

Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) reduziert das Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen und somit die Gesamtmortalität um circa ein Drittel (Collins et al., 1994). Besteht eine Unverträglichkeit gegenüber ASS, sollte alternativ Clopidogrel eingenommen werden. Um das Auftreten bzw. Fortschreiten der Arteriosklerose zu verhindern, sollten Patienten mit diagnostizierter KHK (mit oder ohne erhöhte Cholesterinwerte) Lipidsenker einnehmen. Eine zentrale Rolle spielen die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. Statine hemmen das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des Cholesterinstoffwechsels, wodurch es zur Senkung des im Blut zirkulierenden LDLs kommt. Für Risikopatienten mit chronischer KHK werden LDL Zielwerte von <100 mg/dl empfohlen, wobei für Hochrisikopatienten eine strikere Senkung auf Werte <70 mg/dl angestrebt werden sollte (Baigent et al., 2010). Alle anderen Lipidsenker sind Mittel der zweiten Wahl, können aber, bei ausbleibendem Erfolg der alleinigen Statintherapie, teilweise mit dieser kombiniert werden. Zusätzlich wird die Einnahme von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Blockern empfohlen, insbesondere bei Patientin mit KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion sowie bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypertonie. Zu den First-line Medikamenten zählen ACE-Hemmer und AT1-Blocker, die durch die Hemmung des Steroidhormons Aldosteron zur Vasodilatation und Verminderung der Natrium-/ Wasserrückresorption führen und folglich die Nachlast senken. Der arterielle Blutdruck und die Sterblichkeit werden ebenfalls nachweislich gesenkt (Lonn et al., 1994). Durch die Einflussnahme auf das Verhältnis zwischen O₂-Angebot und O₂-Bedarf besitzen die β -Blocker einen besonderen Stellenwert in der Therapie. Sie gehören zu den Sympatholytika, wirken hemmend auf die katecholaminaffinen Rezeptoren am Herzen (β_1) und setzen so die Kontraktilität, die Herzfrequenz und die Überleitungsgeschwindigkeit herab. Über die renale Wirkung (β_1) wirken sie zusätzlich blutdrucksenkend. Indiziert sind β -Blocker bei KHK Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion, bei Zustand nach Myokardinfarkt und bekannter arterieller Hypertonie. Sie reduzieren nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Dahlöf et al., 1991). Außerdem werden sie bei AP-Beschwerden auf Grund ihrer antianginösen Wirkung verabreicht. Andere Antianginosa wie Nitrate, Ivabradin und Calcium-Antagonisten haben keinen Einfluss auf die Prognose erkrankter Patienten und dienen ausschließlich der Reduktion von Beschwerden.

1.6.3 Revaskularisation

Mittels Algorithmen und Entscheidungshilfen (decision aids), welche behandelnde Ärzte den deutschen Versorgungsleitlinien zur chronischen KHK entnehmen können, soll die Entscheidungsfindung und das daraus resultierende therapeutische Vorgehen vereinfacht und standardisiert werden. Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten, die diagnostischen Befunde und die Morphologie der Koronarien sind ausschlaggebende Kriterien. Wird auf Grund der Befundkonstellation eine Revaskularisation einer oder mehrerer Koronarstenose(-n) angestrebt, kann dies operativ mittels Bypassoperation oder interventionell durch eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (engl. percutaneous coronary intervention, kurz PCI) erfolgen. Prinzip der Bypass-Operation ist die Anlage von Umgehungskreisläufen mittels autologer Gefäße. Einerseits besteht die Möglichkeit eines arteriellen Bypasses (engl. coronary artery bypass graft, (CABG)) unter Verwendung der Aa. mammae internae oder der A. radialis. Andererseits können periphere Venen, meistens die V. saphena magna, als Bypass dienen (aortokoronarer Venenbypass (engl. ACVB)). Diese Eingriffe werden unter Vollnarkose, mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine, durchgeführt. Bei der PTCA handelt es sich um ein interventionelles, weniger invasives Verfahren, das im Herzkatheterlabor in örtlicher Betäubung durchgeführt werden kann. Nach Darstellung der Koronarien kann die Aufdehnung eines erkrankten Gefäßabschnitts (sog. Ballondilatation) durchgeführt werden. Die alleinige Ballondilatation hat sich aufgrund periinterventioneller Komplikation, wie hohen Restenoserraten und perakuten Gefäßverschlüssen nach Dissektion, nicht durchgesetzt (Sigwart et al., 1988). Aus diesem Grund werden aktuell bei vielen Patienten nach erfolgreicher Vordilatation Stents eingesetzt. Die Stents sind in der Regel mit einer medikamentösen Beschichtung versehen, die eine Intimaproliferation und damit Restenosierung verhindern soll. Nach einer solchen Stentimplantation ist bis zur Reendothelialisierung eine duale Plättchenhemmung notwendig.

1.6.3.1 Rekanalisation von CTO´s

Die Rekanalisation chronisch verschlossener Herzkranzgefäße (CTO´s) gehört zu den Innovationen der interventionellen Kardiologie. Durch die Komplexität der CTO-PCI´s,

die zu hohen periprozeduralen Komplikationsraten führt und teils unzureichende Erfolgsquoten aufweist, ist sie eine der größten Herausforderungen auf diesem Gebiet. Das Vorhandensein eines CTO bei Patienten mit stabiler KHK beeinflusst die Wahl der Therapieoptionen maßgeblich. CTO-Patienten werden oftmals rein konservativ behandelt oder müssen sich einem operativen Verfahren unterziehen. Interventionell werden nur die wenigsten Patienten behandelt. Die CTO gilt somit als stärkster Prädiktor gegen die PCI (Christofferson et al., 2005).

Jedoch konnte in wissenschaftlichen Arbeiten der Nachweis erbracht werden, dass Patienten von einer Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßabschnittes profitieren. Nach erfolgreicher Prozedur kam es zu einer Symptomlinderung (Abnahme der AP-Symptomatik, erhöhte Lebensqualität), einer verbesserten LV-Funktion und einer Verringerung von Myokardischämien (Olivari et al., 2003).

Grundlage für eine korrekte Durchführung ist eine gute Organisation. Es bedarf einer optimalen Versorgung des Patienten inklusive Vorbereitung, Überwachung während des Eingriffes und Nachsorge. Unabdingbar für den Operateur sind ein geschultes Team sowie die passende Ausstattung und Technik. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer antegraden oder retrograden Rekanalisation, wobei Letztere auf Grund der Schwierigkeit der Prozedur seltener durchgeführt wird. Das Prinzip der retrograden Rekanalisation beruht darauf, dass über kontralaterale Kollateralen ein Zugang zu den distal des Gefäßverschlusses gelegenen Gefäßsegmenten geschaffen wird. Dadurch kann der Verschluss wahlweise auch retrograd überwunden werden. Die retrograde Rekanalisationstechnik wird häufiger bei ausgeprägten Befunden oder nach erfolglosem antegraden Versuch angewendet. Oftmals handelt es sich um langstreckige Verschlüsse (>20mm), mit ausgedehnter Kalzifizierung ohne Mikrokanäle. Die Morphologie der Stenose ist ausschlaggebend für die Wahl des Verfahrens.

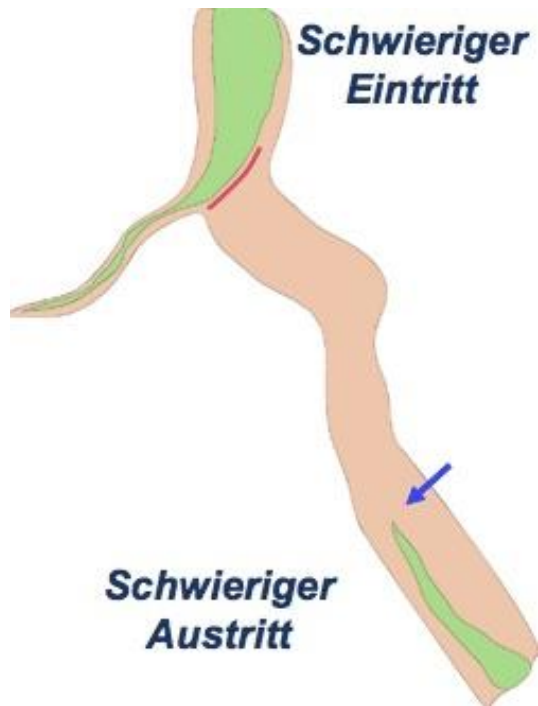


Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung eines stumpfen und konischen Endes

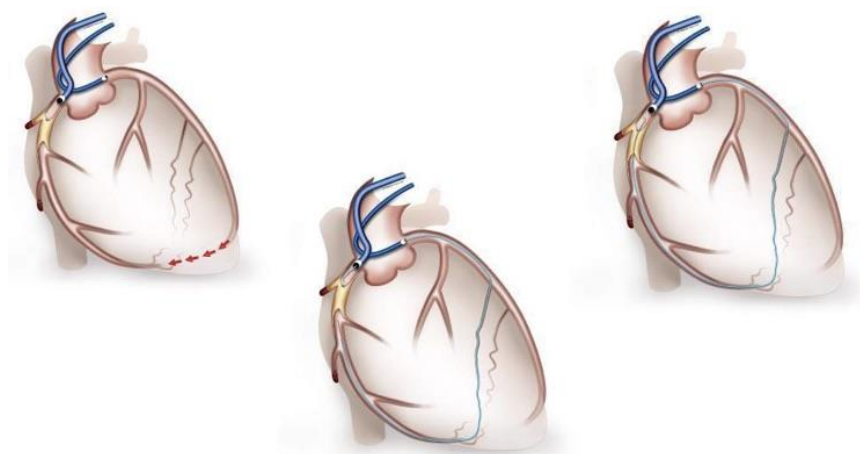


Abbildung 2: Prinzip der retrograden Rekanalisation

Anhand des Japan-CTO Scores (Abk. J-CTO) kann die CTO-PCI in vier Schwierigkeitsgrade (leicht, mittel, schwer, sehr schwer) eingeteilt werden. Es werden fünf Faktoren berücksichtigt, die jeweils mit „0“ oder „1“ Punkt zu bewerten sind. Dazu zählen die Beschaffenheit des Stumpfes (stumpf/ konisch), das Vorliegen von Kalzifikationen unabhängig von ihrer Ausprägung sowie das Vorhandensein von Gefäßwindungen (\neq 45° Grad) und die Verschlusslänge (\neq 20mm). Zusätzlich ist für die Erhebung des Scores relevant, ob es sich um den ersten oder zweiten Interventionsversuch am okkludierten Segment handelt. Je höher der Score, desto schwieriger die Intervention und desto häufiger wird die Rekanalisierung mittels retrograder Technik angegangen (Christopoulos et al., 2015).



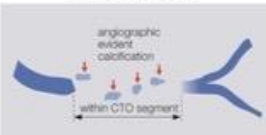
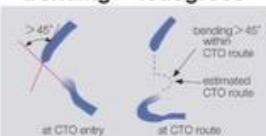
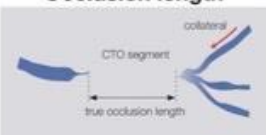
| J-CTO SCORE SHEET | | Version 1.0 |
|---|--|---|
| Variables and definitions | | |
| Tapered  | Blunt  | Entry shape <input type="checkbox"/> Tapered (0) <input type="checkbox"/> Blunt (1) |
| | | point |
| Calcification  | | |
| Regardless of severity, 1 point is assigned if any evident calcification is detected within the CTO segment. | | Calcification <input type="checkbox"/> Absence (0) <input type="checkbox"/> Presence (1) |
| | | point |
| Bending > 45degrees  | | |
| One point is assigned if bending > 45 degrees is detected within the CTO segment. Any tortuosity separated from the CTO segment is excluded from this assessment. | | Bending > 45° <input type="checkbox"/> Absence (0) <input type="checkbox"/> Presence (1) |
| | | point |
| Occlusion length  | | |
| Using good collateral images, try to measure "true" distance of occlusion, which tends to be shorter than the first impression. | | Occl.Length <input type="checkbox"/> < 20mm (0) <input type="checkbox"/> ≥ 20mm (1) |
| | | point |
| Re-try lesion Is this Re-try (2 nd attempt) lesion ? (previously attempted but failed) | | |
| | | Re-try lesion <input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> Yes (1) |
| | | point |
| Category of difficulty (total point) <input type="checkbox"/> easy (0) <input type="checkbox"/> Intermediate (1) <input type="checkbox"/> difficult (2) <input type="checkbox"/> very difficult (≥3) | | Total <div style="background-color: #cccccc; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> points |

Abbildung 3: J-CTO Score (Morino et al., 2011)

1.7 Fragestellung

Da bislang nur wenige Follow up Daten zur Rekanalisation chronisch verschlossener Koronarien vorliegen, ist das Ziel dieser Arbeit eine systematische Aufarbeitung des klinischen und angiographischen Langzeitverlaufs der rekanalisierten Patienten zu erstellen. Insbesondere soll untersucht werden, welche Auswirkungen die Wiedereröffnung von CTO´s auf die Mortalität und Morbidität hat. Langfristig soll diese Studie dazu dienen, die CTO-PCI als eine gleichwertige Therapiemaßnahme zu etablieren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und -behandlung

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten mit chronischen Koronarverschlüssen eingeschlossen, welche im Zeitraum vom Januar 2012 bis Dezember 2015 eine CTO-PCI in unserem Herzzentrum erhielten. Nach vorheriger Indikationsstellung durch einen Facharzt der Kardiologie gemäß gängiger Leitlinien erfolgten die Eingriffe überwiegend von einem auf diese Prozeduren spezialisierten Arzt. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer CTO, welche als ein chronischer Koronarverschluss über drei Monate und einem TIMI Fluss von „0“ definiert wurde.

Das mutmaßliche Alter der CTO wurde über den zeitlichen Abstand zu einem vorhergegangenen akuten Koronarsyndrom festgelegt. Bei Patienten ohne Nachweis eines akuten Koronarsyndroms wurde versucht, die vermeintliche Verschlussdauer über frühere Koronarangiographien bzw. das Auftreten von Symptomen zu definieren. Darüber hinaus wurde ein Koronarverschluss als chronisch angesehen, wenn die Füllung des Gefäßes überwiegend retrograd über Kollateralkreisläufe erfolgte. Die Indikationsstellung zur Rekanalisation wurde gestellt, nachdem durch Echokardiographie, Kardio-MRT oder EKG (fehlende Q-Zacken) vitales Gewebe im Versorgungsgebiet der verschlossenen Herzkranzarterie nachgewiesen werden konnte. Anatomische Ausschlusskriterien gab es nicht, so dass auch Patienten mit fehlendem Gefäßstumpf, Brückenkollateralen, langstreckigen Verschlüssen oder torquierten Gefäßverläufen in die Untersuchung mit aufgenommen wurden. Der größte Teil der Rekanalisationen wurde durch einen spezialisierten Kardiologen durchgeführt. Dabei wurde, wann immer möglich, ein zweifacher Gefäßzugang zur simultanen Kontrastmittelapplikation in die rechte und linke Herzkranzarterie gewählt. Für alle Prozeduren war ein ante- bzw. retrograder Ansatz möglich. Begonnen wurde immer mit einem antegraden Ansatz. Zur Anwendung kamen dabei spezielle hydrophil beschichtete koronare Führungsdrähte mit unterschiedlichem Härtegrad. Außerdem wurden weitere speziell für die Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse entwickelte Gerätschaften, wie Mikrokatheter oder Führungskatheterverlängerungen, verwendet. Nur wenn antegrade Techniken nicht zum Erfolg führten, wurde auf ein retrogrades Vorgehen umgeschwenkt. Die sogenannten Dissektions-/ Reentry-Techniken kamen aufgrund ihrer potentiell ausgeprägten Gefäßwandschädigungen

nur in Ausnahmefällen zur Anwendung. Insgesamt wurden die eingeschlossenen Patienten nach erfolgreicher Rekanalisation mit einem von vier verschiedenen Stents versorgt: Xience V (Abbott Vascular), Biomatrix Neoflex (Cordis Corp.), Promus Element (Boston Scientific) oder Endeavor Resolute (Medtronic). Dabei wurden die gängigen Standards zur Stentimplantation mit ausreichender Expansion und minimalem Overlap berücksichtigt. Bei nahezu allen Patienten wurde die Prozedur mit einer Nachdilatation durch Hochdruck-Ballons (>16 atm) beendet. Alle Patienten erhielten vor der Prozedur ASS 100 mg/d. Nach erfolgreicher Prozedur wurden die Patienten im Herzkatheterlabor mit 600 mg Clopidogrel per os geloadet. Die duale Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel wurde für insgesamt 12 Monate empfohlen. Bei bereits bestehender Clopidogreltherapie wurde nach geglückter Rekanalisation nochmals mit 300 mg Clopidogrel nachgeladen. Wenn die Patienten im Vorfeld der CTO Prozedur im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms mit Ticagrelor oder Prasugrel behandelt worden waren, wurde die Therapie ohne erneutes Laden für weitere 12 Monate fortgesetzt. Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation erhielten nach Klinikstandard ASS 100 mg/d für einen Monat, Clopidogrel 75 mg/d für 12 Monate und die systemische Antikoagulation mit einem Medikament aus der Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen.

Prozeduraler Erfolg wurde definiert als die Wiedereröffnung eines verschlossenen Herzkranzgefäßes mit einer residuellen Einengung von weniger als 30% bei einem unbeeinträchtigten Blutfluss (TIMI III).

Bei allen Patienten wurde entsprechend des Klinikstandards 4 Stunden nach der Prozedur eine Laborkontrolle, u. a. zur Überprüfung des hsTNT-Wertes durchgeführt. Waren die Blutwerte auffällig, erfolgte eine erneute Überprüfung nach 24 Stunden. Die weiteren Blutkontrollen wurden nach Maßgabe des behandelnden Stationsteams durchgeführt. Alle Patienten erhielten nach einer CTO Prozedur in 6-monatigem Abstand einen Kontrolltermin. War die CTO-Prozedur erfolgreich, wurden die Patienten stationär zur Kontroll-Koronarangiographie einbestellt. Bei nicht-erfolgreicher Rekanalisation wurde die Kontrolle rein klinisch in der Ambulanz durchgeführt.

2.2 Patientendaten

Für die hier durchgeführten Untersuchungen wurden ausschließlich Parameter verwendet, die im Rahmen des oben beschriebenen Prozesses generiert wurden. Da ein rein retrospektives Vorgehen mit vollständiger Anonymisierung der Daten gewählt wurde, erfolgte keine Dokumentation von Parametern, die eine Rückführung auf den betroffenen Patienten hätte ermöglichen können. Stattdessen wurden die Daten direkt an der Quelle anonymisiert in die Datenbank übernommen. Wichtige Zeiträume bis zum Erreichen eines Endpunktes wurden direkt berechnet und in die Auswertedatei übernommen. Als Quellen dienten die verschiedenen im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Programme (ORBIS, Agfa Healthcare; CARDDAS, GE Healthcare und OS, Optimal Systems). Die Auswertedatei wurde im Excel Format erstellt. Alle erhobenen Daten werden mindestens zehn Jahre im Studienzentrum der Inneren Medizin III, UKSH, Campus Kiel elektronisch verwahrt. Dieses Vorgehen wurde mit der Ethikkommission des UKSH am Campus Kiel gemäß den Richtlinien zur Durchführung retrospektiver Studien abgestimmt und final genehmigt. An demographischen Parametern wurde neben dem Alter das Geschlecht, die Größe und das Gewicht vermerkt. Mit den Angaben von Körpergröße und -gewicht wurde nach der Formel $BMI = \text{kg/m}^2$ der Body-Mass-Index errechnet.

Das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum wurde den elektronisch gespeicherten Patientendaten entnommen. Auch die Ausprägung der klinischen Symptomatik wurden tabellarisch erfasst. Eine Graduierung der Angina pectoris erfolgte anhand der CCS-Klassifikation in vier Gruppen (engl. Canadian Cardiovascular Society). Diese wurde prä- und postprozedural erhoben, um eine klinische Besserung zu objektivieren.

Zusätzlich wurden Laborbefunden durchgesehen. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf den Verlaufsmessungen des hochsensitiven Troponin T's.

Interventionell gewonnene Daten wie der Gefäßstatus (1-,2-,3-Gefäß-KHK), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) und die genaue Lokalisation des chronischen Verschlusses (LAD, RCX, RCA, Bypass) wurden ebenfalls der Datensammlung hinzugefügt. Die Information über das okkludierte Segment wurden um Verschlusslänge, Morphologie des Stumpfes, das Vorhandensein von Angulation >45% und Kalzifikationen ergänzt. Die zuletzt genannten Daten erlaubten die

Berechnung des J-CTO Score. Außerdem wurde Erfolg- bzw. Misserfolg der Intervention und der Rekanalisationsweg (antegrad oder retrograd) erfasst. Kam es zu einer Stentimplantation, wurden Art, Anzahl und Länge (mm) vermerkt.

Zusätzlich zu den Läsionsparametern wurden technische Daten erhoben. Die Strahlenbelastung wurde anhand von der Durchleuchtungsdauer (Minuten) und des Flächen-Dosis-Produkts ($\text{Gy} \times \text{cm}^2$) ermittelt. Des Weiteren wurde die verwendete Menge an Kontrastmittel vermerkt.

2.3 Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Bei allen Patienten, die sich einer CTO-Prozedur unterzogen, erfolgte eine Vermessung der Verschlussstelle mittels quantitativer Koronaranalyse. Dafür wurde die integrierte QCA Funktion der XCelera Software von der Firma Philips verwendet. Als Grundlage der Vermessungen dienten die im DICOM Speicher der Inneren Medizin III des UKSH am Campus Kiel hinterlegten Bilderserien. Dabei wurde das nachfolgende Prozedere angewandt:

Zunächst erfolgte der Transfer der Bilderserie vom DICOM Speicher der Klinik in die Nachbearbeitungssoftware. Im nächsten Schritt wurde für die Bestimmung der absoluten Koronardimensionen eine Größenkalibrierung durchgeführt. Dafür wurde ein Führungskatheter aufgrund des bekannten Außendurchmessers als Referenzmaß verwendet. Nach erfolgreicher Kalibrierung erfolgte die Markierung des Gefäßes über das verschlossene Koronarsegment hinweg. Nach Setzen der Eckpunkte wurde von der Software eine grobe Gefäßmarkierung automatisch gezeichnet, die allerdings fast immer manuell optimiert werden musste. Durch dieses Vorgehen, konnte mittels der Nachbearbeitung der Referenzdurchmesser (RVD) des Gefäßes, der minimale Lumendurchmesser (MLD) vor und nach der Koronarintervention und die Verschlusslänge bestimmt werden. Für den Fall einer zur Verfügung stehenden Kontrollangiographie wurden die gleichen Messwerte erhoben. Aus der Differenz des Lumendurchmessers (MLD) nach erfolgter Rekanalisation des verschlossenen Herzkranzgefäßes (MLD_{akut}) und dem MLD im Verschlusssegment in der 6-Monatskontrolle ($\text{MLD}_{6\text{Mon}}$) wurde das sogenannte „Late Lumen Loss“ (LLL) in mm definiert.

$$\text{LLL (mm)} = \text{MLD}_{\text{akut}} \text{ (mm)} - \text{MLD}_{6\text{Mon}} \text{ (mm)}$$

Als alternatives Maß wurde auch die prozentuale Restenosierung des Gefäßdiameters ermittelt. Dafür wurde der MLD zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrolle vom RVD aus einem gesunden Gefäßsegment subtrahiert. Wenn man das Ergebnis nochmals durch den Referenzdurchmesser (RVD) dividiert und abschließend mit 100 multipliziert, erhält man die prozentuale Einengung des Gefäßdurchmessers im Langzeitverlauf. Per Definition wird ab einem Restenosegrad von 50% von einer binären Restenose gesprochen.

$$\text{Restenose (\%)} = ((\text{RVD} - \text{MLD}_{6\text{Mon}})/\text{RVD}) \times 100$$

2.4 Studiendesign und Endpunkte

Bei der hier vorgestellten Untersuchung handelt es sich um eine klinische, retrospektive Studie, die monozentrisch angelegt wurde. Die Studie ist rein explorativ und hat keine Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reokklusionsrate an der ursprünglichen Verschlussstelle. Die sekundären Endpunkte beinhalteten die binäre Restenose sowie unerwünschte kardiale Ereignisse innerhalb von sechs Monaten (major adverse cardiac events – MACE). Die Reokklusion wurde definiert als ein TIMI 0 – I Fluss im Zielgefäß. Eine Restenose wurde dokumentiert, falls der im ehemaligen Verschlusssegment implantierte Stent 5mm proximal sowie distal der Stentkanten eine Wiederverengung von mehr als 50% aufwies. Als unerwünschte kardiale Ereignisse wurde die Kombination aus kardialem Tod, Myokardinfarkt und Rehospitalisation innerhalb von sechs Monaten angesehen. Alle Todesfälle wurden als kardial eingestuft, wenn keine anderweitige Dokumentation vorhanden war. Hinsichtlich der Myokardinfarkte wurden periinterventionelle (Typ 4a) von spontan (Typ I) entstandenen Myokardinfarkten differenziert. Während spontane Myokardinfarkte nach den gängigen Leitlinien definiert wurden (Thygesen et al., 2012), gibt es im Zusammenhang mit dem hochsensitiven Troponin weniger Erkenntnisse. In den meisten Studien wurde zur Definition eines periinterventionellen Myokardinfarkts die CK-MB verwendet. Dabei geht man davon aus, dass eine periinterventionelle Erhöhung der CK-MB um das 10-fache gegenüber dem oberen Grenzwert (upper level of normal – ULN) die stärkste prognostische Aussagekraft besitzt. Wenn man nun das

Ausmaß dieser CK-MB Erhöhung auf das wesentlich sensitivere und spezifischere kardiale Troponin T überträgt, muss für die Diagnose eines periinterventionell entstandenen Myokardinfarktes von einer mehr als 70-fachen Erhöhung des kardialen Troponin T über ULN ausgegangen werden (Moussa et al., 2013). Daher wurden für die hier durchgeführten Untersuchungen eine periinterventionelle Erhöhung des kardialen Troponin T um mehr als das 70-fache der oberen Norm als Voraussetzung für die Diagnose eines Typ 4a Myokardinfarktes definiert.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten werden präsentiert als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Zahlen bzw. Prozentangaben. Kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden mittels des nicht-parametrischen „Mann-Whitney U Test“ oder dem „Fisher exact Test“ verglichen. Die Linearität der kategorialen Variablen wie die CCS Klassifikation wurde mittels der Hosmer- und Lemeshow-Methodik bestätigt und analysiert. Die multivariate Analyse zur Evaluation unabhängiger Prädiktoren des primären und der sekundären Endpunkte erfolgte mittels logistischer Regression. Dabei kamen klinische, angiographische und prozedurale Parameter zur Anwendung. Die Schätzung der kumulativen Ereignisrate wurde mit Hilfe der „Kaplan-Meier Methode“ durchgeführt. Im Bedarfsfall wurde die Differenz der „Kaplan-Meier-Kurven“ durch den „log-rank-Test“ verglichen. Eine uni- und multivariate Analyse zur Detektion unabhängiger Prädiktoren für Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation wurde mittels der „Cox proportional hazards Regression“ durchgeführt.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert von <0.05 wurde als signifikant bewertet. Die Analysen wurde mit Hilfe kommerziell verfügbarer Software durchgeführt (MedCalc® und GraphPad Prism Version 5.04).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Daten wurden im Zeitraum vom Januar 2011 bis Dezember 2016 erhoben. Nach den Auswahlkriterien ergab sich ein Kollektiv von 574 Patienten, davon 473 (79%) Männer und 121 (21%) Frauen. Das Durchschnittsalter lag im Median bei 67,45 Jahren. Die Patienten hatten eine mediane Größe von 173.50 cm und ein medianes Körpergewicht von 85 kg. Daraus errechnete sich ein medianer BMI von 27.43 kg/m² (Tabelle 2).

Die eingeschlossenen Patienten wiesen ein ausgesprochenes Risikoprofil auf. Dabei hatten fast alle Patienten eine antihypertensive Medikation (94%), 87% wurden wegen einer Fettstoffwechselstörung behandelt. Darüber hinaus waren 38% der Patienten Typ II Diabetiker und 59% betrieben einen aktiven oder vergangenen Nikotinabusus (Tabelle 2).

Die meisten Patienten hatten eine fortgeschrittene Form der koronaren Herzerkrankung. Knapp die Hälfte des Untersuchungskollektivs wies eine koronare 3 Gefäßerkrankung auf und immerhin 14% der Patienten hatten im Vorfeld der CTO-Intervention bereits eine operative Myokardrevaskularisation erhalten (Tabelle 2).

Die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde semiquantitativ erfasst. Dabei konnte für die meisten Patienten entweder eine global gute oder leicht- bis mittelgradig eingeschränkte Ventrikelfunktion dokumentiert werden. Lediglich 9% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der CTO-Prozedur eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit einer geschätzten Ejektionsfraktion von <35% (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika

| Parameter | Wert |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Patientenzahl | 574 |
| Alter (Jahre) | 67,45 (58,77 – 74,81) |
| Geschlecht | |
| - Männlich | 453 (79) |
| - Weiblich | 121 (21) |
| Größe (cm) | 173,5 (168 – 180) |
| Gewicht (kg) | 85 (73,5 – 95) |
| BMI | 27,43 (24,61 – 30,67) |
| Koronare Herzerkrankungen | |
| - 1-Gefäßerkrankung | 115 (20) |
| - 2-Gefäßerkrankung | 189 (33) |
| - 3-Gefäßerkrankung | 270 (47) |
| Vorherige Bypassoperation | 80 (14) |
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion | |
| - > 55% | 252 (44) |
| - 35 – 55% | 270 (47) |
| - < 35% | 52 (9) |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | |
| - Arterielle Hypertonie | 540 (94) |
| - Dyslipoproteinämie | 499 (87) |
| - Diabetes mellitus | 218 (38) |
| - Nikotinabusus | 338 (59) |

3.2 Läsionscharakteristika

Bei nahezu 2/3 aller Patienten war der chronische Gefäßverschluss in der rechten Koronararterie lokalisiert. LAD und RCX waren jeweils in 18% respektive 19% betroffen. Die mittlere Verschlusslänge lag bei 27.11 mm. Der mittlere Referenzdurchmesser des verschlossenen Gefäßes lag bei 3.12 mm. Hinsichtlich der Komplexität der Läsionen hatten immerhin 78% der Patienten einen flachen oder nicht eindeutig zu identifizierenden Gefäßstumpf. Gefäßangulationen von mehr als 45° innerhalb des verschlossenen Segments zeigten sich bei 68 (11%) der Patienten. Ausgeprägte Kalzifikationen erschwerten die Prozedur bei 493 (86%) der Patienten. Unter Berücksichtigung der Wiederholungseingriffe errechnet sich aus den oben beschriebenen Kennzahlen für das Patientenkollektiv ein mittlerer J-CTO Score von 2.24. (Tabelle 3).

Tabelle 3: Läsionscharakteristika

| Parameter | Wert |
|---|---------------|
| Lokalisation (n, %) | |
| - LAD | 104 (18,2) |
| - RCX | 110 (19,2) |
| - RCA | 356 (62,1) |
| - Bypass | 3 (0,5) |
| Läsionscharakteristik | |
| - Verschlusslänge (mm) | 27,11 ± 13,02 |
| - Stumpfes Ende (n, %) | 448 (78) |
| - Angulation > 45° (n, %) | 63 (11) |
| - Kalzifikation (n, %) | 493 (86) |
| J-CTO Score | 2,24 ± 1,02 |
| Rekanalisationsweg (n, %) | |
| - Antegrad | 436 (76) |
| - Retrograd | 138 (24) |
| Anzahl der implantierten Stents | 2,45 ± 1,52 |
| Stentlänge (mm) | 57,36 ± 37,78 |
| Strahlenbelastung | |
| - Durchleutungsdauer (min) | 41,49 ± 25,03 |
| - Flächen-Dosis-Produkt (Gy*cm ²) | 145 ± 122 |
| Kontrastmittelmenge (ml) | 324 ± 108 |

3.3 Prozedurale Charakteristik

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 574 CTO-Läsionen für die Auswertung berücksichtigt. In 436 der Prozeduren (76%) erfolgte die Rekanalisation antegrad. Die übrigen 138 Interventionen (24%) wurden in retrograder Technik durchgeführt.

Bei 482 Patienten (84%) verlief die CTO-Prozedur erfolgreich, 92 der Eingriffe (16%) blieben erfolglos.

Im Falle einer erfolgreichen Prozedur wurde das Gefäß durchschnittlich mit 2.45 Stents versorgt, die eine Gefäßstrecke von 57.36 mm abdeckten. Dabei wurden überwiegend medikamentenbeschichtete Stents verwendet (n=473; 98%). In lediglich 9 Patienten (1.9%) wurden unbeschichtete Stents implantiert. Innerhalb der DES handelte es sich um Biolimus (70%), Everolimus (14%) und Zotarolimus (13%) beschichtete Stents. Im Einzelfall wurde ein chronischer Koronarverschluss auch mit bioresorbierbaren Gefäßstützen versorgt (n=5; 1.1%).

Bei diesen speziellen Prozeduren handelt es sich um sehr zeitintensive Verfahren. Dementsprechend lag die durchschnittliche Prozedurdauer mit 107 Minuten deutlich oberhalb des Zeitbedarfs für eine konventionelle perkutane Koronarangioplastie. In dieser Zeit wurden die Patienten durchschnittlich für 41.49 Minuten durchleuchtet. Das Flächen-Dosis-Produkt betrug 145 Gy*cm². Die durchschnittliche Kontrastmittelmenge lag bei 324 ml pro Eingriff (Tabelle 3).

3.4 Veränderungen wichtiger Kennzahlen mit zunehmender Erfahrung

Wie oben bereits erwähnt, betrug die erfolgreiche Rekanalisationsquote über alle Prozeduren hinweg 84%. Allerdings zeigt eine differenziertere Betrachtung eine kontinuierliche Verbesserung der erfolgreich verlaufenen Prozeduren im Beobachtungszeitraum von fast sechs Jahren. So lag die Rekanalisationsquote anfangs bei 73% und konnte über die Jahre hinweg auf aktuell 91% gesteigert werden (Abbildung 4). Dabei konnte nicht nur die Quote verbessert werden, sondern mit zunehmender Erfahrung nahmen Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit kontinuierlich ab. Während der Etablierung des CTO-Programmes betrug die durchschnittliche Prozedurdauer 112 Minuten, aktuell liegt sie bei 99 Minuten (Abbildung 5). Eine ähnliche Entwicklung lässt sich auch bei der Betrachtung der

Durchleuchtungszeit feststellen. So mussten in den Anfängen die Patienten im Schnitt für 51 Minuten durchleuchtet werden. Auch hier gelang es mit zunehmenden Kenntnissen die Durchleuchtungszeit auf aktuell 36 Minuten zu reduzieren (Abbildung 5). Besonders erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass eine Verbesserung dieser Prozedurkennzahlen gelang, obwohl im Laufe der Jahre immer komplexere Patienten behandelt wurden. Zu Beginn betrug der durchschnittliche J-CTO Score 1.78. Mittlerweile werden Patienten mit einem mittleren J-CTO Score von 2.41 behandelt (Abbildung 3). Einhergehend mit der Verbesserung des prozeduralen Outcomes konnte ein Ausbau der retrograden Rekanalisationstechniken erreicht werden. In den ersten beiden Jahren wurden alle Patienten mit einem antegraden Ansatz behandelt. Erst in den Folgejahren kamen dann auch retrograde Techniken zur Anwendung, die mittlerweile an unserem Herzzentrum einen Anteil von fast 30% aller Prozeduren ausmachen (Abbildung 4).

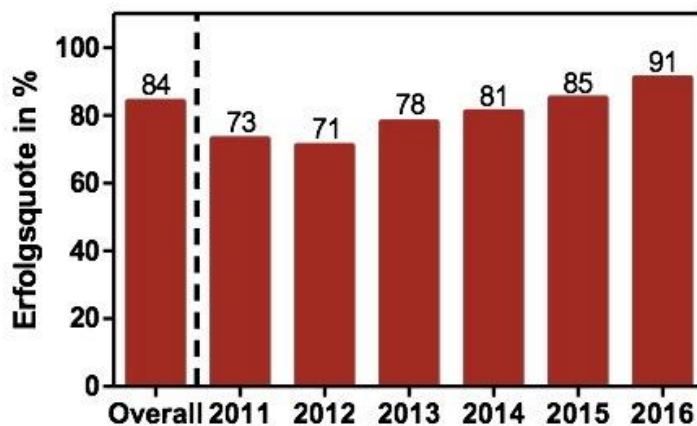


Abbildung 4: Erfolgsquoten

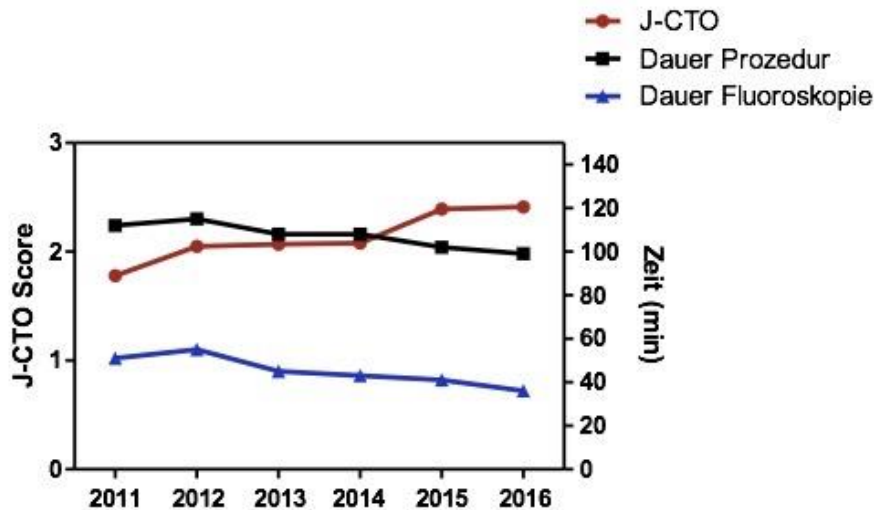


Abbildung 5: Erfahrungsabhängige Veränderung der Prozedurkennzahlen

3.5 Follow up Untersuchungen

Von den 482 erfolgreich verlaufenen Prozeduren kamen 436 Patienten nach sechs Monaten zur invasiven Kontrolluntersuchung, welche im Rahmen der klinischen Routine vereinbart wurde. Somit standen diese Patienten zur Erhebung der angiographischen und klinischen Nachsorgedaten zur Verfügung. Das entspricht einer Follow up Quote von 89% der erfolgreich rekanalisierten Patienten. Von den restlichen 46 Patienten (11%) fanden sich in den verschiedenen Krankenhausinformationssystemen keine Daten, die für eine Follow-Up Untersuchung hätten genutzt werden können.

3.5.1 Angiographisches Follow Up

Der mittlere Referenzdurchmesser aller behandelten Gefäße (RVD) lag bei 3.12 mm. Der mittlere minimale Lumendurchmesser (MLD) innerhalb des mit Stents versorgten Gefäßabschnitts (in-Stent) betrug nach erfolgreicher Rekanalisation 2.91 mm. Nach sechs Monaten konnten wir bei den Patienten mit Kontrollangiographie einen MLD in-Stent von 2.65 mm ermitteln. Daraus ergab sich ein Late Lumen Loss (LLL) von durchschnittlich 0.26 mm nach sechs Monaten. Bei 53 Patienten wurde eine In-Stent

Restenose von >50% detektiert. Dementsprechend lag die Rate an binären Restenosen bei 12.1 % (Abbildung 7).

3.5.2 Klinisches Follow Up

Die Patienten profitierten klinisch von einer Rekanalisation der chronisch verschlossenen Herzkranzgefäße. Während vor der Intervention 71% der Patienten Angina pectoris bei leichter bis moderater Anstrengung verspürte, waren postinterventionell nur noch 27% der behandelten Patienten von derartigen Beschwerden betroffen (Abbildung 6).

Hinsichtlich des klinischen Follow Ups nach sechs Monaten zeigten sich unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) bei 52 Patienten (12%). Diese MACE Rate wurde nahezu ausschließlich durch erneute Revaskularisationen der ehemaligen Zielläsion (TLR) getriggert. So musste bei insgesamt 44 Patienten innerhalb von sechs Monaten eine erneute Intervention im Bereich der implantierten Stents durchgeführt werden. Dies entspricht einer TLR Rate von 10.2%. Darüber hinaus wurden fünf Myokardinfarkte dokumentiert. Damit lag die Gesamtrate bei 1.1%. Bei genauer Betrachtungsweise entstanden vier Myokardinfarkte im periinterventionellen Zeitraum. So erlitten zwei Patienten akute Stentthrombosen mit konsekutiven Myokardinfarkten, bei einem Patienten kam es durch den Verschluss eines größeren Seitenasts zur Myokardischämie und bei einem weiteren Patienten kam es infolge eines langstreckig subintimalen Verlaufs zur deutlichen Troponinfreisetzung. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden drei Todesfälle registriert. Alle Todesfälle fielen in den periinterventionellen Zeitraum. Ein Patient verstarb am 3. postinterventionellen Tag, nachdem es im Rahmen einer akuten Stentthrombose zur Ausbildung eines kardiogenen Schocks kam, der letztlich nicht mehr stabilisiert werden konnte. Eine zweite Patientin entwickelte am Interventionstag infolge des Versagens der Gefäßverschlussysteme einen hämorrhagischen Schock. Trotz umgehender operativer Versorgung konnte der Zustand der multimorbiden Patientin nicht mehr gebessert werden. Die dritte Patientin verstarb zehn Tage nach Rekanalisation eines chronischen Verschlusses des Ramus circumflexus. In der Zwischenzeit hatte die Patientin noch eine interventionelle Rekonstruktion der Mitralklappe mittels des Mitraclip-Systems bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz erhalten. Die Patientin

verstarb kurz vor der Entlassung plötzlich und unerwartet. Insgesamt beobachteten wir somit eine Sterberate von 0.69% (Abbildung 7).

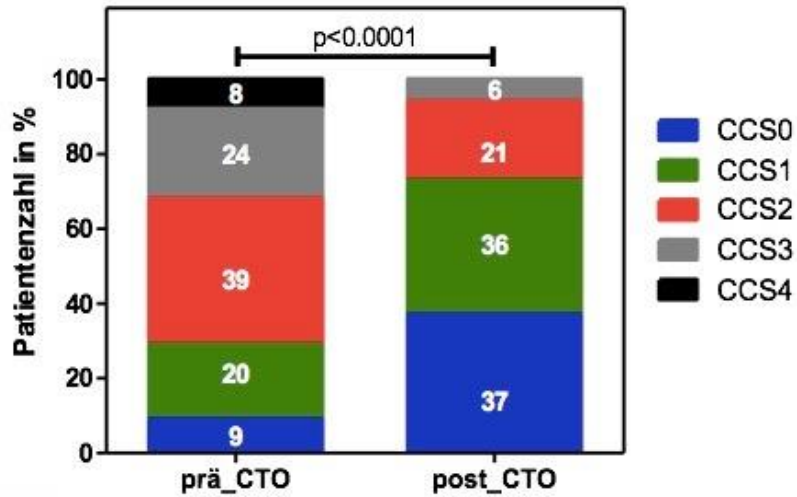


Abbildung 6: Reduktion der Angina pectoris nach erfolgreicher Intervention

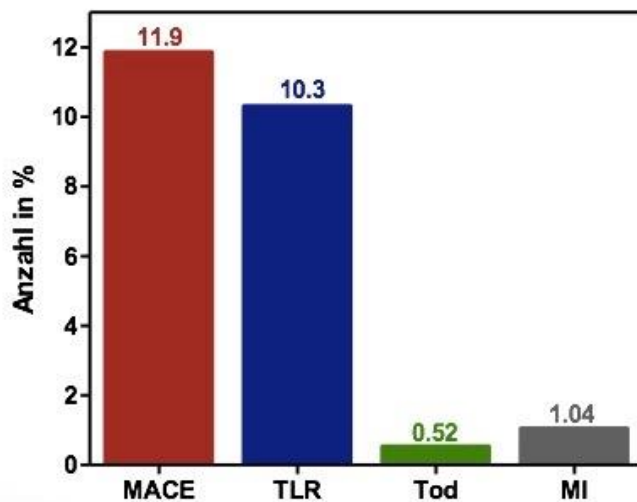


Abbildung 7: Primärer und Co-primärer Endpunkt

3.6 Prädiktoren unerwünschter kardialer Ereignisse

Zusätzlich führten wir eine uni- und multivariate Analyse zur Detektion von unabhängigen Prädiktoren unerwünschter kardialer Ereignisse nach primär erfolgreicher Rekanalisation durch. Dabei untersuchten wir den Rekanalisationsweg (antegrad oder retrograd), das Alter, die Verschlusslänge, die periinterventionelle Troponinfreisetzung sowie den Referenzdurchmesser des betroffenen Gefäßes hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft. Aufgrund der limitierten Anzahl an Endpunktereignissen innerhalb von sechs Monaten wählten wir in dieser Analyse MACE als Endpunkt. Dabei zeigte sich lediglich die Höhe des periinterventionell freigesetzten Troponins als unabhängiger Prädiktor für künftige unerwünschte kardiale Ereignisse (HR 1.0006; 95%-CI 1.000 – 1.0013; p=0.0468) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Prädiktoren für TLR nach 6 Monaten

| Parameter | Univariat | | Multivariat | |
|----------------------|------------------|---------|------------------|---------|
| | OR (95%-KI) | p-Wert | OR (95%-KI) | p-Wert |
| Alter (Jahre) | 0,98 (0,94-1,01) | 0,11 | 0,95 (0,92-0,99) | 0,04 |
| Verschlusslänge (mm) | 1,11 (1,07-1,15) | <0,0001 | 1,06 (1,02-1,10) | 0,0007 |
| Retrograd | 2,38 (1,01-5,58) | 0,05 | 1,0 (0,29- 3,37) | 0,99 |
| ΔhsTNT (ng/l) | 3,82 (2,64-5,52) | <0,0001 | 3,42 (2,15- 5,4) | <0,0001 |

OR (Odds Ratio), KI (Konfidenzintervall)

3.7 Komplikationen

Wie oben bereits ausgeführt, verstarben periinterventionell drei Patienten (0.69%) und vier (0.92%) erlitten einen Myokardinfarkt. Zwei (0.46%) dieser Infarkte entstanden auf

dem Boden akuter Stentthrombosen. Darüber hinaus beobachteten wir fünf Koronarperforationen (1.2%) mit konsekutiver Perikardtampnade. Während drei dieser Patienten mittels Perikardpunktion und Implantation von gecoverten Stents stabilisiert werden konnten, musste bei zwei Patienten (0.46%) eine Notfalloperation durchgeführt werden. Darüber hinaus entwickelten zwei Patienten Komplikationen im Bereich der sogenannten Donorararterie (0.46%). Der größte Teil der periinterventionellen Komplikationen entstand im Bereich der Gefäßzugänge. Insgesamt beobachteten wir bei zwölf Patienten (2.78%) therapiebedürftige Gefäßkomplikationen. Während elf davon interventionell gelöst werden konnten, musste eine Patientin notfallmäßig im hämorrhagischen Schock operiert werden. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Komplikationen

| Komplikationen | Wert |
|--|-----------|
| Tod (n, %) | 2 (0,35) |
| Periprozeduraler Myokardinfarkt (n, %) | 4 (0,70) |
| Stentthrombose (n, %) | 2 (0,35) |
| Koronarperforation (n, %) | 5 (0,87) |
| Dissektion/ Thrombus Donorararterie (n, %) | 2 (0,35) |
| Perikarderguss/ Perikardtampnade (n, %) | 5 (0,87) |
| Notfall-Operation (n, %) | 2 (0,35) |
| Gefäßkomplikationen (n, %) | 12 (2,09) |
| - Interventionell/ Konservativ | 11 |
| - Operativ | 1 |

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In der hier vorgestellten Arbeit konnten wir an einem Patientenkollektiv von 574 CTO-Patienten zeigen, dass die Behandlung von chronischen Koronarverschlüssen mittels Perkutaner Koronarintervention (PCI) durch erfahrene interventionelle Kardiologen mit hohen Erfolgs- und geringen Komplikationsraten durchgeführt werden kann. Außerdem konnten wir demonstrieren, dass Patienten funktionell von einer Rekanalisation chronisch verschlossener Herzkranzgefäße profitieren und nur wenige von ihnen unerwünschte kardiale Ereignisse innerhalb von sechs Monaten erleiden. Zusätzlich erwies sich in einer ersten Auswertung der Daten von unserem Patientenkollektiv die periinterventionelle Freisetzung des hoch-sensitiven Troponin T's (hsTNT) als ein unabhängiger Prädiktor für künftige unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE).

4.2 Patientenanzahl

Die Anzahl von CTO Patienten, die eine interventionelle Rekanalisation mittels PCI an unserem Herzzentrum erhielten (n=574), war höher als in vergleichbaren Studien. So erhoben Olivari et al. von 1999 bis 2000 in 29 Herzzentren in Italien Daten von 419 Patienten. Die finale Kohorte bestand aus 376 Patienten, welche 390 CTOs aufwiesen (Olivari et al., 2003). In einer kanadischen Studie von Fefer et al. wurden an drei Standorten vom April 2008 bis zum Juli 2009 14.439 Koronarangiographien durchgeführt und bei 1697 Patienten CTOs diagnostiziert. Die meisten Patienten erhielten jedoch eine rein medikamentöse Therapie (64%). 26% der Patienten wurden operativ mit einem Bypass versorgt und nur 10% der CTO-Patienten erhielten eine CTO-PCI (n=162). Somit war die Kohorte im Vergleich zu der hiesigen deutlich kleiner (Fefer et al., 2012). Aus dem Vergleich mit anderen Forschungsarbeiten geht hervor, dass in unserer monozentrischen Studie an mehr CTO-Patienten eine Intervention durchgeführt wurde. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Vergleichsstudien bereits etwas älter sind und zu einem Zeitpunkt veröffentlicht wurden, an dem die CTO-PCI noch nicht so verbreitet war. Eine andere Erklärung könnte aber auch darin liegen, dass es unserem Zentrum in den letzten fünf Jahren gelungen ist, eine besondere Expertise auf diesem Gebiet zu entwickeln. Dieses Angebot führte zu einem

überregionalen Zuweisernetz, welches viele Patienten in unserer Abteilung zur Durchführung dieser speziellen Prozeduren mit dem Ziel der Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes vorstellte. In weniger spezialisierten Zentren wird dagegen häufig ein konservatives oder operatives Vorgehen festgelegt und nur wenige Patienten mit niedrigen Erfolgsraten interveniert. Daher ergibt eine Spezialisierung auf dem Gebiet dieser sehr anspruchsvollen und zeitaufwendigen Interventionen viel Sinn, weil nur durch Routine sowohl eine hohe Erfolgsquote als auch eine niedrige Komplikationsrate erzielt werden kann.

4.3 Erfolgsrate

Bei den im Rahmen unserer Studie durchgeführten 574 Interventionen ließen sich 482 (84%) der okkludierten Gefäße erfolgreich rekanalisieren, 92 (16%) dagegen nicht. In Forschungsarbeiten, die zeitlich weiter zurückliegen, zeigen sich niedrigere Erfolgsraten. Die im Jahre 2003 publizierte Studie von Olivari et al. ist eine der ersten Forschungsarbeiten, welche sich mit der Rekanalisation chronischer Totalverschlüsse befasste. In der multizentrisch angelegten Studie verliefen 286 (77,5%) der zwischen 1999 und 2000 durchgeführten Eingriffe erfolgreich und 83 (22,5%) erfolglos (Olivari et al., 2003). In der 2010 veröffentlichten Studie von Grantham et al. wurde zwischen 2004 und 2006 an 125 Patienten eine CTO-PCI durchgeführt. 69 (55%) Prozeduren verliefen erfolgreich, 55 (45%) blieben erfolglos (Grantham et al., 2010). Zwischen 2008 und 2009 wurden an drei kanadischen Herzzentren 162 CTO-PCI durchgeführt. Davon verliefen 123 (76%) erfolgreich, 39 (24%) erfolglos (Fefer et al., 2012). Hierzu sei angemerkt, dass in den drei vorgelegten Vergleichsstudien ausschließlich die antegrade Rekanalisationstechnik verwendet wurde. Der retrograde Ansatz war bis dato keine etablierte Methode.

Vergleicht man die Erfolgsquoten der weiter zurückliegenden Arbeiten mit den Daten aktueller Studien, fällt auf, dass die Misserfolgsraten inzwischen deutlich niedriger sind. Die monozentrisch angelegte Studie von Nombela-Franco et al. aus dem Jahr 2013 weist bereits deutlich höhere Erfolgsquoten auf. Von 209 CTO-Patienten konnten insgesamt 90,4% (n=189) erfolgreich rekanalisiert werden. Dabei wurde das Patientenkollektiv abhängig von J-CTO Score in 4 Risikogruppen unterteilt. Einfache Läsion (J-CTO 0) konnten zu 100% rekanalisiert werden, wobei die Erfolgsrate bei komplexen chronischen Totalverschlüssen (J-CTO > 3) bei 87,4% lag. Ein

Erklärungsansatz für diese hohe Erfolgsquote könnte der häufige Einsatz der retrograden Technik sein. 111 CTO wurden retrograd, 98 wurde antegrad angegangen (Nombela-Franco et al., 2013). In der von Christopoulos et al. veröffentlichten Forschungsarbeit wurden an sechs amerikanischen spezialisierten Herzzentren in den Jahren von 2011 bis 2014 an 650 Patienten 657 CTO-PCI durchgeführt. Die Erfolgsrate lag bei 93%, wobei der Erfolg bei schwierigeren Läsion abnahm und das Auftreten von MACE zunahm. Je höher der J-CTO Score, desto häufiger kam die retrograde Technik zum Einsatz (Christopoulos et al., 2016).

4.4 Erfahrungsabhängige Veränderung

In der Interpretation unserer Daten fällt eine klare Lernkurve auf, dies ist an unterschiedlichen Faktoren festzustellen. Zum einen hat sich mit zunehmender Erfahrung die Erfolgsquote über die Jahre hinweg stetig verbessert. Davon lässt sich ableiten, dass insbesondere die Implementierung retrograder Techniken die Erfolgsquote deutlich ansteigen ließ. Dies deckt sich mit Erfahrungsberichten anderer Arbeitsgruppen. Die Ergebnisse der Forschungsarbeit von Thompson et al. konnte zeigen, dass die Erfolgsraten der interventionellen Kardiologen, die den retrograden Ansatz etablierten im Vergleich zu Interventionalisten, die dieses nicht taten, höher ausfielen (Thompson et al., 2009).

Christopoulos et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass für eine erfolgreiche Rekanalisation von komplexen chronischen Totalverschlüssen der Einsatz von retrograde Rekanalisationstechniken von Nöten war. Grundsätzlich gelten retrograde Techniken als sehr ambitioniert und haben eine erhöhte Komplikationsrate (Christopoulos et al., 2016), (Galassi et al., 2014). Dennoch sind diese in geübten Händen mit großer Sicherheit anwendbar und führen zur deutlichen Verbesserung der interventionellen Ergebnisse. Die Durchführung der retrograden Technik kann jedoch mit einer längeren Untersuchungsdauer, erhöhter Durchleuchtungszeit und vermehrten Kontrastmittelverbrauch einhergehen (Karpaliotis, 2016).

Erfreulicherweise zeigte sich bei der Auswertung unserer Daten ein Rückgang der Dauer von Prozedur und Fluoroskopie bei steigendem J-CTO-Score, wenngleich der Anteil an retrograden Techniken über die Jahre stetig zunahm. In unserer Studie kann man erkennen, dass sich der Einsatz retrograder Techniken in unserer Praxis schnell etabliert hat und somit auch Prozeduren höheren Schweregrads erfolgreich beendet

werden konnten. Nichtsdestotrotz gilt die generelle Strategie, dass, wann immer sinnvoll, zunächst ein antegrader Ansatz gewählt werden sollte, bevor retrograde Techniken zum Einsatz kommen.

Aufgrund der klaren Korrelation zwischen Erfahrung und Erfolg, die sich auch in den Ergebnissen unserer Arbeit widerspiegelt, hat eine europäische Vereinigung spezialisierter CTO-Interventionalisten Empfehlungen für die Durchführung von Rekanalisationen von chronisch verschlossenen Herzkranzgefäßen herausgegeben. Das „Consensus Document“ vom EuroCTO Club gibt Hinweise auf die Durchführung von CTO-PCI und beinhaltet Kennzahlen für behandelnde Ärzte. Schon bei der Planung einer CTO-PCI sollte darauf geachtet werden, dass die Untersucher ihre Patienten passend zum eigenen Wissensstand auswählen, um eine Erfolgsrate von mindestens 80% zu garantieren. Kompliziertere Fälle sollten dabei an erfahrenere Kollegen abgegeben werden, da hier eine antegrade Rekanalisation oftmals nicht gelingt und im Verlauf auf den retrograden Ansatz zurückgegriffen wird. Die retrograde Technik sollte ausschließlich von erfahrenen Interventionalisten durchgeführt werden, die bereits >300 CTOs, jedoch mindestens >50 pro Jahr, durchgeführt haben. Die ersten 50 Eingriffe sind unter Supervision zu absolvieren, bevor der retrograde Ansatz eigenständig durchgeführt wird. Dabei ist bei der Ausbildung für die Rekanalisation von CTOs darauf zu achten, dass die behandelnden Ärzte nicht nur über gute theoretische Kenntnisse verfügen, sondern auch ausreichend praktische Erfahrung vorweisen können. Deshalb sollte eine Mindestanzahl von 50 CTO-PCI pro Jahr an den jeweiligen Herzzentren durchgeführt werden (Sianos et al., 2012).

4.5 Follow Up

Im Rahmen unserer Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, bei denen eine interventionelle Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse angestrebt wurde. Diese Läsionen werden als sehr komplex eingestuft und werden in der ACC/AHA Klassifikation als Typ C Läsionen geführt (Ryan et al., 1993). Ältere Daten gingen davon aus, dass die Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse mit niedrigen Erfolgsraten und häufigen unerwünschten kardialen Ereignissen verbunden ist (Stone, 2005). Daher ist es sehr wichtig die Datenlage hinsichtlich dieser komplexen Prozeduren zu verbessern, um auf diese Weise deren Stellenwert für die klinische Versorgung betroffener Patienten besser einschätzen zu können. Eine Stärke unserer

Untersuchung ist die hohe angiographische Follow-Up Rate nach sechs Monaten, die immerhin bei 89% aller erfolgreich durchgeführten Prozeduren lag. Damit war es trotz des rein retrospektiven Charakters der Untersuchung möglich, sowohl angiographische als auch klinische Daten der Patienten zu erheben.

4.5.1 Klinik

Präinterventionell gaben 71% der untersuchten Patienten Angina pectoris Beschwerden bei leichter bis moderater Aktivität an, entsprechend einer CCS Klassifikation von II bis III. Postinterventionell verbesserte sich ein großer Teil der Patienten, nur noch 27% der Patienten wiesen Beschwerden \geq CCS II auf. Im Umkehrschluss bedeutet diese, dass 73% der Patienten entweder beschwerdefrei waren oder nur noch auf hohem Belastungsniveau Symptome verspürten. Diese Befunde sprechen für eine deutliche klinische Verbesserung und Erhöhung der Lebensqualität. Grantham et al. konnten ihrer Studie ähnliche Ergebnisse entnehmen. Die Quantifizierung des Nutzens von erfolgreich durchgeführten CTO-PCIs erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens. Es wurden die Häufigkeit von Angina Pectoris, die Einschränkung der körperlichen Aktivität und die Lebensqualität evaluiert. Ein höherer Punktwert bedeutete weniger pektanginöse Beschwerden, vermehrte körperliche Leistung und eine bessere Lebensqualität. Vor und einen Monat nach erfolgter Rekanalisation wurden die Patienten gebeten, entsprechende Angaben zu machen. Bei der Auswertung zeigte sich, dass erfolgreich durchgeführten CTO-PCI signifikante Verbesserungen in allen drei Bereichen bei zuvor symptomatischen Patienten zur Folge hatten. Den größten klinischen Nutzen der erfolgreichen Intervention konnte bei Patienten mit präprozeduraler AP-Symptomatik gezeigt werden (Grantham et al., 2010).

Insgesamt handelt sich dabei aus unserer Sicht um sehr relevante Befunde, da die Angina pectoris mittlerweile gut als Surrogatmarker für ein unerwünschtes Outcome etabliert ist. In einer Studie von Mozafarian et al. konnte belegt werden, dass im Vergleich zu weniger betroffenen Patienten eine ausgeprägte Symptomatik mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet ist (Mozaffarian et al., 2003).

4.5.2 MACE

Neben den klinischen Befunden erlaubte uns die hohe Zahl an 6-monatigen Verlaufskontrollen auch eine retrospektive Begutachtung der unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE). In unserem Kollektiv zeigte sich bei 52 (12%) Patienten ein unerwünschtes Ereignis. Das mit Abstand häufigste Problem im Verlauf war die Entwicklung einer binären Restenose sowie die Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisation im Bereich der ursprünglichen Verschlussstelle. Insgesamt beobachteten wir eine TLR-Rate von gut 10%. Diese ist durchaus mit den bereits publizierten Daten vergleichbar. Beispielsweise berichten Valenti et al. in ihrer multizentrischen Untersuchung von einer Restenoserate, die bei 12.5% lag (Valenti et al., 2013). Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Komplexität der behandelten Läsionen auch im Vergleich zu konventionellen Interventionen als durchaus gut zu bezeichnen. So konnten Studien belegen, dass medikamenten-beschichtete Stents der neuesten Generation 9-Monats Restenose- bzw. Revaskularisationsraten von bis zu 6.5% aufweisen (Garg et al., 2009), (Windecker et al., 2008). Allerdings sind die meisten dieser Untersuchungen so angelegt, dass Revaskularisationen nur auf klinischer Basis indiziert werden und eine regelhafte Reangiographie zur Überprüfung der Ergebnisse nicht vorgesehen ist. Dementsprechend kann man postulieren, dass klinisch stumme Wiederverengungen oder Ischämien in solchen Settings nicht erfasst werden. Unsere im Vergleich dazu guten Daten sind am ehesten durch die nahezu ausschließliche Verwendung von Medikamenten-beschichteten Stents der modernsten Generation zurück zu führen. Darüber hinaus ist nach der Rekanalisation chronisch verschlossener Herzkranzgefäße ähnlich wie bei akuten Myokardinfarkten der tatsächliche Gefäßdiameter nur schwer zu determinieren. Aus diesem Grund ist für ein optimiertes Ergebnis eine Postdilatation der implantierten Stents von Nöten. In unserer Arbeit wurden nahezu alle Patienten einer solchen Postdilatation unterzogen, um so eine möglichst gute Entfaltung der Stents zu gewährleisten.

Neben der TLR Rate wurde die hohe Anzahl an Reangiographien in unserem Kollektiv auch dazu genutzt, das sogenannte Late Lumen Loss (LLL) zu bestimmen. Dabei handelt es sich um die Differenz aus dem minimalen Lumendiameter (MLD) zum Zeitpunkt der Indexintervention und im 6-monatigen Follow up. In unserem Kollektiv ergab sich ein mittlerer Wert von 0,26 mm. Auch diese Zahl ist mit bereits publizierten Ergebnissen vergleichbar. In der Literatur werden bei der Rekanalisation echter

chronischer Koronarverschlüsse LLL Raten zwischen 0,12 mm und 0,59 mm publiziert (Teeuwen et al., 2017), (Markovic et al., 2016). Dabei fällt auf, dass die LLL Werte durchaus mit der Komplexität der CTO korreliert. So wurden die niedrigen LLL Zahlen im sogenannten PRISON IV Trial publiziert. In dieser Studie lag der J-CTO Score bei lediglich 1,8 und retrograde Techniken kamen nur bei knapp 11% der Patienten zur Anwendung. Dementsprechend kann man zusammenfassend sagen, dass Wiederverengungen bei CTO's den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie konventionelle Interventionen unterliegen und eindeutig von der Komplexität der behandelten Läsionen abhängig sind.

In der Definition des akuten Myokardinfarktes wird unter anderem der spontan entstehende Myokardinfarkt (Typ I) von einem periinterventionellen Myokardinfarkt (Typ IVa) abgegrenzt. Der periinterventionelle Myokardinfarkt wird von einer Expertenkommission der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wie folgt beschrieben: (1) Anstieg des kardialen Troponins (cTn) auf einen Wert > 5x der 99. Perzentile des oberen Referenzlimits (URL) innerhalb von 48 Stunden nach einer PCI plus (2) prolongiertem Brustschmerz, (3) Nachweis ischämietypischer ST-Streckenveränderungen oder Q-Zacken, (4) angiographischer Nachweis einer flusslimitierenden Komplikation oder (5) Nachweis einer neuen Wandbewegungsstörung in der kardialen Bildgebung (Thygesen et al.). In der Literatur wird dabei insbesondere der prognostische Nutzen des cTn cutoffs in Frage gestellt. Die periinterventionelle Bestimmung von Biomarkern erscheint jedoch nur dann sinnvoll, wenn deren Erhöhung mit unerwünschten kardialen Ereignissen vergesellschaftet sind. Nur dann können sie zur Bestimmung der PCI-Qualität oder zur Entwicklung spezifischer Therapien herangezogen werden. Dementsprechend haben sich weitere Expertenkommissionen mit einer Weiterentwicklung der bislang gängigen Richtlinien beschäftigt. Insgesamt stehen mit dem cTn und der CK-MB unterschiedliche Biomarker für die Detektion einer Myokardnekrose zur Verfügung. Im Vergleich zur CK-MB ist das kardiale Troponin wesentlich sensitiver und organspezifischer. Dies hat dazu geführt, dass in vielen Institutionen auf die Bestimmung der CK-MB mittlerweile verzichtet wird. In der Literatur wurden aber die meisten Studien zur periinterventionellen Infarktbestimmung mit der CK-MB durchgeführt, wohingegen nur wenig Daten zum Troponin bekannt sind. In diesen Arbeiten konnte demonstriert werden, dass nur große periinterventionelle Infarkte definiert durch eine

Erhöhung der CK-MB auf Werte $>10x$ des Normwertes mit einer Einschränkung der Prognose assoziiert waren (Brener et al. 2002), (Lindsey et al., 2011). Aufgrund von Untersuchungen, die mittels kardialer Bildgebung durchgeführt wurden, konnte festgestellt werden, dass ein cTn zu CK-MB Verhältnis von 7:1 ähnliche klinische Aussagekraft besitzt (Novack, 2012). Daher scheint für die Detektion eines Myokardinfarktes vom Typ 4a bei Verwendung des cTn eine Erhöhung von $\geq 70x$ des oberen Grenzwertes gerechtfertigt und mit dem größten prognostischen Nutzen verbunden zu sein (Moussa et al., 2013). In unserem Patientenkollektiv wurde periinterventionell ausschließlich das kardiale Troponin T verwendet. Dementsprechend haben wir uns dazu entschlossen, lediglich eine Erhöhung des periinterventionell gemessenen cTnT auf das ≥ 70 -fache der Norm für die Definition eines unerwünschten Ereignisses zu verwenden.

Während der Datenerhebung erlitten fünf Personen unseres Patientenkollektivs einen Myokardinfarkt. Daraus ergibt sich eine Gesamtrate von 1,1%. Damit liegen unsere Daten ähnlich zu den 0,9%, die im italienischen Register von Valenti et al. publiziert wurden (Valenti et al., 2013). Eine weitere in diesem Zusammenhang erwähnenswerte Studie ist die Arbeit von Lee et al., die 2016 in „JACC: Cardiovascular Intervention“ veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurde bei Patienten nach der erfolgreichen Wiedereröffnung eines chronischen Koronarverschlusses eine periinterventionelle Infarktrate von 11.4% beschrieben (Lee et al., 2016). Allerdings wurde in dieser Arbeit ein CK-MB cutoff von lediglich 3-fach oberhalb des oberen Normwertes verwendet. Darüber hinaus waren in der multivariaten Analyse nur periinterventionell freigesetzte CK-MB Erhöhungen von mehr als das 10-fache oberhalb der Norm mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Demnach ist anzunehmen, dass die Rate eines periinterventionellen Myokardinfarktes bei Anwendung eines CK-MB cutoffs von >10 -fach der Norm wesentlich niedriger läge und für die prognostische Evaluation des Patienten besser geeignet scheint.

Innerhalb unserer vierjährigen Datenerhebung wurden drei kardial bedingte Todesfälle registriert. Daraus ergibt sich eine Sterberate von 0,69%. Eine in Japan durchgeführte Studie erbrachte ähnlich niedrige Komplikationsraten. Von 791 erfolgreich rekanalisierten Patienten verstarben zwei Personen. Die Sterberate liegt damit bei 0,25% (Rathore et al., 2009). In der Vergleichsstudie von Olivari et al. verstarben vier von 369 Patienten durch eine kardiale Ursache. Dabei wurde jedoch nicht differenziert,

ob die zuvor durchgeführte Rekanalisation mittels CTO-PCI oder durch die Anlage eines Bypasses erfolgte (Olivari et al., 2003). Somit ist ein genauer Vergleich nur bedingt möglich. Hinsichtlich unseres Patientenkollektivs ist einschränkend zu berücksichtigen, dass aufgrund des rein retrospektiven Charakters der Untersuchung lediglich Informationen für die zum Follow-Up erschienenen der erfolgreich rekanalisierten Patienten vorlag. Keine Erkenntnisse konnten wir hinsichtlich der Patienten mit gescheiterten Prozeduren bzw. der Patienten, die nicht zum vereinbarten Kontrolltermin erschienen, ermitteln. Damit ist durchaus anzunehmen, dass die tatsächliche Sterblichkeitsrate im Gesamtkollektiv etwas höher liegt. Nichtsdestotrotz zeigen unsere Daten und die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, dass die komplexe Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse in geübten Händen eine sichere Prozedur ist.

4.6 Prädiktoren unerwünschter kardialer Ereignisse

Zur Bestimmung von Prädiktoren unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE) erfolgte eine uni- und multivariate Analyse. Hierbei erwies sich die Höhe des periinterventionell freigesetzten hoch-sensitiven Troponin T's (hsTNT) als ein unabhängiger Prädiktor (Tab. 5). In der Literatur finden sich Hinweise, dass es durch Manipulation am okkludierten Gefäß mittels Führungsdraht zu Verletzungen des Myokards (engl. periprocedural myocardial injury) oder der Gefäßwände im Sinne von Dissektionen kommen kann. Zusätzlich können Kollateralen verlegt werden, die wiederum einen Myokardschaden verursachen. In der Folge kann es zu einer (vermehrten) Freisetzung des hsTNTs kommen. Lo et al. konnten in ihrer Forschungsarbeit zu systemischen Biomarkern bei CTO-PCIs zeigen, dass von 325 CTO-Patienten 8,6% postinterventionell erhöhte Herzenzyme (CK-MB und TropT) aufwiesen. Diese waren häufiger im Zusammenhang mit retrograden Techniken aufgetreten und mit einem schlechteren klinischen Follow-Up verbunden (Lo et al., 2014).

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass erhöhte hsTNT-Werte mit einem schlechterem angiographischen Langzeitergebnis vergesellschaftet sind. Auch bei Standard-PCI gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe des periinterventionellen freigesetzten Troponin T's und dem Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen. Es wäre vorstellbar, dass als Konsequenz der erhobenen Befunde nur bei den Patienten mit periinterventionell hohen hsTNT-Werten

nach sechs Monaten eine angiographische Kontrolle durchgeführt wird und bei niedrigen hsTNT-Werten eine klinische Untersuchung ausreicht.

Zukünftige Studien sollten daher ein Augenmerk auf Prädiktoren für den Erfolg und das Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen setzen.

4.7 Schlussfolgerung

In einer monozentrischen, retrospektiven Analyse unserer Patienten, die sich einer Rekanalisation eines chronisch verschlossenen Herzkranzgefäß unterzogen, konnten wir demonstrieren, dass die CTO-Prozedur sicher ist und zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung führt. Darüber hinaus belegen unsere Daten, dass eine klare Lernkurve bei der Durchführung dieser komplexen Prozeduren zu erkennen ist. Demnach verlaufen trotz zunehmender Komplexität der Fälle die Eingriffe schneller, verbrauchen weniger Kontrastmittel bzw. Röntgenstrahlung und führen in einem höheren Prozentsatz zum interventionellen Erfolg. Erste, mit Vorsicht zu interpretierende Daten deuten darauf hin, dass die periinterventionelle Troponinfreisetzung mit unerwünschten kardialen Ereignissen korreliert sein kann und möglicherweise eine engere Patientenbindung an das CTO-Zentrum zur Konsequenz haben sollte. Unsere Daten stützen daher das in einem Consensus Dokument des EURO CTO Clubs entworfene, gestaffelte Programm zur Erlernung von CTO-Prozeduren. Dabei wird darauf hingewiesen, dass für das Erlernen von CTO-Prozeduren zunächst ausschließlich antegrade Techniken verwendet werden sollten. Damit sollten sich ca. 80% aller Prozeduren erfolgreich gestalten lassen. Retrograde Prozeduren sollten zunächst nur unter Anleitung von erfahrenen Interventionalisten erfolgen, die bereits über die Erfahrung von mehr als 300 CTO Prozeduren bei einem jährlichen Volumen von mindestens 50 Eingriffen verfügen. Erst wenn 25 retrograde Eingriffe jeweils als Zweit- bzw. Erstoperateur durchgeführt worden sind, sollte man sich als unabhängigen Anwender retrograder Techniken verstehen (Sianos et al., 2012). Mit Hilfe dieser Vorgehensweise soll gewährleistet werden, dass die komplexen Techniken nur von interventionellen Kardiologen mit großer Erfahrung angewendet werden und dadurch das Risiko für die betroffenen Patienten minimiert werden kann.

4.8 Limitation

Die Ergebnisse der Studie werden mutmaßlich durch den monozentrischen Ansatz, die Auswahlkriterien der Patienten und die Erfahrungen der behandelnden Ärzte beeinflusst. Daher ist eine vollständige Reproduzierbarkeit der Daten unter anderen Bedingungen nicht garantiert. Durch das Fehlen von Daten aus anderen Herzzentren konzentrieren sich die Ergebnisse besonders auf die Kompetenz der interventionellen Kardiologen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Aussagekraft unserer Studie wird dadurch abgeschwächt, dass die Daten erfolgreich durchgeführter CTO-PCIs ausschließlich mit denen anderen Analysen verglichen werden. Es konnte kein Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit erfolgreichen bzw. nicht erfolgreichen CTO-PCI erfolgen, da uns keine Langzeitdaten über Patienten vorlagen, bei denen die CTO-PCI erfolglos blieb. Somit können keine Aussagen über die Inzidenz von kardialen Ereignissen dieser Kohorte getroffen werden. Ob CTO-PCIs das langfristige klinische Outcome der Patienten positiv beeinflusst, kann auf Grund des retrospektiven Ansatzes unserer Studie nicht evaluiert werden. Um diese Frage zu klären, müssen prospektive Forschungsarbeiten an unabhängigen, randomisierten Patientenkollektiven durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wiedereröffnung chronisch verschlossener Herzkranzgefäße (CTO) eine nützliche Therapieoption für betroffene Patienten darstellt. Durch Reduktion der AP-Beschwerden und die Verbesserung der LVEF kann die Prognose der Erkrankten positiv beeinflusst werden. Da es sich bei der CTO-PCI jedoch um eine komplexe Therapieoption mit bisweilen niedrigen Erfolgsquoten und hoher periprozeduraler Komplikationsrate handelt, gibt es bislang nur wenige Daten zu den Langzeitverläufen.

Ziel unserer klinisch retrospektiven, monozentrischen Studie war es, systematisch die klinischen Charakteristika sowie den klinischen und angiographischen Verlauf von erfolgreich rekanalisierten Patienten zu erheben und die Ergebnisse zu bewerten. Hierzu wurde ein Patientenkollektiv mit chronischen Koronarverschlüssen im Zeitraum vom Januar 2012 bis Dezember 2016 untersucht. Eine CTO wurde dabei als ein absoluter Koronarverschluss bestehend seit >3 Monaten definiert. Primärer Endpunkt der Studie war eine klinische und angiographische Revaskularisation (TLR) im okkludierten Segment nach sechs Monaten. Als Co-primärer Endpunkt galt das kombinierte Auftreten von Target Lesion Revascularisation, Myokardinfarkt und kardialen Tod (MACE).

Insgesamt wurden 574 CTO-PCIs durchgeführt, wobei 482 (84%) Prozeduren erfolgreich verliefen. Die Patienten wurden im Durchschnitt mit 2,45 Stents versorgt, die eine mediane Länge von 57,36 mm abdeckten. Dabei handelte es sich überwiegend um medikamentenbeschichtete Stents (98%). Mit Hilfe des J-CTO Scores erfolgte eine Graduierung des verschlossenen Segmentes. Im Mittel lag dieser bei 2.24 (\pm 1.02) Punkten. Bei 436 (76%) Prozeduren gelang die Rekanalisation antegrad, bei 138 (24%) Patienten wurde die retrograde Technik angewandt. Nach sechs Monaten wurde eine klinische und angiographische Follow-Up-Untersuchung von 436 erfolgreich rekanalisierten Patienten durchgeführt. Die Follow-Up-Quote beträgt somit 89%. Postinterventionell zeigte sich klinisch eine Abnahme der Beschwerdesymptomatik. Diese wurde mit Hilfe des CCS-Score objektiviert. Präinterventionell berichteten 71% der Patienten über AP-Beschwerden bei leichter bis moderater Anstrengung (CCS II-III). Postinterventionell gaben nur noch 21% der CTO-Patienten Beschwerden \geq CCS II an, was im Umkehrschluss bedeutet, dass nach einer erfolgreichen CTO-PCI 73% der Patienten beschwerdefrei oder nur auf hohem

Belastungsniveau symptomatisch waren (CCS 0-I). Unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) traten bei 52 (12%) der Patienten auf. Diese setzten sich aus einer TLR Rate von 10,2%, 5 periinterventionellen aufgetretenen Myokardinfarkten (1,1%) und drei kardial bedingten Todesfällen (0,69%) zusammen.

Die geringe Komplikationsrate unserer Analyse zeigt, dass CTO-PCIs mit hoher Erfolgsquote und dauerhaft niedrigen klinischen Ereignissen durchgeführt werden können. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Patienten nach erfolgreicher Intervention schmerzfreier und belastbarer sind. Zudem sind Bypass-Operationen in den meisten Fällen nicht mehr nötig.

In zukünftigen Studien bleibt zu klären, ob die Sterblichkeit betroffener Patienten nach Rekanalisation chronisch verschlossener Herzkranzgefäße günstig beeinflusst wird. Durch die Erhebung weiterer Daten zu CTO-PCI könnte diese interventionelle Therapieoption in Zukunft, neben medikamentösen und operativen Ansätzen, als gleichwertig etabliert werden.

6 Literaturverzeichnis

- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., Collins, R. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, 376(9753),1670–1681
- Brener, S. J., Ellis, S. G., Schneider, J., Topol, E. J. (2002): Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *European Heart Journal*, 23(11), 869–876
- Chiribiri, A., Botnar, R. M., Nagel, E. (2013): Magnetic resonance coronary angiography: Where are we today? *Current Cardiology Reports*, 15(2), 328
- Christofferson, R. D., Lehmann, K. G., Martin, G. V., Every, N., Caldwell, J. H., Kapadia, S. R. (2005): Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *The American Journal of Cardiology*, 95(9), 1088–1091
- Christopoulos, G., Wyman, M. R., Alaswad, K., Karmaliotis, D., Lombardi, W., Aaron Grantham, J., Brilakis, E. S. (2015): Clinical utility of the japan-chronic total occlusion score in coronary chronic total occlusion interventions results from a multicenter registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 8(7), 1–9
- Christopoulos, G., Wyman, R. M., Alaswad, K., Lombardi, W., Grantham, J. A., Yeh, R. W., Rangan, B. V. (2016): Occlusion interventions : Results from a multicenter registry, 8(7), 1–16
- Collins, R., Peto, R., Baigent, C., Sandercock, P., Dunbabin, D., Warlow, C. (1994): Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Bmj*, 308(6921), 81
- Dahlöf, B., Hansson, L., Lindholm, L. H., Scherstén, B., Ekblom, T., Wester, P. O. (1991): Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *The Lancet*, 338(8778), 1281–1285
- Dollery, C. M., Libby, P. (2006): Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovascular Research*, 69(3), 625–635
- Emdin, C. A., Rahimi, K., Neal, B., Callender, T., Perkovic, V., Patel, A. (2015): Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 313(6), 603–615
- Fefer, P., Knudtson, M. L., Cheema, A. N., Galbraith, P. D., Osherov, A. B., Yalonetsky, S., Strauss, B. H. (2012): Current perspectives on coronary chronic total occlusions: The Canadian multicenter chronic total occlusions registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(11), 991–997
- Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., Smith, P. K. (2014): Focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(18), 1929-49
- Galassi, A., Grantham, A., Kandzari, D., Lombardi, W., Moussa, I., Thompson, C., Brilakis, E. S. (2014): Percutaneous treatment of coronary chronic total occlusion part 2: Technical approach. *Interventional Cardiology Review*, 9(3), 201–207
- Garg, S., Serruys, P., Onuma, Y., Dorange, C., Veldhof, S., Miquel-Hébert, K. (2009): 3-year clinical follow-up of the xience V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. The SPIRIT II trial (clinical evaluation of the xience V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (2009): *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(12), 1190–1198

- Gianrossi, R., Detrano, R., Mulvihill D., Lehmann K. (1989): Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*, 80(1), 87–98
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Busch, M. A. (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), 650–655
- Grantham, J. A., Jones, P. G., Cannon, L., Spertus, J. A. (2010): Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization results from the flowcardia's approach to chronic total occlusion recanalization (FACTOR) trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3(3), 284–290
- Haskell, W., Alderman, E., Fair, J., Maron, D., Mackey, S., Superko, H. (1994): Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The stanford coronary risk intervention project (SCRIP). *Circulation*, 89, 975–90
- Haverich, A. (2017). A surgeon's view on the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*, 135(3), 205–207
- Hoebel, J., Lange, D. C., Müters, S. (2012): Faktenblatt zu GEDA 2012 : Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2012 « Chronisches Kranksein. Robert-Koch-Institut, 1–4
- Karpaliotis, D., Karatasakis, S., Alaswad, K., Jaffer, F.A. (2016): Outcomes with use of the retrograde approach for coronary chronic total occlusion interventions in a contemporary multicenter US registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 27(1), 138–144
- Kuklina, E. V., Yoon, P. W., Keenan, N. L. (2010): Prevalence of coronary heart disease risk factors and screening for high cholesterol levels among young adults, United States, 1999-2006. *Annals of Family Medicine*, 8, 327–333
- Lee, S., Lee, P. H., Kang, S. H., Choi, H., Chang, M., Roh, J., Park, S. (2016): Determinants and prognostic significance of periprocedural myocardial injury in patients with successful percutaneous chronic total occlusion interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9(21), 2220-2228
- Libby, P., Ridker, P. M., Maseri, A. (2002): Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143
- Lindsey, J. B., Kennedy, K. F., Stolker, J. M., Gilchrist, I. C., Mukherjee, D., Marso, S. P., Cohen, D. J. (2011): Prognostic implications of creatine kinase-mb elevation after percutaneous coronary intervention: Results from the evaluation of drug-eluting stents and ischemic events (EVENT) registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 4(5), 474–480
- Lo, N., Michael, T., Moin, D., Patel, V. G., Alomar, M., Papayannis, A., Brilakis, E. S. (2014). Periprocedural myocardial injury in chronic total occlusion percutaneous interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(1), 47–54
- Lonn, E. M., Yusuf, S., Jha, P., Montague, T. J., Teo, K. K., Benedict, C. R., Pitt, B. (1994): Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*, 4, 2056–69
- Markovic, S. et al. (2016): Zotarolimus compared with everolimus eluting stents-angiographic and clinical results after recanalization of true coronary chronic total occlusions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 88, 18–23
- Moussa, I. D., Klein, L. W., Shah, B., Mehran, R., Mack, M. J., Brilakis, E. S., Stone, G. W. (2013): Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial

- infarction after coronary revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(17), 1563–70
- Mozaffarian, D., Bryson, C. L., Spertus, J. A., McDonnell, M. B., Fihn, S. D. (2003): Anginal symptoms consistently predict total mortality among outpatients with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 146(6), 1015–1022
- Nombela-Franco, L., Urena, M., Jerez-Valero, M., Nguyen, C. M., Ribeiro, H. B., Bataille, Y., Rinfret, S. (2013): Validation of the J-chronic total occlusion score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 6(6), 635–643
- Novack, V., Pencina M., Cohen, D.J., Kleiman N.S. (2012): Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*. 172(6), 502–508
- Olivari, Z., Rubartelli, P., Piscione, F., Etori, F., Fontanelli, A., Salemme, L., Bedogni, F. (2003): Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: Data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *Journal of the American College of Cardiology*, 41(10), 1672–1678
- Pohost, G. M., Biederman, R. W. W. (1999): The role of cardiac MRI stress testing. *Circulation*, 100, 1676–1679
- Qaseem, A., Vijan, S., Snow, V., Cross, J. T., Weiss, K. B., Owens, D. K. (2007): Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: The optimal hemoglobin a1c targets. A guidance statement from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine*, 147(6), 417
- Rathore, S., Matsuo, H., Terashima, M., Kinoshita, Y., Kimura, M., Tsuchikane, E., Suzuki, T. (2009): Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008. Impact of novel guidewire techniques. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(6), 489–497
- Reyes, E., Underwood, S. R. (2006): Myocardial perfusion scintigraphy: An important step between clinical assessment and coronary angiography in patients with stable chest pain. *European Heart Journal*, 27(1), 3–4
- Ryan, T. J., Bauman, W. B., Kennedy, J. W., Kereiakes, D. J., King, S. B., McCallister, B. D., Ulliyot, D. J. (1993): Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on the assesment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(7), 2033–2054
- Shah, P. B. (2011). Management of coronary chronic total occlusion. *Circulation*, 123(16), 1780–1784
- Sianos, G., Werner, G. S., Galassi, A. R., Papafaklis, M. I., Escaned, J., Hildick-Smith, D., Reifart, N. (2012): Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention*, 8(1), 139–145
- Sigwart, U., Urban, P., Golf, S., Kaufmann, U., Imbert, C., Fischer, A., Kappenberg, L. (1988): Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation*, 78(5), 1121–7
- Statistisches Bundesamt (2017): Todesursachen in Deutschland, Fachserie (Reihe 4), 1–44
- Stone, G. W. (2005). Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: A consensus document: Part I. *Circulation*, 112(15), 2364–2372

- Teeuwen, K., van der Schaaf, R. J., Adriaenssens, T., Koolen, J. J., Smits, P. C., Henriques, J. P. S., Suttorp, M. J. (2017): Randomized multicenter trial investigating angiographic outcomes of hybrid sirolimus-eluting stents with biodegradable polymer compared with everolimus-eluting stents with durable polymer in chronic total occlusions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(2), 133–143
- Thompson, C. A., Jayne, J. E., Robb, J. F., Friedman, B. J., Kaplan, A. V., Hettleman, B. D., Lombardi, W. L. (2009): Retrograde techniques and the impact of operator volume on percutaneous intervention for coronary chronic total occlusions. An early U.S. experience. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(9), 834–842
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., Wagner, D. R. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33(20), 2551–2567
- Valenti, R., Vergara, R., Migliorini, A., Parodi, G., Carrabba, N., Cerisano, G., Antoniucci, D. (2013): Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(5), 545–550
- Werner, G. S., Fritzenwanger, M., Prochnau, D., Schwarz, G., Ferrari, M., Aarnoudse, W., Figulla, H. R. (2006): Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions. Donor artery, collateral, and microvascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(1), 51–58
- Windecker, S., Serruys, P. W., Wandel, S., Buszman, P., Trznadel, S., Linke, A., Jüni, P. (2008): Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): A randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 372(9644), 1163–1173

7 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der NHANES Studie (Kuklina et al., 2010) | 2 |
| Tabelle 2: Patientencharakteristika | 24 |
| Tabelle 3: Läsionscharakteristika | 25 |
| Tabelle 4: Prädiktoren für TLR nach 6 Monaten | 31 |
| Tabelle 5: Komplikationen | 32 |

8 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung eines stumpfen und konischen Endes | 14 |
| Abbildung 2: Prinzip der retrograden Rekanalisation | 14 |
| Abbildung 3: J-CTO Score (Morino et al., 2011) | 15 |
| Abbildung 4: Erfolgsquoten | 27 |
| Abbildung 5: Erfahrungsabhängige Veränderung der Prozedurkennzahlen | 28 |
| Abbildung 6: Reduktion der Angina pectoris nach erfolgreicher Intervention | 30 |
| Abbildung 7: Primärer und Co-primärer Endpunkt | 30 |

9 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---------------------------------------|
| ACS | Acute Coronary Syndrome |
| ACC | American College of Cardiology |
| AHA | American Heart Association |
| BMS | Bare Metal Stent |
| CAD | Coronary Artery Disease |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society |
| CTO | Chronic Total Occlusion |
| DES | Drug Eluting Stent |
| FU | Follow Up |
| HR | Hazard Ratio |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LCA | Left Coronary Artery |
| LLL | Late Lumen Loss |
| LV-EF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MACE | Major Adverse Cardiac Events |
| MLD | Minimaler Lumendurchmesser |
| NYHA | New York Heart Association |
| OR | Odds Ratio |
| PCI | Percutaneous Coronary Intervention |
| QCA | Quantitative Coronary Angiography |
| RCA | Right Coronary Artery |
| RCX | Ramus Circumflexus |
| RIVA | Ramus Interventricularis Anterior |
| RVD | Reference Vessel Diameter |
| TIMI | Thrombolysis In Myocardial Infarction |
| TLR | Target Lesion Revascularisation |

10 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Norbert Frey, dem Leiter der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Möglichkeit in seiner Abteilung promovieren zu dürfen und die Bereitstellung der Daten der Klinik für Kardiologie.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Mark Rosenberg für die Bereitstellung meines Promotionsthemas und die Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Ich danke ihm für sein Engagement, die stets konstruktive Kritik und für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dieter Hinzmann für die freundliche Unterstützung bei der Erhebung der Daten und den Hilfestellungen beim Lösen technischer Probleme bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für ihre bedingungslose Unterstützung und ihren Zuspruch während des Medizinstudiums und der Promotion bedanken.