

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prädiktoren für Restenosen und Wiederverschlüsse nach perkutaner Rekanalisation
chronischer koronarer Gefäßverschlüsse (CTO)
in einer retrospektiven monozentrischen Analyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marc Hirschmann
aus Mainz

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Für meine Schwester, meine Eltern und meine Ehefrau.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	7
3. Einleitung.....	9
3.1. Koronare Herzerkrankung.....	9
3.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung.....	9
3.1.2 Pathogenese der koronaren Herzerkrankung.....	11
3.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung.....	11
3.1.4 Klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung.....	12
3.1.5 Diagnostik bei koronarer Herzerkrankung.....	13
3.2 Chronischer Gefäßverschluss (chronic total occlusion (CTO)).....	13
3.2.1 Definition der CTO.....	13
3.2.2 Epidemiologie der CTO.....	14
3.2.3 Evidenz zur Therapie von CTO.....	14
3.3. Ziel der Dissertation.....	16
4. Literaturdiskussion.....	17
4.1 Prognostische Implikationen bei der Therapie von CTO-Läsionen.....	17
4.2 Scoring Systeme zur Beurteilung von CTO Läsionen.....	19
4.2.1 J-CTO Score (Multicenter CTO Registry of Japan).....	19
4.2.2 PROGRESS CTO Score.....	21
4.2.3 Vergleich beider Scoring Systeme.....	22
4.3 Prädiktoren für erneute kardiale Ereignisse nach erfolgreicher Intervention einer CTO-Läsion.....	22
5. Methoden.....	24
6. Ergebnisse.....	28
7. Diskussion.....	52
8. Zusammenfassung.....	57
9. Literaturverzeichnis.....	59
10. Danksagung.....	67

1. Abkürzungsverzeichnis

ADR= Antegrade Dissection and Reentry

BVS= Bioresorbable Vascular Scaffold

cAVK= Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

CCS= Chronic Coronary Syndrome; chronisches Koronarsyndrom

CCS= Canadian Cardiovascular Society

CI= Confidence Interval; Konfidenzintervall

CK= Creatinkinase

CTO= Chronic total occlusion; chronischer Gefäßverschluss

EES= Everolimus Eluting Stents

ESC= European Society of Cardiology

GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

J-CTO= Multicenter CTO Registry of Japan

KHK= Koronare Herzerkrankung

LAST= Limited Antegrade Subintimal Tracking

LDL= Low Density Lipoprotein

LVEDV= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MACCE= Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event

MACE= Major adverse cardiac event

MI= Myocardial Infarction; Myokardinfarkt

MRT= Magnetresonanztomographie

MT= Medical Treatment; medikamentöse Therapie

NSTE-ACS= Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome

NYHA= New York Heart Association

OMT= Optimized Medical Treatment; optimale medikamentöse Therapie

pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI= Percutaneous Coronary Intervention; perkutane Koronarintervention

POBA= Plain Old Balloon Angioplasty

QCA-Tool= Quantitative Coronary Analysis Tool

RCX= Ramus circumflexus

RCA= A. coronaria dextra

RIVA= Ramus interventricularis anterior

ROC= Receiver Operating Characteristic

SES= Serolimus Eluting Stents

SPECT= Single Photon Emission Computed Tomography

STAR= Subintimal Tracking and Reentry

STEMI= ST-Elevation Myocardial Infarction

TIMI= Thrombolysis in myocardial infarction

TVF= Target Vessel Failure

WHO= World Health Organization

2. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle	Inhalt	Seite
1	Überblick randomisierter kontrollierter Studien und großen Überwachungsstudien, die CTO PCI mit medikamentöser Therapie bei Patienten mit CTO verglichen	18
2	Schema zur Erhebung des PROGRESS CTO Scores.	22
3	Basisdaten zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung	30-32
4a	Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Reokklusion	34-37
4b	Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Restenose	38-41
4c	Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Target Vessel Failure	42-45

Abbildung	Inhalt	Seite
1	Zahl der Todesfälle bei chronisch-ischämischer Herzkrankheit (2003-2013)	10
2	Überblick über den "Hybrid" CTO Crossing Algorithmus	15
3	Schema zur Erhebung des J-CTO Scores	20
4	Verteilung des J-CTO Scores aller Patienten in den Gruppen, die die jeweiligen Endpunkte erreichten	47
5	ROC Kurve J-CTO Score vs. Restenose	49
6	ROC Kurve J-CTO Score vs. Reokklusion	50
7	ROC Kurve J-CTO Score vs. Target vessel failure	51

3. Einleitung

3.1 Koronare Herzerkrankung

3.1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung

Die ischämischen Herzerkrankungen sind die häufigste Todesursache der westlichen Industrienationen (Statistisches Bundesamt 2014). Jährlich sind etwa 17 Mio. Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht. In Deutschland verstarben im Jahr 2016 346,25/1000.000 Einwohner an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung.

Tendenziell ist der Anteil der Todesfälle durch die koronare Herzerkrankung aufgrund der besseren medizinischen Versorgung und der Fortschritte der invasiven Kardiologie in den letzten Jahren rückläufig. Lag der Anteil der an chronisch ischämischer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt Verstorbenen 2003 noch bei 10,9 bzw. 7,5%, sank der Anteil im Jahr 2013 auf 8,2 bzw. 5,8%. (Bundesärztekammer (BÄK) 2018).

Von den 2013 an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit Verstorbenen waren 49% Männer und 51% Frauen, von den an einem akuten Myokardinfarkt Verstorbenen 56% Männer und 44% Frauen (Bundesärztekammer (BÄK) 2018).

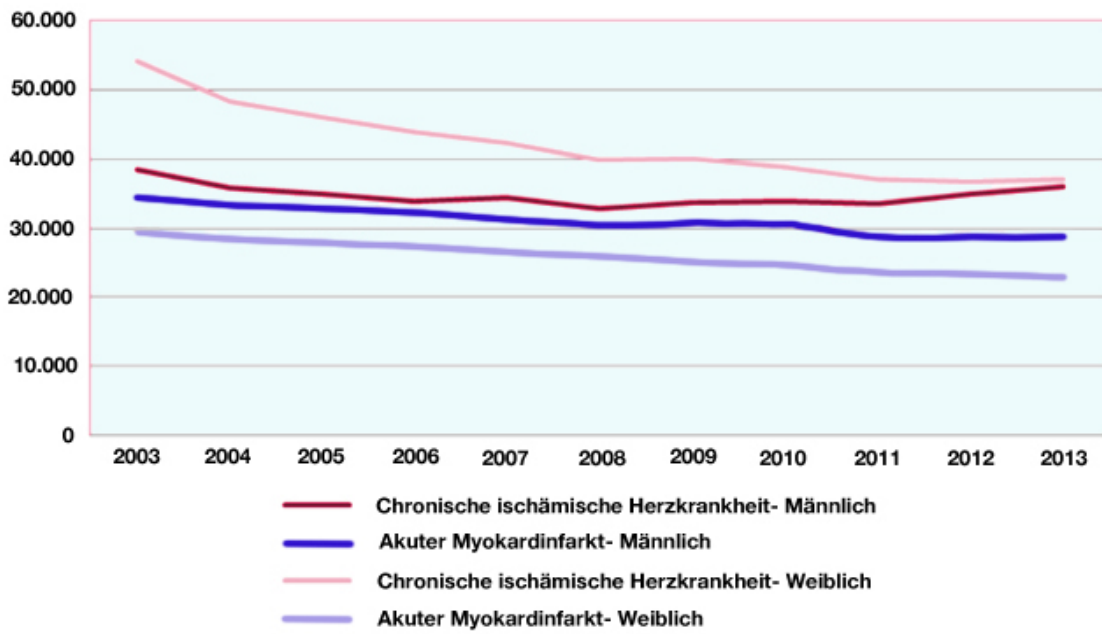


Abbildung 1: Zahl der Todesfälle bei chronisch-ischämischer Herzkrankheit 2003-2013. Verändert nach (Bundesärztekammer (BÄK) 2018)

3.1.2 Pathogenese der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Ursprünglich stammt der Begriff aus dem Griechischen und leitet sich aus den Wörtern artería (deutsch: Gefäß) und sklerós (deutsch: hart) ab. Die Genese der Atherosklerose ist nicht vollständig geklärt und weiterhin Gegenstand der Forschung.

Eine der bedeutendsten Theorien, die weiterhin Berücksichtigung finden, wurde durch William Ross in der sogenannten "response to injury" Theorie begründet (Ross, 1999). Ross bezog sich hierbei auf eine Theorie von Rudolf Virchow, der eine mechanische Intimaverletzung als initialen, irritativen Stimulus für die späteren Gefäßveränderungen postulierte (Mayerl et al. 2006).

Ross vermutete, dass die atherosklerotischen Läsionen durch fokale Endothelverletzungen, gefolgt von endothelialen Reparaturprozessen und Lipideinlagerungen entstehen (Ross, 1999).

Es zeigte sich, dass die Arteriosklerose das Resultat einer chronischen Entzündungsreaktion ist, die zu einer Interaktion zwischen Zellen des Immunsystems, einer Proliferation glatter Muskelzellen und der Ausbildung von fibrotischem Gewebe in der Intima führt. Hierdurch entstehen zunächst so genannte „fatty streaks“ und schließlich vulnerable Plaques, welche durch Ruptur zu einem akuten Koronarsyndrom führen können (Stary et al. 1994).

Die Entdeckungen von Gorfman, Goldstein und Brown bezüglich des Cholesterinstoffwechsels und der Entstehung so genannter Schaumzellen, trugen zur Etablierung dieser Hypothese bei (Goldstein et al., 2015, Gorfman et al., 2007).

3.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung

In zahlreichen Studien und Registern (u. a. der Framingham Heart Study; Mahmood et al. 2013) wurden mehrere relevante Risikofaktoren identifiziert, welche die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit begünstigen.

Als eine der führenden Ursachen für die Entstehung einer Arteriosklerose bzw. der koronaren Herzerkrankung, ist die Störung des Lipoproteinstoffwechsels zu nennen. Es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten

(hauptsächlich Plasma-LDL (low density lipoprotein)) und kardiovaskulären Ereignissen hergestellt werden. Vor allem konnte in mehreren Studien zur Wirksamkeit von Statinen eine eindeutige Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse unter Statintherapie nachgewiesen werden (Sacks et al 1996; Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998; Heart Protection Study Collaborative Group 2002), was letztlich als beweisend für einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und der koronaren Herzerkrankung anzusehen ist.

Ein weiterer bedeutender Risikofaktor ist das Rauchen. Es zeigte sich auch hier eine typische fibröse Intimaverdickung, welche in ihrer Ausprägung auch mit der Menge der konsumierten Zigaretten korreliert. (Auerbach et al. 1976; Kim et al. 2013)

Auch das Passivrauchen führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für die Ausprägung einer Arteriosklerose (Law et al. 1997).

Die arterielle Hypertonie führt über komplexe Signaltransduktionswege zu einer Proliferation von Endothel- und glatten Muskelzellen der Media, was schließlich zu einer relevanten koronaren Herzerkrankung führen kann (Langille 1993).

Weitere bedeutsame Risikofaktoren sind der Diabetes Mellitus, die Lipoprotein (A) Erhöhung, die linksventrikuläre Hypertrophie, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, körperliche Inaktivität, die Adipositas und psychischer Stress (Craig et al. 1998; Strain et al. 2018). Eine Auflistung der bedeutendsten Riskofaktoren findet sich in der ESC Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Piepoli et al. 2016).

3.1.4 Klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung

Klinisches Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris, die sich jedoch nicht immer in typischer Form manifestiert oder auch fehlen kann.

Unter typischer Angina pectoris versteht man thorakale Beschwerden, welche 1. in ihrer Lokalisation, Dauer und Ausprägung typisch sind, 2. unter emotionaler- oder körperlicher Belastung zunehmen und 3. welche sich durch Ruhe und/oder Nitrate

innerhalb von Minuten bessern. Sind nur 2 der o. g. Kriterien erfüllt, spricht man von atypischer Angina pectoris (Knuuti et al. 2020).

Ebenso ist die Erstmanifestation einer KHK variabel: diese kann sich klinisch als akutes Koronarsyndrom durch typische Angina pectoris bis hin zum Herzinfarkt äußern; ebenso können auch erst Folgen der kardialen Minderversorgung, wie z. B. Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen, zur klinischen Manifestation der KHK führen. Darüber hinaus konnte in Obduktionsstudien von Patienten mit plötzlichem Herztod gezeigt werden, dass es bei ca. 50% der Patienten, die vorher an keiner Herzerkrankung litten, der plötzliche Herztod als Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung auftrat (Gorgels et al. 2003).

3.1.5 Diagnostik bei koronarer Herzerkrankung

Neben einer Basisdiagnostik wie einer körperlichen Untersuchung, einem EKG, dem Echokardiogramm und laborchemischen Untersuchungen, stellt die Koronarangiographie weiterhin den „Goldstandard“ zur invasiven Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung dar (Ferreira et al. 2018). Daneben sind mittlerweile eine Reihe weiterer nicht-invasiver Bildgebungsverfahren etabliert, u. a. die kardiale Computertomographie sowie Belastungstests ohne oder mit Bildgebung (u. a. Stressechokardiographie, SPECT, Kardio-MRT). Der diagnostische Pfad zur Diagnostik einer KHK ist abhängig von klinischer Präsentation (z. B. Präsentation im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms) und individuellem Risikoprofil. Bezüglich Details sei hier auf die entsprechenden Leitlinien (Knuuti et al. 2020; Collet et al. 2020; Ibanez et al. 2017) verwiesen.

3.2 Chronischer Gefäßverschluss (chronic total occlusion (CTO))

3.2.1 Definition der CTO

Ein chronischer Gefäßverschluss ist definiert als ein mittels Koronarangiographie festgestellter, vollständiger bzw. partieller Verschluss eines Koronargefäßes (d. h. fehlende oder minimale antegrade Gefäßfüllung mit Kontrastmittel bei der Darstellung mittels Herzkatheter), welcher über mindestens 3 Monate besteht (Strauss et al. 2014; Morino et al. 2010)

3.2.2 Epidemiologie der CTO

Chronische Gefäßverschlüsse sind ein häufiger Befund in der invasiven kardiologischen Bildgebung und zeigen sich bei ungefähr 20% der Patienten, die einer Koronarangiographie unterzogen werden. Die Prävalenz bei Patienten mit bereits bekannter koronarer Herzerkrankung wird in der Literatur mit 30- 50% angegeben.

Bei Patienten die bereits einer Bypass-Operation unterzogen wurden, liegt die Prävalenz mit über 50% sogar noch höher (Christofferson et al. 2005; Kahn, 1993; Koelbl et al. 2018).

3.2.3 Evidenz zur Therapie von CTO

Bislang ist nicht sicher bewiesen, ob ein konservativer, operativer oder ein interventioneller Ansatz am besten zur Versorgung einer CTO geeignet ist. In der Vergangenheit wurden Patienten jedoch prozentual häufiger operativ oder medikamentös-konservativ therapiert (Christofferson, 2005; Delacrétaç,1997; Rathore et al., 2009)

Die perkutane Revaskularisation chronisch verschlossener GefäÙe wurde zuerst in Japan und weiteren Teilen Ostasiens durchgeführt. Hier wurde zunächst die sog. antegrade Technik bevorzugt, bei der die Drahtsondierung der Verschlussstelle von proximal nach distal versucht wird; die Erfolgsrate einer komplikationslosen Revaskularisation lag hier bei 60% (Holmes et al. 1985).

In den 1990er Jahren wurde zusätzlich die retrograde Rekanalisationstechnik entwickelt, bei der primär eine Sondierung der Verschluss-Stelle von distal nach proximal hin, z. B. via Kollateraläste benachbarter KoronargefäÙe, oder über Bypassgrafts versucht wird (Kahn et al. 1990; Surmely et al. 2006). Trotz des komplexeren Zugangs kann die Passage der Läsion durch die distale Kappe die Erfolgchancen erhöhen, da diese oft besser definiert und weicher als die proximale Kappe ist. Hierdurch konnten die Erfolgsraten in Japan für die retrograde PCI einer CTO auf 85% gesteigert werden (Brilakis et al. 2013; Rathore et al. 2009). Die Entwicklung weiterer Technikverfeinerungen, wie die STAR (subintimal tracking and reentry) Technik, oder die ADR (antegrade dissection and reentry) Strategie, führten zur weiteren Steigerung der Erfolgsraten. (Colombo et al. 2005; Carlino et al. 2008), Durch einen „Hyb-

rid Algorithmus“ können heute Erfolgsraten von etwa 88% in erfahrenen Zentren erreicht werden (Morino et al., 2010; Brilakis et al. 2012; Christopoulos 2014).

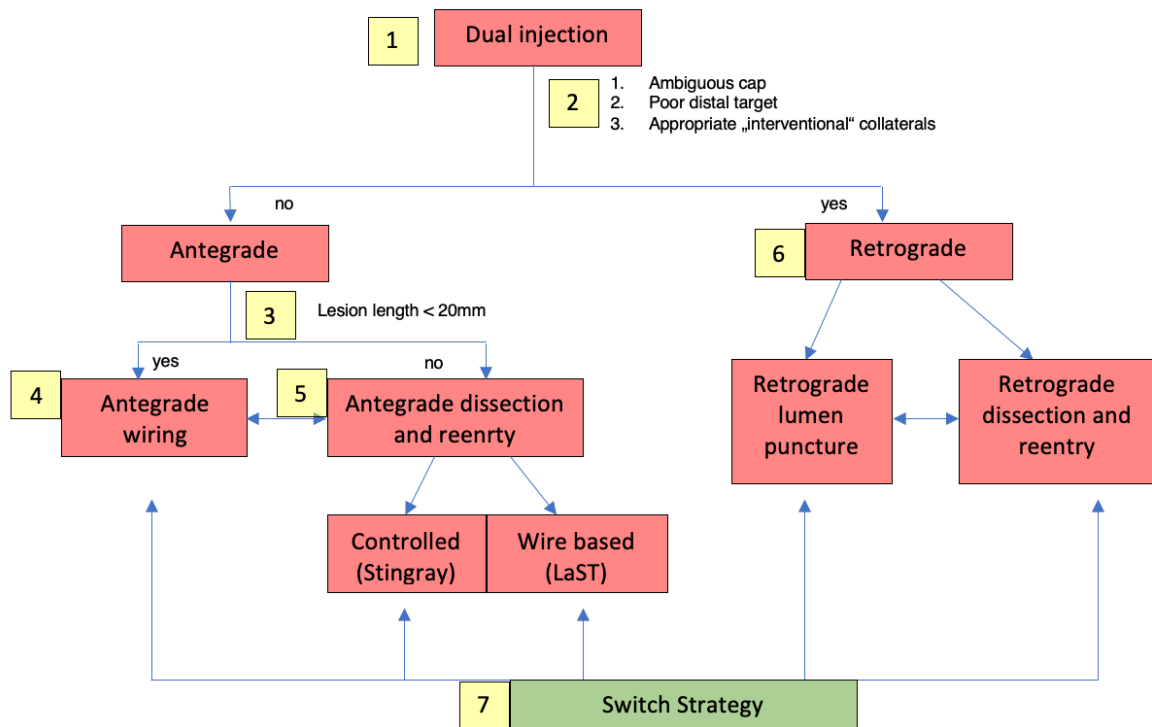


Abbildung 2: Überblick über den “Hybrid“ CTO Crossing Algorithmus. Verändert nach (Christopoulos et al. 2014). Abkürzungen: LAST= Limited Antegrade Subintimal Tracking

3.3 Ziel der Dissertation

Chronische Gefäßverschlüsse (Chronic Total Occlusion, CTO) können in 15-30% aller Patienten nachgewiesen werden, die einer Koronarangiographie unterzogen werden (Christofferson et al 2005; Kahn 1993) und stellen somit eine alltägliche Herausforderung in kardiologischen Zentren dar.

Ist die interventionelle Therapie an einem chronisch verschlossenen Gefäß erfolgreich, zeigen sich eine deutliche Besserung der Angina pectoris Symptomatik, eine Reduktion der Häufigkeit akuter Myokardinfarkte und der operativen Versorgung mit Koronarbypässen, wie auch ein längeres 5-Jahres Überleben der Patienten.

In spezialisierten Zentren lassen sich aktuell interventionelle Erfolgsraten von teils 88% nachweisen (Morino et al., 2010; Brilakis et al. 2012; Christopoulos 2014).

Bislang gibt es jedoch nur sehr wenige Daten über Langzeitergebnisse in der invasiven Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung) hinsichtlich Restenosen und Wiederverschlüssen, sowie möglichen Risikofaktoren hierfür.

Für die vorliegende Studie wurden Ergebnisse von Herzkatheteruntersuchungen von allen Patienten, die sich zwischen Oktober 2013 und Mai 2018 zu einer invasiven Kontrolle nach erfolgreicher Eröffnung einer CTO-Läsion vorgestellt hatten, im Rahmen einer retrospektiven monozentrischen Analyse im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet.

Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob anhand von Basis- sowie prozeduralen Daten der Patienten, die zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung vorlagen, eine Abschätzung über den späteren Langzeitverlauf, insbesondere das Auftreten von Restenosen und Wiederverschlüssen nach erfolgreicher Revaskularisation einer CTO ermöglicht werden kann.

Hierbei sollte auch die Frage erörtert werden, ob der initial erhobene J-CTO Score auch ein Prädiktor für die von uns definierten Endpunkte sein kann.

Ebenso sollte diskutiert werden, ob und anhand welcher Kriterien die Indikationsstellung für eine invasive Kontrolluntersuchung nach erfolgreicher CTO PCI erfolgen soll.

4. Literaturdiskussion:

4.1. Prognostische Implikationen bei der Therapie von CTO-Läsionen

Durch eine Rekanalisation von CTO-Läsionen kann eine Besserung der Angina pectoris Symptomatik, eine Reduktion der Häufigkeit akuter Myokardinfarkte und der operativen Versorgung mit Koronarbypässen, wie auch ein längeres 5-Jahres Überleben der Patienten erreicht werden (Hoye et al. 2005; Suero et al. 2001).

In der prospektiven, randomisierten multizentrischen EURO-CTO Studie wurden Patienten mit CTO entweder einer PCI und optimaler medikamentöser Therapie, oder einer alleinigen medikamentösen Therapie unterzogen. Im Vergleich zeigte sich eine signifikante Besserung der Lebensqualität und eine reduzierte Frequenz des Auftretens pektanginöser Beschwerden in den ersten 12 Monaten in der Gruppe, die sowohl eine interventionelle, als auch eine medikamentöse Therapie erhielt (Werner et al. 2018). Eine weitere Metaanalyse mehrerer CTO-PCI Register zeigte ein verbessertes Langzeitüberleben, die Reduktion pektanginöser Beschwerden, wie auch eine Reduktion notwendiger Bypassoperationen (Christakopoulos et al. 2015).

Eine Übersicht zu verschiedenen größeren aktuellen Studien gibt Abbildung 3.

Studienname	Patientenzahl	Anzahl Zentren	Zeitraum	Studiendesign	Verglichene Studiengruppen	Primärer Endpunkt	Erfolgsrate, %	Follow-up Periode	MACE Rate, %
Randomisierte Studien									
EXPLORE	304	14	2007-2015	Randomisiert, prospektiv	Frühe CTO PCI nach STEMI vs. MT nach STEMI	LVEF und LVEDV	73	4 Monate	5,4 vs. 2,6
DECISION-CTO	834	19	2010-2016	Randomisiert, prospektiv	CTO PCI vs. OMT (non-CTO PCI in beiden Gruppen durchgeführt)	Tod, MI, Schlaganfall, TVR	91,1	3 Jahre	19,0 vs. 21,4
EURO-CTO	407	26	2012-2015	Randomisiert, prospektiv	CTO PCI vs. OMT (non-PCI nicht durchgeführt)	Gesundheitszustand	86,3	12 Monate	6,7 vs. 5,2
Überwachungsstudien									
IRCTO	1777	12	2008-2009	Überwachungsstudie; prospektiv	PCI vs. OMT vs. CABG	MACCE, kardialer Tod	75,4	1 Jahr	2,6 vs. 8,2 vs. 6,9
Jang et al.	738	1	2003-2012	Überwachungsstudie; prospektiv	OMT+PCI/CABG vs. OMT	MACCE, kardialer Tod	80,1	42 Monate	3,4 vs. 9,7

Tabelle 1: Überblick randomisierter kontrollierter Studien und großer Überwachungsstudien, die CTO PCI mit medikamentöser Therapie bei Patienten mit CTO verglichen. Verändert nach (Tajti et al. 2018). Abkürzungen: CTO, chronic total occlusion; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; MACE, major adverse cardiac event; MI, Myokardinfarkt; MT, medikamentöse Therapie; OMT, optimale medikamentöse Therapie; PCI, perkutante Koronarintervention; STEMI, ST-Hebungsinfarkt; TVR, target vessel revascularization

4.2 Scoring Systeme zur Beurteilung der interventionellen Erfolgsaussichten bei CTO Läsionen

4.2.1 J-CTO Score (Multicenter CTO Registry of Japan)

Anhand einer japanischen Multizenterstudie zur interventionellen Therapie von CTO-Läsionen, wurde der mittlerweile etablierte J-CTO Score entwickelt. Dieser umfasst ein Punktesystem, welches 5 Variablen umfasst und eine Abschätzung der Erfolgsaussicht einer Drahtpassage bei der PCI einer CTO innerhalb von 30 Minuten ermöglicht.



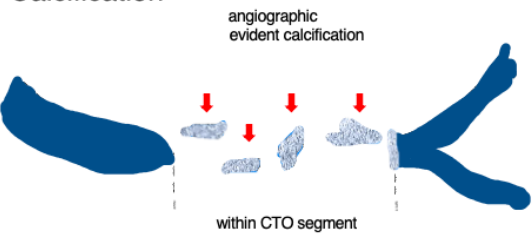
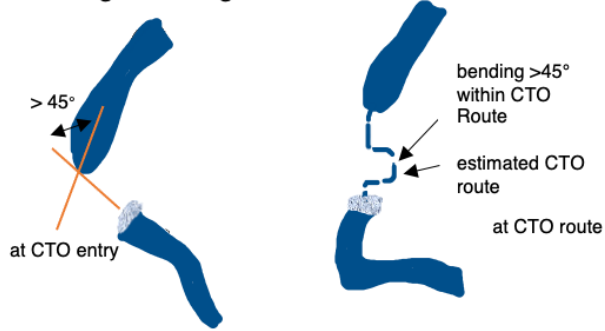
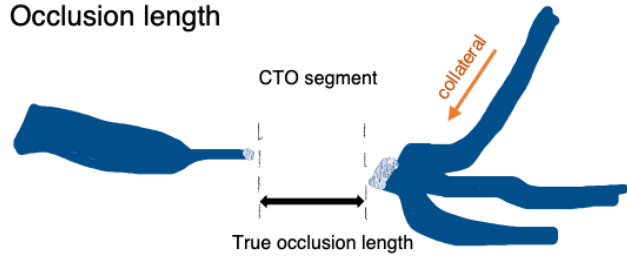
Variables and definitions		
<p>Tapered</p> 	<p>Blunt</p> 	<p>Entry shape</p> <p><input type="checkbox"/> Tapered (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Blunt (1)</p>
point		
<p>Calcification</p> 		<p>Calcification</p> <p><input type="checkbox"/> Absence (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Presence (1)</p>
point		
<p>Bending < 45 degrees</p> 		<p>Bending <45°</p> <p><input type="checkbox"/> Absence (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Presence (1)</p>
point		
<p>Occlusion length</p> 		<p>Occlusion length</p> <p><input type="checkbox"/> < 20mm (0)</p> <p><input type="checkbox"/> ≥ 20mm (1)</p>
point		
<p>Re-try Lesion</p> <p>Is this Re-try (2nd attempt) lesion? (previously attempted but failed)</p>		<p>Re-try lesion</p> <p><input type="checkbox"/> No (0)</p> <p><input type="checkbox"/> Yes (1)</p>
point		
<p>Category of difficulty (total point)</p> <p><input type="checkbox"/> easy (0) <input type="checkbox"/> intermediate (1)</p> <p><input type="checkbox"/> difficult (2) <input type="checkbox"/> very difficult (≥ 3)</p>		<p>Total</p> <p><input type="checkbox"/> points</p>

Abbildung 3: Schema zur Erhebung des J-CTO Scores. Verändert nach (Morino et al. 2011)

Zunächst wird die Gefäßmorphologie am Eingang des verschlossenen Gefäßes beurteilt und zwischen einem „tapered“ bzw. einem „blunt stump“ unterschieden.

Erscheint der Eingang in das verschlossene Gefäß verjüngt, wird kein Punkt vergeben. Ist der Eingang in das verschlossene Gefäß jedoch gerade, also „stumpf“, wird ein Punkt vergeben.

Jeweils ein weiterer Punkt wird bei Kalzifizierung des Gefäßes, einer Biegung von $>45^\circ$, einer Länge des Verschlusses $>20\text{cm}$ und bei einem zuvor erfolglosen Rekanalisationsversuch vergeben.

Insgesamt können maximal 5 Punkte vergeben werden. Je höher der J-CTO Score, desto weniger wahrscheinlich ist eine erfolgreiche Drahtpassage innerhalb von 30 Minuten und somit eine erfolgreiche Rekanalisation des betroffenen Gefäßes.

Anhand des Scores wurden letztlich vier Schwierigkeitsgrade für eine erfolgreiche Drahtpassage definiert. Diese reichen von leicht (bei einem Score von 0), bis zu sehr schwer (bei einem Score >3) (Morino et al. 2010).

Eine erfolgreiche Drahtpassage innerhalb der genannten Zeit führte in der genannten Studie in 90% der Fälle letztlich auch zu einer erfolgreichen Rekanalisation des betroffenen Gefäßes (Morino et al. 2010).

4.2.2 PROGRESS CTO Score

Ein weiteres Scoringsystem zur Beurteilung des Interventionserfolges bei geplanter CTO PCI stellt der PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score dar.

Ähnlich wie beim J-CTO Score nutzt dieser 4 Parameter zur näheren Beurteilung der vorliegenden Läsion. Die Beschaffenheit der proximalen Kappe des Verschlusses (gerader Gefäßstumpf), das Fehlen von Kollateralen, der Ramus circumflexus als betroffenes Gefäß und eine moderate bzw. schwere Biegung (2 Biegungen $> 70^\circ$, oder 1 $> 90^\circ$) der Gefäße, gehen in den Score ein und werden jeweils mit einem Punkt bewertet.

Je höher der Punktwert, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche PCI. Im Gegensatz zum J-CTO Score, wurde beim PROGRESS CTO Score der generelle angiographische Erfolg als primärer Endpunkt benutzt (Christopoulos et al. 2016).

Kriterium	Erläuterung	Punkte
Proximal cap ambiguity	Schlechte Visualisierung der proximalen Kappe des Gefäßverschlusses, oder Abwesenheit eines „tapered stump“	1
Absence of “interventional“ collaterals	Abwesenheit von Kollateralen, die sich für eine Rekanalisation eignen	1
Moderate/severe tortuosity	2 Biegungen >70° oder eine 1 Biegung > 90°	1
Circumflex CTO	RCX ist das betroffene Gefäß	1

Tabelle 2: Schema zur Erhebung des PROGRESS CTO Scores. Verändert nach (Christopoulos et al. 2016)

4.2.3 Vergleich beider Scoring Systeme

Vergleicht man die beiden Scoring Systeme miteinander, zeigen sich für beide Scores ähnliche Werte für die Sensitivität und Spezifität, um den Erfolg einer CTO PCI abschätzen zu können (Christopoulos et al. 2016). Der J-CTO Score scheint jedoch bei niedrigeren Scores von 0-1 sensitiver zu sein.

4.3 Prädiktoren für erneute kardiale Ereignisse nach erfolgreicher Intervention einer CTO-Läsion

Mehrere Studien haben den Langzeitverlauf nach durchgeführter CTO-PCI untersucht und hierbei versucht, Prädiktoren für das Auftreten erneuter kardialer Ereignisse (MACE: Major Adverse Cardiac Events) zu identifizieren.

Eine Studie von Forounzandeh et al. (2018) zeigt eine höhere Rate relevanter kardialer Ereignisse/MACE, je höher der J-CTO Score der initial rekanalisierten CTO-Läsion war. Im Überwachungszeitraum von 3 Jahren wurden in 20,5% der Patienten MACE registriert, welche kardiovaskulären Tod, Tod unbekannter Ursache, Myokardinfarkt, erneute PCI und koronare Bypassoperationen umfassten (Forounzandeh et al., 2018).

In einer weiteren europäischen multizentrischen Studie korrelierten weibliches Geschlecht, ein J-CTO Score von ≥ 3 , vorhergehende PCI, wie auch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer höheren Inzidenz von MACE (Galassi et al. 2015).

Das weibliche Geschlecht wurde in mehreren weiteren Studien als Prädiktor PCI-assoziiertter Komplikationen identifiziert (Toma et al. 2018; Ahn et al. 2018). Insbesondere bei CTO PCI zeigte sich eine bis zu dreifach höhere, postinterventionelle Komplikationsrate bei Frauen als bei Männern. Die Komplikationen umfassten unter anderem Koronarperforationen, akute Gefäßverschlüsse, Blutungen (retroperitoneal oder femoral) Myokardinfarkt, TIA/Schlaganfall, Nephropathien und Tod.

Insgesamt sind Frauen, wie auch in allen anderen kardiovaskulären Registern und randomisierten Studien, in den aktuellen CTO Studien jedoch stark unterrepräsentiert und nehmen nur einen Anteil von ca. 20% ein, was eine statistische Verzerrung zur Folge haben kann (Cheney et al. 2018).

Bislang existieren nur wenige Studien, in denen ein invasives Follow-up nach erfolgter CTO-PCI durchgeführt wurde, um neuerliche Reokklusionen der Zielgefäße zu untersuchen (Teeuwen et al. 2017; Ahn et al. 2018). Hier zeigte sich beispielsweise die Länge des vorliegenden Gefäßverschlusses als Prädiktor für eine zum Zeitpunkt des Follow Up notwendige erneute Revaskularisierung des betroffenen Gefäßes (Ahn et al. 2018).

5. Methoden

In die vorliegende Analyse wurden alle konsekutiven Patienten retrospektiv eingeschlossen, bei denen im Zeitraum zwischen Oktober 2013 und September 2017 eine Rekanalisation eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde und die ebenso im Verlauf eine elektive, invasive Kontrolluntersuchung erhalten haben. Die invasiven Kontrolluntersuchungen wurden allen Patienten nach Intervention einer CTO-Läsion nach Maßgabe des interventionellen Kardiologen, routinemäßig in einem Zeitraum von 3-12 Monaten nach der initialen Intervention empfohlen, unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Leitlinien der ESC für Nachsorge nach Hochrisikointerventionen (Sousa-Uva et al. 2019).

In die Auswertung gingen demnach alle Patienten ein, die sich im genannten Zeitraum für eine Follow-up Untersuchung mittels Herzkatheteruntersuchung vorstellten. Erfolgte die Herzkatheteruntersuchung jedoch nicht elektiv, im Rahmen der Nachsorge nach Behandlung der CTO-Läsion, sondern aufgrund einer Notfallindikation (z. B. Myokardinfarkt), erfolgte kein Einschluss in die Analyse.

Alle Patienten waren erwachsen (> 18 Jahre) und es bestand zuvor ein angiographischer Nachweis einer CTO-Läsion.

Die Wahl des interventionellen Zugangs zur Läsion (antegrade vs. retrograde Rekanalisation, radialer oder femoraler Zugang) und das verwendete Material bei der initialen Intervention (bspw. Führungskatheter, Führungsdrähte, PCI Ballons und Stents) erfolgten nach der Maßgabe des jeweiligen Interventionalisten.

Für die jeweiligen Patienten wurden Basisdaten und die aktuelle klinische Symptomatik erfasst.

Angina pectoris wurde als Brustschmerz mit einem CCS >2, wie von der Canadian Cardiovascular Society (CCS) beschrieben, definiert (Campeau 1976). Als symptomatisch wurden Patienten angesehen, die eine Angina Pectoris Symptomatik mit einem CCS >2 und/oder Dyspnoe NYHA >1 (New York Heart Association) aufwiesen.

Ebenso wurden echokardiographische Basisparameter erfasst (linksventrikuläre Funktion) und festgehalten, ob ein Vitalitätsnachweis des durch den chronischen Verschluss betroffenen Myokards vor Intervention erfolgt ist.

Weiterhin wurden Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Daten der jeweiligen PCI (bspw. betroffenes Gefäß, Kontrastmittel- und Strahlendosis, Durchleuchtungs- und Interventionsdauer, J-CTO Score und jeweilige Unterpunkte (Gefäßmorphologie am Eingang des verschlossenen Gefäßes, Verschlusslänge, Biegung und erneuter Rekanalisationsversuch) der Läsion und die Anzahl und Gesamtlänge der verwendeten Stents) erfasst, wie auch diverse Biomarker (bspw. hochsensitives Troponin I, Kreatinin, C-reaktives Protein).

Schließlich wurden auch die klinischen und angiographischen Befunde zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung erfasst und analysiert.

Adipositas wurde nach WHO Definition als ein BMI > 30kg/qm definiert.

Ein Nierenversagen wurde als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 mL/min*1.73m definiert.

Unmittelbar nach der Revaskularisation erfolgte die Beurteilung des Interventionserfolges mit Hilfe einer semiautomatischen Gefäßdiameterbestimmung. Diese wurde mit einer erneuten Messung des Gefäßdiameter beim Follow Up verglichen.

Hierzu wurde das Quantitative Coronary Analysis Tool (QCA-tool; Philips Healthcare, Andover, MA, USA) verwendet.

Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung des Koronarflusses unmittelbar nach der Intervention und zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung mit Hilfe der Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Klassifikation. Diese wird verwendet, um den Koronarfluss nach einer erfolgten Rekanalisation zu beschreiben. Ursprünglich wurde diese 1985 vom Heart, Lung and Blood Institute entwickelt, um die Reperfusion nach erfolgter Lyse bei einem akuten Myokardinfarkt beschreiben zu können. Es erfolgt eine Einteilung von Grad 0 bis Grad 3, wobei der Grad 0 einen vollständigen Verlust des antegraden Flusses nach einer Koronarstenose beschreibt.

Grad 3 beschreibt hingegen einen prompten antegraden Fluss der sich zum einen sowohl prä- und poststenotisch mit vergleichbarer Geschwindigkeit darstellt, zum anderen sollte sich das Kontrastmittel im Vergleich mit einem unbeeinträchtigten Gefäßabschnitt gleich schnell auswaschen (TIMI Study Group 1985).

Die primären Endpunkte wurden wie folgt definiert:

- 1) Erneuter Verschluss: definiert als TIMI-Flow von 0, welcher zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung mittels Koronarangiographie erhoben wurde.
- 2) Restenose: Definiert als neu aufgetretene Lumeneinengung des Zielgefäßes > 50% zum Zeitpunkt der Follow up Untersuchung, quantifiziert mit Hilfe des QCA-Tools.
- 3) Target vessel failure (TVF): Definiert als kombinierter Endpunkt bei vorliegendem Verschluss, vorliegender Restenose, oder der Notwendigkeit einer erneuten Re-vaskularisation des Zielgefäßes.

Die Patienten wurden, abhängig vom Erreichen eines der Endpunkte und des kombinierten Endpunktes zum Zeitpunkt des invasiven Follow-up, in Gruppen eingeteilt und analysiert.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der SPSS Software Version 24 (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA) erstellt. Basisparameter, Laborparameter, klinische und radiologische Merkmale zwischen dem Zeitpunkt der ersten CTO-PCI und des invasiven Follow-up wurden miteinander verglichen. Stetige Variablen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichungen oder als Median mit Interquartilsabstand und kategoriale Variablen als Prozentwerte dargestellt.

Stetige Variablen, die nach Durchführung eines modifizierten Kolmogorov-Smirnov Tests (Lilliefors Test) und eines Shapiro-Walk Tests nicht einer Normalverteilung folgten, wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rangtest für gepaarte Stichproben (Wilcoxon matched-pairs signed rank test) oder des Wilcoxon-Mann-Whitney Test, sowie normalverteilte Variablen mit dem T-Test verglichen. Kategoriale Variablen wurden mit dem Exakten Fisher oder auch Chi-Quadrat Test miteinander verglichen.

Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um potentielle Prädiktoren für das Auftreten der jeweiligen Endpunkte zu identifizieren.

Quotenverhältnisse (Odds ratios, OR) wurden innerhalb des korrespondierenden Konfidenzintervalles von 95% gebildet.

Die logistischen Regressionsanalysen wurden für ein univariablen und ein multivariablen Modell durchgeführt, das für Alter, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen, Hypertonie und positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Krankheiten adjustiert war.

Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven wurden zur Evaluation der Sensitivität und Spezifität der Vorhersagbarkeit der Endpunkte durch den J-CTO Score erstellt, die Areas under the Curve (AUC) wurden mit dem korrespondierenden Konfidenzintervall von 95% präsentiert.

P-Werte $<0,05$ (zweiseitig) wurden als statistisch signifikant angenommen.

Da in die vorliegende Studie nur anonymisierte, retrospektiv erhobene Daten eingingen, die im Rahmen der klinischen Versorgung im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben worden waren, war gemäß deutschem Recht ein Votum durch die Ethikkommission nicht erforderlich.

6. Ergebnisse

Insgesamt wurden 201 konsekutive Patienten identifiziert, bei denen im Zeitraum zwischen Oktober 2013 und September 2017 die erfolgreiche interventionelle Rekanalisation einer CTO-Läsion im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz erfolgte. Von diesen war bei 100 Patienten (49,8%) ein Follow-up mittels Herzkatheteruntersuchung im gleichen Zentrum bis einschließlich Mai 2018 erfolgt. Hiervon wurden 7 Patienten entweder aufgrund einer extrem langen Latenzzeit bis zum Follow-up (statistische Ausreißer bei der Zeit zum Follow-up, $n=3$) und/oder, weil die Follow-up Untersuchung im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms stattfand, ausgeschlossen ($n=5$).

Somit wurden 93 Patienten eingeschlossen, deren Durchschnittsalter bei $65,6 \pm 11,0$ Jahren lag. Von diesen waren 79 Männer (84,9%) und 14 Frauen (15,1%).

Der durchschnittliche BMI lag bei 25,8. 14 Patienten wiesen eine Adipositas nach WHO-Kriterien auf.

80 Patienten (86%) wiesen eine Mehrgefäßerkrankung auf. Die CTO-Läsion war am häufigsten in der Arteria coronaria dextra (RCA) nachzuweisen (54,8%). Ramus interventricularis anterior (RIVA) (20,4%) und Ramus circumflexus (RCX) (24,7%) waren deutlich seltener betroffen.

An kardiovaskulären Risikofaktoren bestanden eine arterielle Hypertonie bei 74 Patienten (79,6%), eine Hyperlipidämie bei 55 Patienten (59,1%). 53 Patienten waren Raucher (57%), 31 Patienten litten an einem Diabetes Mellitus (33,3%).

Eine positive Familienanamnese für Herz-Kreislauf-erkrankungen lag bei 24 Patienten (25,8%) vor.

9 Patienten (9,7%) wiesen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, 8 Patienten (8,6%) eine cAVK auf.

Eine Niereninsuffizienz lag bei 6 Patienten (6,4%) (GFR von $<60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ qm}$) vor.

53 Patienten wiesen vor der initialen Intervention typische Angina pectoris auf (57,0%, d. h. CCS > 2). Insgesamt zeigten 76 Patienten (81,7%) Symptome im Sinne einer Belastungsdyspnoe (NYHA > 1) und/oder einer typischen Angina pectoris (CCS >2).

Die durchschnittliche linksventrikuläre Funktion (LVEF) lag bei 50,5%, eine reduzierte LV-EF zeigte sich bei 19 Patienten (29,7%).

Der durchschnittlich erhobene J-CTO Score lag bei 1,49.

Im Einzelnen zeigte sich ein Blunt Stump bei 27 Patienten (29,0%), eine Kalzifizierung bei 47 Patienten (50,5%) und ein Bending > 45° bei 25 Patienten (26,9%).

Bei 29 Patienten lag die Länge des chronischen Verschlusses über 20mm (31,2%) und bei 12 Patienten (12,9%) wurde bei der Indexprozedur bereits ein Zweit- bzw. erneuter Versuch einer Rekanalisation durchgeführt.

In Tabelle 3 sind die wesentlichen Basisdaten der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Intervention der CTO-Läsion zusammengefasst.

Tabelle 3: Basisdaten zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung			
	N (%)	Mittelwert± Standardabweichung	Median (Interquartilrange)
Alter bei Indexprozedur		65.6 ± 11,0	66,5 (58,2/74,6)
weibliches Geschlecht	14 (15,1%)		
Angina pectoris CCS > 2 vor Intervention	53 (57,0%)		
Symptome vor Intervention	76 (81,7%)		
Mehrgefäßkrankung	80 (86,0%)		
vorherige Bypass-Operation	10 (10,8%)		
vorherige PCI	70 (74,2%)		
Diabetes Mellitus	31 (33,3%)		
Raucher	53 (57,0%)		
Hyperlipidämie	55 (59,1%)		
Familiäre Prädisposition einer KHK	24 (25,8%)		
Arterielle Hypertonie	74 (79,6%)		
periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	9 (9,7%)		

cAVK	8 (8,6%)		
Niereninsuffizienz	6 (6,4%)		
Hyperthyreose	13 (14,0%)		
Gewicht (kg)		90,2 ± 20,3	87,3 (78,0/100,8)
Größe (m)		1,74 ± 0,1	1,76 (1,68/1,80)
Body Mass Index (kg/m ²)		25,8 ± 4,8	24,9 (22,8/28,4)
Adipositas	14 (21,2%)		
durchschnittliche LVEF (%)		50,5 ± 9,6	55,0 (45,0/55,0)
reduzierte LVEF zu Beginn	19 (29,7%)		
Vitalitätsnachweis der CTO Region vor der Intervention	52 (57,8%)		
CTO Gefäß			
RIVA	19 (20,4%)		
RCX	23 (24,7%)		
RCA	51 (54,8%)		
J-CTO Score		1,49 ± 1,09	1,0 ± (1,0/2,0)
Komponenten des J-CTO Score			
Läsionseingang („blunt stump“)	27 (29,0%)		

Kalzifikation	47 (50,5%)		
Biegung >45°	25 (26,9%)		
Läsionslänge>20mm	29 (31,2%)		
Erneuter Rekanalisationsversuch	12 (12,9%)		

Tabelle 3: Basisdaten zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung

Abkürzungen: CCS= Canadian Cardiovascular Society, PCI= Perkutane transluminale koronare Angioplastie, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK= Koronare Herzerkrankung, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, cAVK= cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, CTO= Chronic Total Occlusion, RIVA= Ramus interventricularis anterior, RCX= Ramus circumflexus, RCA= Arteria coronaria extra, J-CTO Score= Multicenter CTO Registry of Japan Score

Durchschnittlich wurden $2,2 \pm 1,1$ Stents über eine durchschnittliche Länge von $56,6 \pm 30,5$ mm implantiert. Ein Patient (1,1%) erhielt lediglich eine Behandlung mit einem Drug-Eluting Ballon; auf eine zusätzliche Stentimplantation war verzichtet worden. Bei allen anderen Patienten wurden Drug-Eluting Stents der zweiten Generation, oder bioresorbierbare Scaffolds ($n=86$; 82,8%), hiervon Everolimus Eluting Stents (EES); in 4 Fällen (4,3%) Biolimus Eluting Stents; in 9 Fällen (9,7%) Everolimus-Eluting bioresorbierbare Scaffolds (BVS), und in 3 Fällen (3,2%) wurde eine Kombination aus EESs und BVSs verwendet, um die betroffene Läsion zu behandeln.

Kein Patient erhielt eine alleinige POBA (Plain old balloon angioplasty).

3 Patienten (3,2%) entwickelten periinterventionell ein akutes Nierenversagen, ein Patient (1,1%) zeigte eine relevante Blutung im Bereich der Punktionsstelle. Bei allen anderen Patienten traten keine Komplikationen während der Indexprozedur auf.

Insgesamt wurden 95,7% ($n=89$) der Revaskularisationen über einen antegraden Zugangsweg durchgeführt. Der primäre Zugangsweg wurde überwiegend über die A. radialis gewählt (62,4%; $n=58$).

Entsprechend der aktuellen Leitlinien (Sousa-Uva, 2019) erfolgte bei 83 Patienten eine postinterventionelle duale Thrombozytenaggregationshemmung (89,2%), in 10 Fällen (10,8%) eine Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmung und oraler Antikoagulation.

Die Zeit zwischen der Index- und der invasiven Follow-up Untersuchung lag durchschnittlich bei 206 ± 129 Tagen (Median 185 (IQR 127-237 Tage)).

Bei der Auswertung der während des Follow-up erhobenen Herzkatheteruntersuchungen zeigten sich folgende Befunde:

Die Inzidenz für Wiederverschlüsse war gering (7,5%, $n=7$). Restenosen (inklusive erneuter Gefäßverschlüsse) der vorherigen CTO-Läsion traten in 11,8% ($n=11$) der Fälle auf.

Bei 5 Patienten (5,4%), wurde eine erneute Behandlung (PCI – percutaneous coronary intervention) im Gefäß der ehemaligen CTO-Läsion (TVR = Target Vessel Revascularisation) durchgeführt. Bei zwei Patienten war als Interventionsziel die vorherige CTO-Läsion betroffen, bei drei Patienten traten de Novo Stenosen in unmittelbarer Nachbarschaft der ehemaligen CTO-Läsion auf.

Die kumulative Inzidenz des kombinierten Endpunktes lag somit bei 15,1% ($n=14$).

Detaillierte Ergebnisse finden sich in den Tabellen 4a-c.

Tabelle 4a: Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Reokklusion

	Reokklusion	keine Reokklusion	p-Wert	Univariable Regressionsanalyse; OR [95% CI]	p für univariable OR	Multivariable Regressionsanalyse; OR [95% CI]	p für multivariable OR
J-CTO Score und Subfaktoren							
J-CTO Score	1,86 ± 1,07	1,47 ± 1,09	0,307	1,39 (0,69-2,80)	0,363	1,42 (0,64-3,16)	0,394
Blunt Stump	28,6	29,1	1,000	0,98 (0,18-5,37)	0,987	1,21 (0,20-7,15)	0,835
Kalzifizierung	71,4	48,8	0,435	2,62 (0,48-12,24)	0,265	3,00 (0,52-17,26)	0,219
Biegung > 45°	42,9	25,6	0,381	2,18 (0,45-10,52)	0,331	2,04 (0,37-11,17)	0,406
Länge > 20mm	42,9	30,2	0,673	1,73 (0,36-8,29)	0,492	1,46 (0,27-8,05)	0,663
Erneuter Versuch	0,0	14,0	0,589	nicht berechenbar		nicht berechenbar	
J-CTO Summe > 2	71,4	41,8	0,234	3,47 (0,64-18,91)	0,150	3,75 (0,61-22,90)	0,153
J-CTO Summe ≥ 3	28,6	22,1	0,654	1,41 (0,25-7,86)	0,695	1,40 (0,21-8,99)	0,721
Baseline Parameter							
weibliches Geschlecht	28,6	14,0	0,283	2,47 (0,43-14,19)	0,312	3,77 (0,54-26,43)	0,182
Alter bei Indexprozedur	65±6,9	65,6±11,3	0,843	1,00 (0,93-1,07)	0,891	0,99 (0,91-1,08)	0,822

Reduzierte LVEF	20,0	30,5	1,000	0,57 (0,06-5,46)	0,625	0,43 (0,04-5,09)	0,426
LVEF zu Beginn	51,8±6,6	50,4±9,8	0,923	1,02 (0,92-1,13)	0,756	1,92 (0,91-1,16)	0,713
BMI (kg/m ²)	23,6±2,1	25,9±4,9	0,356	0,89 (0,70-1,13)	0,349	0,79 (0,57-1,09)	0,147
Adipositas	0,0	22,6	0,571	nicht berechenbar		nicht berechenbar	
Diabetes Mellitus	42,9	32,6	0,682	1,55 (0,33-7,42)	0,581	1,63 (0,32-8,41)	0,560
Raucher	57,1	57,0	1,000	1,01 (0,21-4,78)	0,993	0,95 (0,18-5,12)	0,948
Hyperlipidämie	71,4	58,1	0,696				
Arterielle Hypertonie	85,7	79,1	1,000	1,59 (0,18-14,05)	0,677	1,38 (0,14-13,94)	0,787
Positive Familienanamnese	42,9	24,4	0,369				
Angina pectoris bei Indexuntersuchung	57,1	57,0	1,000	1,01 (0,21-4,78)	0,993	0,96 (0,19-4,79)	0,957
Symptome bei der Indexuntersuchung	100	80,2	0,342	nicht berechenbar		nicht berechenbar	
Niereninsuffizienz	14,3	5,8	0,383	2,70 (0,27-26,97)	0,398	2,72 (0,23-32,34)	0,427
Vitalitätsnachweis im CTO Gebiet	83,3	56,0	0,395	3,94 (0,44-35,16)	0,220	3,92 (0,37-40,86)	0,254

CTO Gefäß	LAD 28,6; RCX 42,9; RCA 28,6	LAD 19,8; RCX 23,3; RCA 57,0	0,332	0,58 (0,23-1,45)	0,246	0,50 (0,18-1,38)	0,180
spezielle Untersuchungsdaten							
Reduzierter TIMI-Flow postinterventionell	100,0	8,1	<0,001	21,39 (3,51-126,74)	0,001	20,36 (3,12-129,00)	0,001
Stentlänge (mm)	36,3±41,1	58,3±29,2	0,044	0,97 (0,94-1,00)	0,082	0,97 (0,94-1,00)	0,081
Stent Anzahl	1,6±1,6	2,2±1,0	0,065	0,52 (0,22-1,24)	0,140	0,52 (0,21-1,29)	0,156
Fluoroskopie Dosis (cgy*dm)	8062±4148	7363±6308	0,351	1,00 (1,00-1,00)	0,772	1,00 (1,00-1,00)	0,748
Fluoroskopie Zeit (min)	29,6±18,0	26,0±15,9	0,570	1,01 (0,97-1,06)	0,571	1,02 (0,97-1,07)	0,470
Dauer (min)	165,1±26,8	123,8±44,8	0,006	1,02 (1,00-1,04)	0,028	1,02 (1,00-1,04)	0,025
Kontrastmittel Volumen (ml)	277,4±159,4	240,7±103,1	0,662	1,00 (1,00-1,01)	0,387	1,01 (1,00-1,01)	0,287
Periinterventionelle CK (u/l)	178,3±141,2	116,0±94,9	0,276	1,00 (1,00-1,01)	0,160	1,01 (1,00-1,01)	0,153

High-sensitive Troponin I, periinterventionell (pg/ml)	1126,3±1560,6	412,0±139,4	0,013	1,00 (1,00-1,00)	0,273	1,00 (1,00-1,00)	0,286
Kreatinin, periinterventionell (mg/dl)	0,93±0,11	1,16±0,97	0,412	0,15 (0,02-9,98)	0,372	0,07 (0,00-8,94)	0,284
CrP, periinterventionell (mg/l)	37,0±59,5	7,77±15,7	0,238	1,03 (1,00-1,05)	0,038	1,03 (1,00-1,06)	0,049
Follow-up Visite							
Angina pectoris bei Follow-up	28,6	32,5	1,000	0,83 (0,15-4,56)	0,830	0,75 (0,13-4,45)	0,750
Symptome bei Follow-up	42,9	53,4	0,704	0,65 (0,14-3,09)	0,590	0,69 (0,14-3,36)	0,642

Tabelle 4a: Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Reokklusion
CTO= Chronic Total Occlusion, J-CTO Score= Multicenter CTO Registry of Japan Score , TIMI-Flow= Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Klassifikation,
BMI= Body Mass Index CK= Creatinkinase, CrP= C-reaktives Protein, OR = Odds ratio

Tabelle 4b: Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Restenose.

	Restenose	keine Restenose	p-Wert	Univariable Regressionsanalyse; OR [95% CI]	p für univariable OR	Multivariable Regressionsanalyse; OR [95% CI]	p für multivariable OR
J-CTO Score und Subfaktoren							
J-CTO Score	1,55±1,21	1,49±1,08	0,843	1,05 (0,59-1,87)	0,868	1,03 (0,54-1,95)	0,929
Blunt Stump	18,2	30,5	0,500	0,51 (0,10-2,52)	0,406	0,52 (0,10-2,81)	0,449
Kalzifizierung	63,6	48,8	0,523	1,84 (0,50-6,76)	0,360	1,91 (0,48-7,64)	0,358
Biegung > 45°	36,4	25,6	0,479	1,66 (0,44-6,24)	0,453	1,79 (0,42-7,61)	0,429
Länge > 20mm	36,4	30,5	0,735	1,30 (0,35-4,86)	0,693	1,14 (0,27-4,75)	0,859
Erneuter Versuch	0,0	14,6	0,348	nicht berechenbar		nicht berechenbar	
J-CTO Summe > 2	54,5	42,7	0,527	1,61 (0,46- 5,71)	0,460	1,64 (0,41-6,50)	0,481
J-CTO Summe ≥ 3	37,5	22,0	0,707	1,33 (0,32- 5,55)	0,693	1,26 (0,27-5,84)	0,768
Baseline Parameter							
weibliches Geschlecht	36,4	12,2	0,058	4,11 (1,02- 16,61)	0,047	8,88 (1,58-49,89)	0,013

Alter bei Indexprozedur	65,6±7,5	65,6±11,5	0,988	1,00 (0,94- 1,06)	0,988	1,00 (0,93-1,07)	0,995
Reduzierte LVEF	22,2	30,9	0,713	0,64 (0,12- 3,40)	0,599	0,49 (0,08-3,10)	0,449
LVEF zu Beginn	51,0±6,4	50,5±10,0	0,667	1,01 (0,93- 1,09)	0,873	1,01 (0,92-1,1)	0,895
BMI (kg/m ²)	23,1±2,7	26,1±4,9	0,129	0,86 (0,71-1,05)	0,130	0,73 (0,55-0,98)	0,037
Adipositas	0,0	23,7	0,330	nicht berechenbar		nicht berechenbar	
Diabetes Mellitus	54,5	30,5	0,171	2,74 (0,76- 9,81)	0,122	3,10 (0,80-12,08)	0,103
Raucher	54,5	57,3	1,000	0,89 (0,25- 3,17)	0,862	0,90 (0,23-3,55)	0,874
Hyperlipidämie	54,5	59,8	0,754	0,81 (0,23-2,87)	0,742	0,69 (0,18-2,67)	0,587
Arterielle Hypertonie	81,8	79,3	1,000	1,18 (0,23- 5,96)	0,844	0,95 (0,16-5,55)	0,955
Positive Familienanamnese	36,4	24,4	0,466	1,77 (0,47- 6,68)	0,399	2,20 (0,53-9,09)	0,275
Angina pectoris bei Indexuntersuchung	54,5	57,3	1,000	0,89 (0,25- 3,17)	0,862	0,78 (0,20-2,97)	0,712
Symptome bei der Indexuntersuchung	100	79,3	0,206	nicht berechenbar		nicht berechenbar	
Niereninsuffizienz	9,1	6,1	0,541	1,54 (0,16- 14,55)	0,706	1,52 (0,14-16,61)	0,732
Vitalitätsnachweis im CTO Gebiet	80,0	55	0,181	3,27 (0,65- 16,39)	0,149	3,49(0,63-19,37)	0,153

CTO Gefäß	LAD 18,2, RCX 27,3, RCA 54,5	LAD 20,7; RCX 24,4; RCA 54,9	0,969	1,04 (0,47- 2,30)	0,931	0,98 (0,37-2,14	0,797
spezielle Untersu- chungsdaten							
Reduzierter TIMI- Flow postinterventi- onell	90,9	4,9	<0,001	18,75 (4,39- 80,12)	<0,001	21,29 (4,28-105,97)	<0,001
Stentlänge (mm)	38,2±36,2	59,1±29,0	0,020	0,98 (0,95-1,00)	0,041	0,98 (0,95-1,00)	0,051
Stent Anzahl	1,6±1,4	2,2±1,0	0,040	0,55 (0,28- 1,10)	0,090	0,58 (0,28-1,17)	0,125
Fluoroskopie Dosis (cgy*dm)	7547±4697	7398±6352	0,677	1,00 (1,00-1,00)	0,939	1,00 (1,00-1,00)	0,871
Fluoroskopie Zeit (min)	30,8±18,8	25,7±15,6	0,388	1,02 (0,98-1,06)	0,320	1,02 (0,99-1,07)	0,233
Dauer (min)	154,6±44,0	123,2±44,0	0,013	1,01 (1,00-1,03)	0,036	1,02 (1,00-1,03)	0,030
Kontrastmittel Volumen (ml)	279,2±141,2	238,8±102,4	0,372	1,00 (1,00-1,01)	0,245	1,00 (1,00-1,01)	0,200
Periinterventionelle CK (u/l)	132,7±120,8	118,0±96,6	0,929	1,00 (1,00-1,01)	0,676	1,01 (0,99-1,01)	0,757

High-sensitive Troponin I, periinterventionell (pg/ml)	771,4±1255,7	420,7±1425,5	0,013	1,00 (1,00-1,00)	0,472	1,00 (1,00-1,00)	0,247
Kreatinin, periinterventionell (mg/dl)	0,96±0,14	1,17±0,99	0,636	0,34 (0,02-6,87)	0,482	0,12 (0,00-4,57)	0,256
CrP, periinterventionell (mg/l)	23,6±47,7	8,1±16,4	0,712	1,02 (1,00-1,04)	0,111	1,02 (1,00-1,05)	0,067
Follow-up Visite							
Angina pectoris bei Follow-up	36,4	31,6	0,741	1,23(0,33-4,61)	0,754	1,24 (0,30-5,07)	0,762
Symptome bei Follow-up	54,5	52,4	1,000	1,09 (0,31-3,85)	0,895	1,27 (0,34-4,71)	0,723

Tabelle 4b: Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Restenose
CTO= Chronic Total Occlusion, J-CTO Score= Multicenter CTO Registry of Japan Score , TIMI-Flow= Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Klassifikation,
BMI= Body Mass Index CK= Creatinkinase, CrP= C-reaktives Protein, OR = Odds ratio

Tabelle 4c: Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Target Vessel Failure

	TVF	kein TVF	p-Wert	Univariable Regressionsanalyse; OR [95% CI]	p für univariable OR	Multivariable Regressionsanalyse; OR [95% CI]	p für multivariable OR
J-CTO Score und Subfaktoren							
J-CTO Score	1,60±1,82	1,49±1,05	0,889	1,08 (0,64-1,82)	0,774	1,11 (0,62-1,98)	0,728
Blunt Stump	21,4	30,5	0,750	0,63 (0,16- 2,44)	0,499	0,64 (0,15-2,77)	0,635
Kalzifizierung	57,1	49,4	0,773	1,37 (0,43-4,31)	0,593	1,67 (0,49-5,72)	0,418
Biegung > 45°	35,7	25,3	0,514	1,64 (0,49-5,47)	0,422	1,86 (0,48-7,21)	0,368
Länge > 20mm	35,7	30,4	0,757	1,27 (0,39-4,20)	0,692	1,09 (0,29-4,08)	0,904
Erneuter Versuch	7,1	13,9	0,685	0,48 (0,06-4,01)	0,494	0,40 (0,04-4,03)	0,437
J-CTO Summe > 2	50,0	43,0	0,772	1,32 (0,43-4,13)	0,629	1,47 (0,40-5,37)	0,559
J-CTO Summe ≥ 3	28,6	21,5	0,511	1,46 (0,41-5,24)	0,562	1,35 (0,33-5,45)	0,676
Baseline Parameter							
weibliches Geschlecht	35,7	11,3	0,034	4,32 (1,18-15,78)	0,027	11,03 (2,08-58,47)	0,005

Alter bei Indexprozedur	60,6±13,4	66,5±10,4	0,063	0,96 (0,91-1,00)	0,071	0,95 (0,90-1,01)	0,080
Reduzierte LVEF	30,0	29,6	1,000	1,02 (0,23-4,44)	0,981	0,70 (0,13-3,87)	0,680
LVEF zu Beginn	50,4±6,4	50,6±10,1	0,466	1,00 (0,93-1,07)	0,962	1,00 (0,92-1,09)	0,956
BMI (kg/m ²)	23,8±4,8	26,1±4,8	0,158	0,89 (0,76-1,05)	0,158	0,80 (0,65-0,99)	0,037
Adipositas	10,0	23,2	0,675	0,37 (0,04-3,18)	0,363	0,22 (0,02-2,17)	0,195
Diabetes Mellitus	42,9	31,6	0,540	1,62 (0,51-5,17)	0,415	2,22 (0,62-7,99)	0,220
Raucher	57,1	57,0	1,000	1,01 (0,32-3,18)	0,990	0,76 (0,22-2,60)	0,655
Hyperlipidämie	50,0	60,8	0,558	0,65 (0,21-2,02)	0,453	0,74 (0,21-2,62)	0,646
Arterielle Hypertonie	78,6	79,7	1,000	0,93 (0,23-3,74)	0,920	1,05 (0,24-4,68)	0,948
Positive Familienanamnese	35,7	24,1	0,343	1,75 (0,52-5,88)	0,362	1,87 (0,49-6,49)	0,381
Angina pectoris bei Indexuntersuchung	50,0	58,2	0,574	0,72 (0,23-2,24)	0,568	0,70 (0,21-2,40)	0,704
Symptome bei der Indexuntersuchung	92,9	79,7	0,453	3,30 (0,40-27,14)	0,266	8,65 (0,62-121,31)	0,109
Niereninsuffizienz	7,1	6,3	1,000	1,14 (0,12-10,55)	0,909	1,55 (0,15-16,12)	0,713
Vitalitätsnachweis im CTO Gebiet	69,2	55,8	0,545	1,78 (0,50-6,28)	0,370	2,54 (0,59-10,98)	0,212

CTO Gefäß	LAD 14,3, RCX 28,6, RCA 57,1	LAD 21,5; RCX 24,1; RCA 54,4	0,811	1,18 (0,56-2,47)	0,667	0,97 (0,43-2,19)	0,936
spezielle Untersuchungsdaten							
Reduzierter TIMI-Flow postinterventionell	71,4	5,1	<0,001	10,29 (2,79-37,88)	<0,001	11,00 (2,66-45,45)	0,001
Stentlänge (mm)	43,0±35,9	59,0±29,0	0,042	0,98 (0,96-1,00)	0,076	0,98 (0,95-1,00)	0,060
Stent Anzahl	1,9±1,3	2,2±1,0	0,183	0,72 (0,40-1,27)	0,249	0,70 (0,38-1,29)	0,255
Fluoroskopie Dosis (cgy*dm)	7134±4324	7465±6449	0,830	1,00 (1,00-1,00)	0,852	1,00 (1,00-1,00)	0,868
Fluoroskopie Zeit (min)	30,2±18,0	25,6±15,6	0,347	1,02 (0,98-1,05)	0,321	1,03 (0,99-1,06)	0,185
Dauer (min)	144,4±45,7	123,8±44,4	0,056	1,01 (1,00-1,02)	0,120	1,01 (0,99-1,03)	0,056
Kontrastmittel Volumen (ml)	263,8±132,2	239,9±103,2	0,576	1,00 (1,00-1,01)	0,444	1,00 (1,00-1,01)	0,486
Periinterventionelle CK (u/l)	123,5±108,9	119,9±98,9	0,802	1,00 (1,00-1,01)	0,902	1,00 (0,99-1,01)	0,973

High-sensitive Troponin I, periinterventionell (pg/ml)	662,4±112 4,7	425,5±145 1,3	0,044	1,00 (1,00-1,00)	0,581	1,00 (1,00-1,00)	0,459
Kreatinin, periinterventionell (mg/dl)	0,96±0,13	1,18±1,01	0,580	0,30 (0,02-4,62)	0,389	0,22 (0,01-5,91)	0,366
CrP, periinterventionell (mg/l)	21,8±45,6	8,1±16,5	0,685	1,02 (1,00-1,04)	0,135	1,02 (1,00-1,04)	0,103
Follow-up Visite							
Angina pectoris bei Follow-up	35,7	31,6	0,763	1,20 (0,36-3,98)	0,761	0,99 (0,28-3,59)	0,992
Symptome bei Follow-up	50,0	53,2	1,000	0,88 (0,28-2,75)	0,881	0,92 (0,28-3,01)	0,891

Tabelle 4c: Detaillierte Ergebnisse für Baseline-, periprozedurale- und Follow-up Daten, stratifiziert nach der Inzidenz des Endpunktes Target Vessel Failure CTO= Chronic Total Occlusion, J-CTO Score= Multicenter CTO Registry of Japan Score , TIMI-Flow= Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Klassifikation, BMI= Body Mass Index CK= Creatinkinase, CrP= C-reaktives Protein, OR = Odds ratio

Bei der statistischen Auswertung der Baseline- und periprozeduralen Daten der Patienten waren, stratifiziert für die jeweiligen Endpunkte, mehrere signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen festzustellen.

Die Patienten mit einem reduzierten TIMI-Fluss des Zielgefäßes direkt nach der initialen Prozedur, erreichten alle jeweiligen Endpunkte signifikant häufiger:

Sowohl erneute Gefäßverschlüsse (100% vs. 8,1%, $p < 0,001$) als auch Restenosen (90,9% vs. 4,9%, $p < 0,001$) traten signifikant vermehrt auf.

Ebenso wiesen die Patienten, welche die Endpunkte erreichten, ein signifikant höheres periinterventionelles Troponin I auf ($1126,3 \pm 1560,6$ vs. $412,0 \pm 1391,4$, $p = 0,006$ für erneute Gefäßverschlüsse, $771,4 \pm 1255,7$ vs. $420,7 \pm 1425,5$, $p = 0,013$ für Restenosen, und $662,4 \pm 1124,7$ vs. $425,5 \pm 1451,3$, $p = 0,044$ für TVF als kombinierten Endpunkt).

Auch war die kumulative Länge der implantierten Stents signifikant kürzer ($36,3 \pm 41,1$ vs. $58,3 \pm 29,2$, $p = 0,044$ für erneute Gefäßverschlüsse, $38,2 \pm 36,2$ vs. $59,1 \pm 29,0$ mm, $p = 0,020$ für Restenosen, $43,0 \pm 35,9$ vs. $59,0 \pm 29,0$ mm, $p = 0,042$ für TVF).

Weitere Faktoren mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen waren eine geringere Anzahl der implantierten Stents für Restenosen, wie auch eine kürzere Dauer der initialen CTO-Intervention für Wiederverschlüsse und Restenosen.

Frauen waren in der Gruppe des kombinierten Endpunktes (TVF) zur Zeit des Follow-up, signifikant überrepräsentiert (35,7% vs. 11,3%, $p = 0,034$).

Ebenso konnte bei Frauen ein Trend für höhere Inzidenzen von Restenosen und der erneuten Gefäßverschlüsse festgestellt werden, wenn diese auch keine statistische Signifikanz hatten.

Mittels Regressionsanalyse wurden odds ratios (OR) errechnet, um potentielle Einflussfaktoren auf das Erreichen der jeweiligen Endpunkte zu untersuchen. Als individueller Faktor, der hierbei signifikant mit höherer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer TVF assoziiert werden konnte, wurde ein reduzierter TIMI Flow am Ende der Indexprozedur für alle angegebenen Endpunkte identifiziert: für Reokklusion zeigte sich eine OR von 20,36 (95% CI: 3,21–129,00), $p = 0,001$), für Restenose eine

OR von 21,29 (95% CI: 4,28–105,97), $p < 0,01$) und für den kombinierten Endpunkt/TVF eine OR von 11,00 (95% CI: 2,66–45,45), $p = 0,001$).

Weibliches Geschlecht erwies sich als potentieller Prädiktor für das Auftreten von Restenosen (OR: 8,88 (95% CI: 1,58–49,89), $p = 0,013$), wie auch für das Auftreten von TVF (OR: 11,03 (95% CI: 2,08–58,47), $p = 0,005$).

Ebenfalls war ein niedriger BMI assoziiert mit höherer Wahrscheinlichkeit für Restenosen (OR: 0,73 (95% CI: 0,55–0,98), $p = 0,037$) und TVF (OR: 0,80 (95% CI: 0,65–0,99), $p = 0,037$).

Der J-CTO Score zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, wie auch das Vorkommen seiner einzelnen Unterpunkte, korrelierten in der vorliegenden Auswertung nicht mit dem Auftreten jeder der drei Endpunkte (OR für Reokklusion: 1,42 (CI: 0,64–3,16); OR für Restenose: 1,03 (CI: 0,54–1,95), OR für Target Vessel Failure: 1,11 (CI: 0,62–1,98)). Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zu den jeweiligen Unterpunkten des J-CTO Scores.

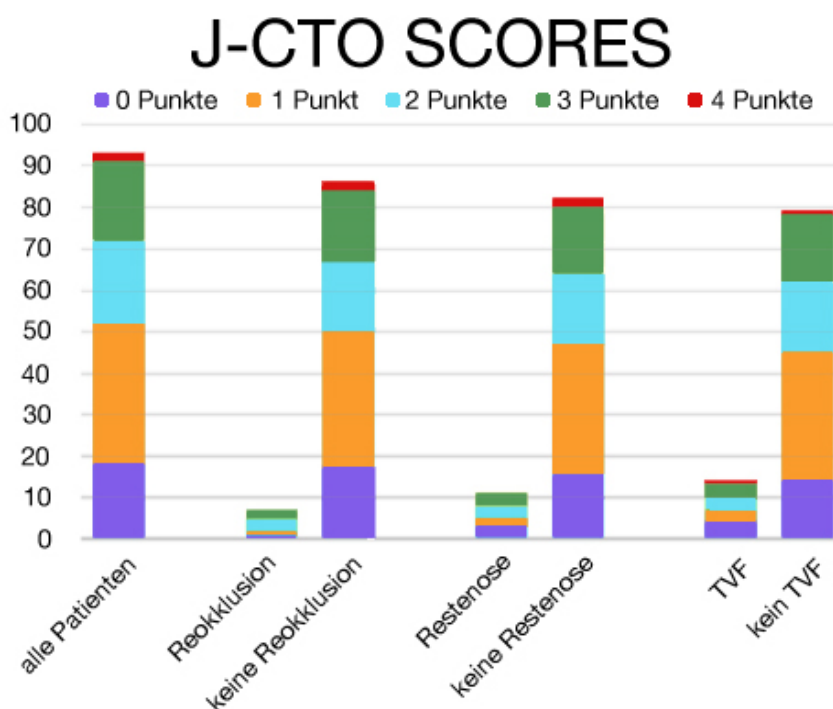


Abbildung 4: Verteilung des J-CTO Scores aller Patienten in den Gruppen, die die jeweiligen Endpunkte erreichten. J-CTO Scores wurden für die komplette Studienpopulation und für die Endpunkte errechnet.

Um potentielle Zusammenhänge zwischen dem J-CTO Score und dem Erreichen der Endpunkte weiter zu untersuchen, wurden ROC (receiver operating characteristic) Analysen berechnet. Die „area under the curve (AUC) für Wiederverschlüsse wurde hierbei mit 0.61 (95% CI 0.40–0.82) ermittelt, für Restenosen mit 0.52 (95% CI 0.32–0.71), und für TVF mit 0.51 (95% CI 0.33–0.70) (Abbildungen 5,6,7), was ebenfalls gegen einen relevanten statistischen Zusammenhang zwischen dem Punktwert des J-CTO Scores und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der jeweiligen Endpunkte spricht.

Interessanterweise korrelierte auch die Anwesenheit von Symptomen zum Zeitpunkt des invasiven Follow-ups – weder typische Angina pectoris, noch Dyspnoe - mit dem angiographischen Befund bzw. dem Nachweis von erneuten Gefäßverschlüssen, Restenosen oder TVF. (siehe Tabellen 4a-c).

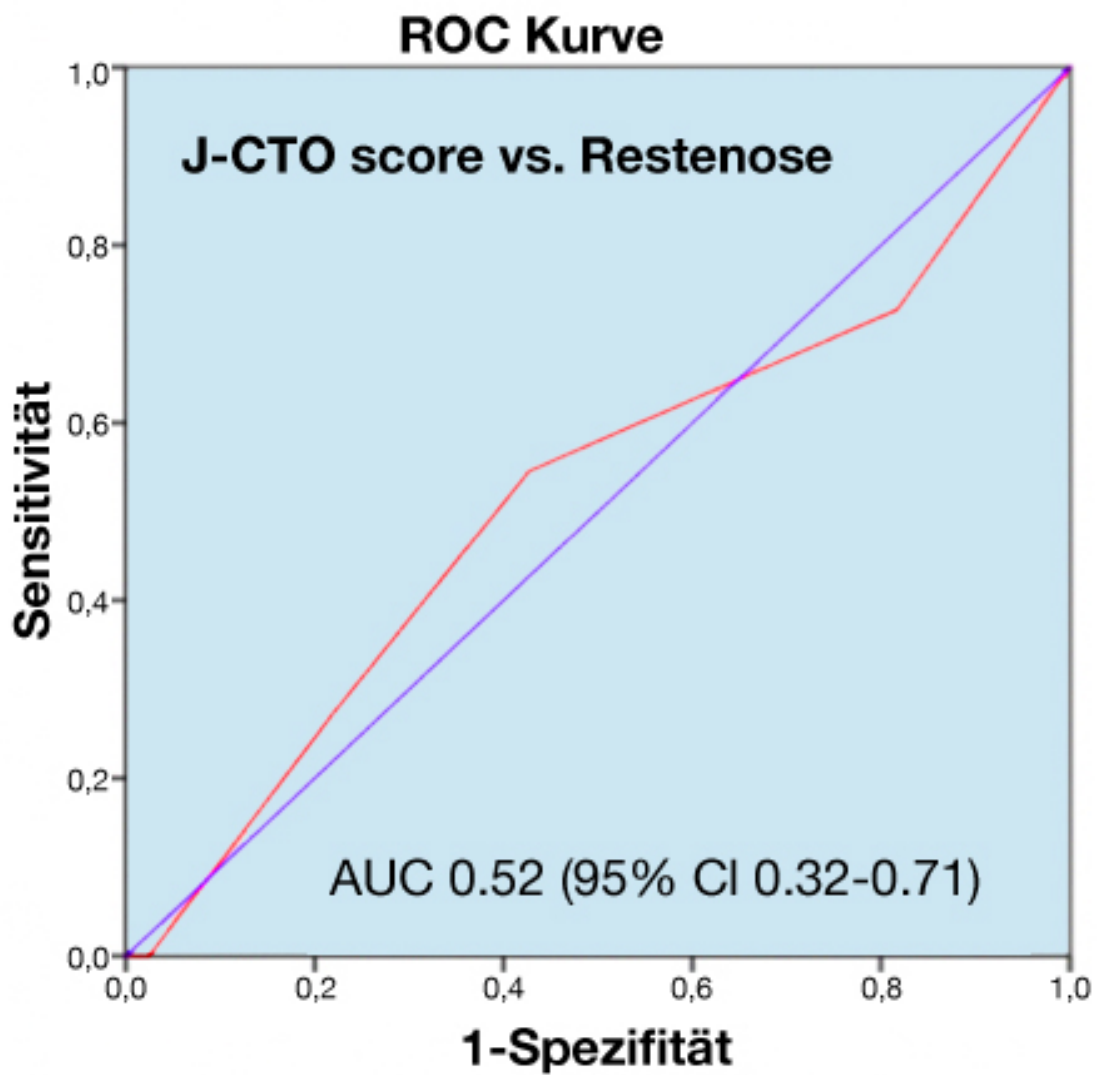


Abbildung 5: ROC Kurve J-CTO Score vs. Restenose,

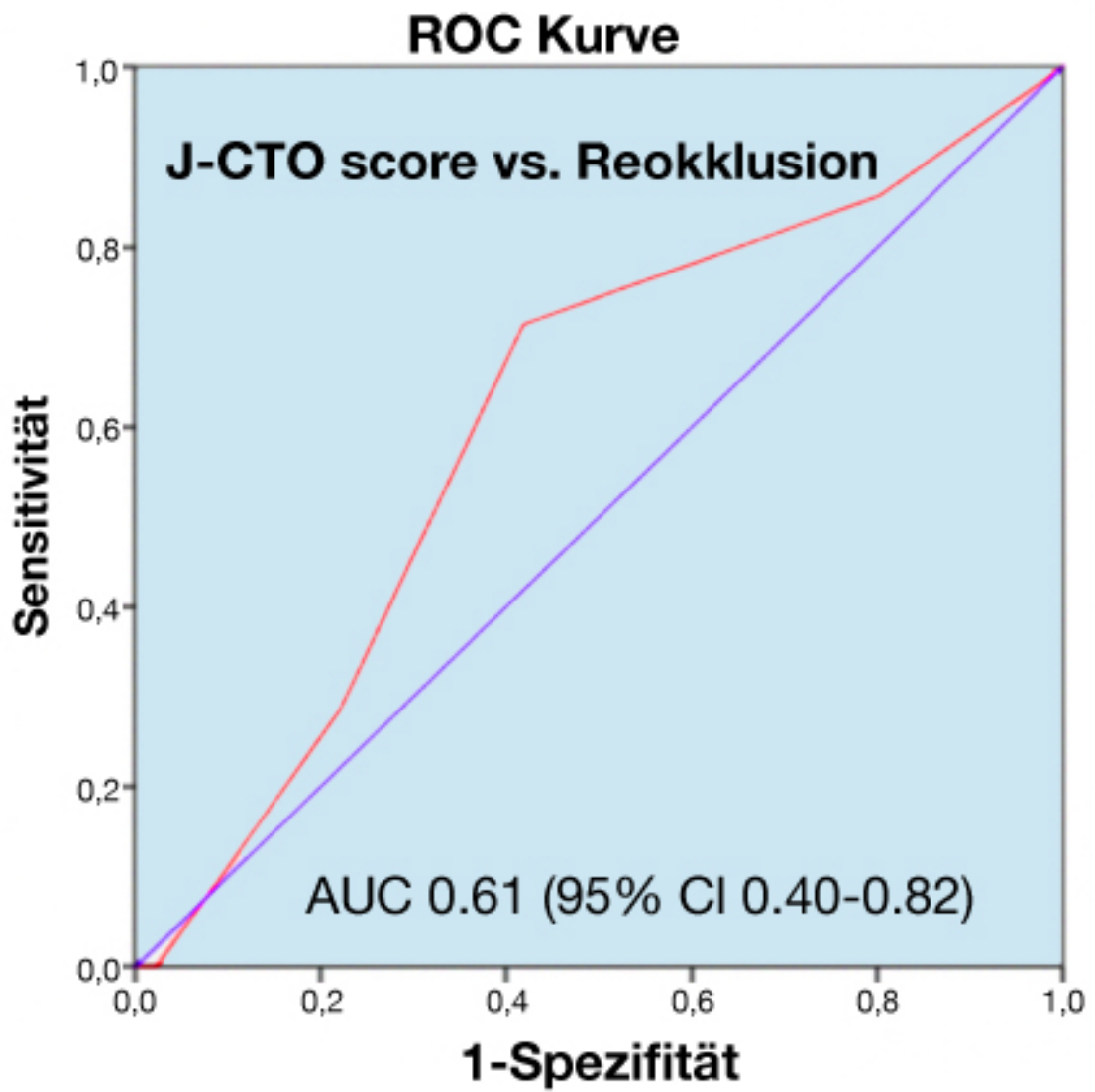


Abbildung 6: ROC Kurve J-CTO Score vs. Reokklusion.

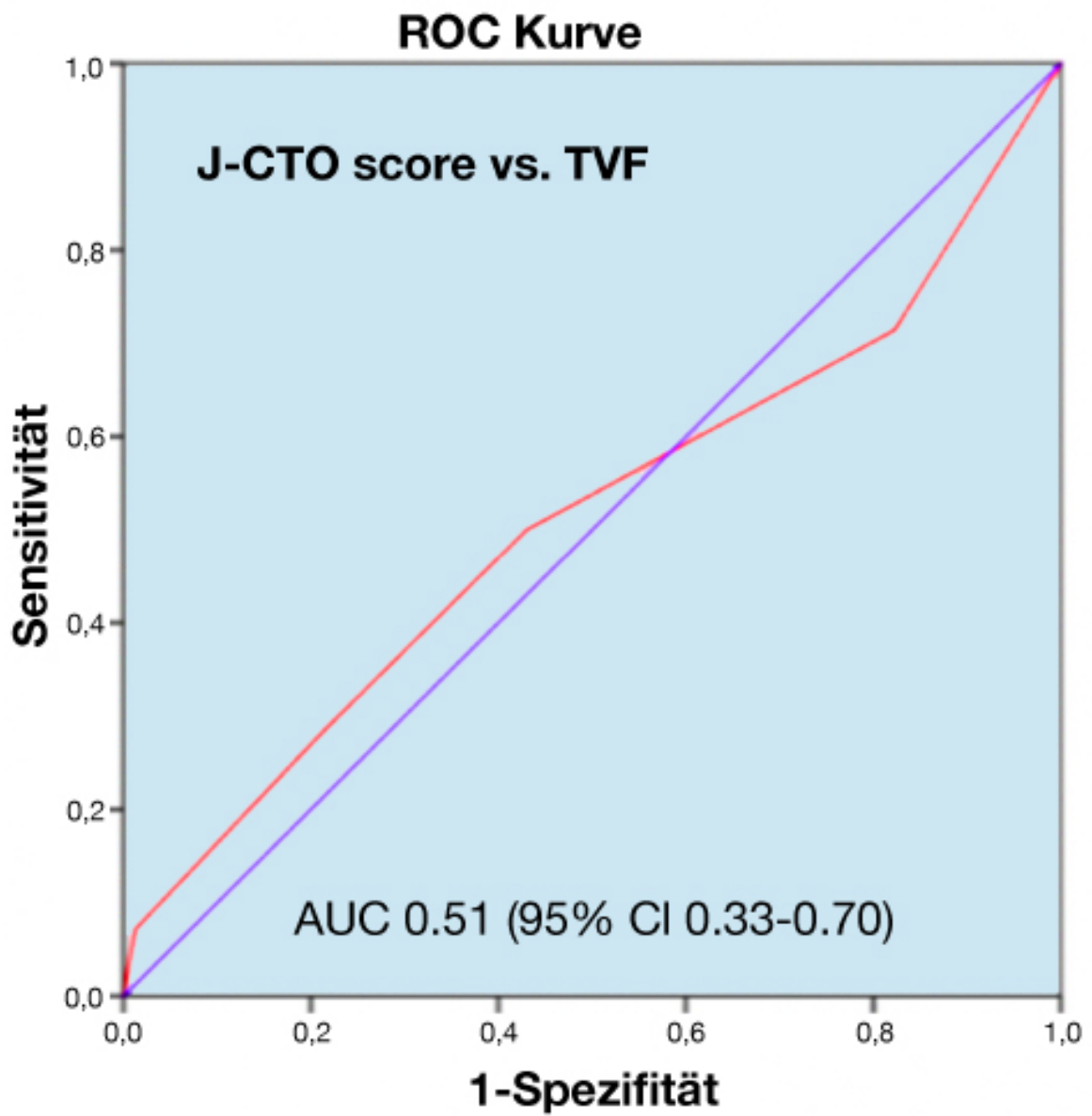


Abbildung 7: ROC Kurve J-CTO Score vs. Target Vessel Failure.

7. Diskussion:

Bei der interventionellen Behandlung von CTO-Läsionen kann in Zentren mittlerweile eine sehr hohe Erfolgsrate der akuten Rekanalisation erzielt werden. Bislang existieren relativ wenige Daten bezüglich des Langzeiterfolges hinsichtlich angiographischer Langzeitergebnisse nach CTO Revaskularisationen, zumal invasive Kontrollen nicht standardmäßig durchgeführt werden. Entsprechend gibt es derzeit kaum Evidenz hinsichtlich möglicher Prädiktoren für Restenosen und Wiederverschlüsse.

Die Ergebnisse der vorliegenden monozentrischen, retrospektiven Studie ergeben sich wie folgt:

- 1) Es wurden CTO Läsionen mittleren- bis hohen Schwierigkeitsgrades (J-CTO Score $1,49 \pm 1,09$) erfolgreich rekanalisiert, beim routinemäßigen invasiven Follow-up zeigten sich insgesamt nur sehr wenige Reokklusionen der betroffenen Gefäße.
- 2) Die Inzidenz für Restenosen, eine notwendige Revaskularisation des Zielgefäßes und den kombinierten Endpunkt (Target vessel Failure; TVF) zeigte sich auf moderatem, doch insgesamt relevantem Level.
- 3) Von allen untersuchten klinischen Parametern war ein reduzierter TIMI-Flow am Ende der Index-Prozedur der stärkste Prädiktor für das spätere Erreichen der Endpunkte zum Zeitpunkt des invasiven Follow-Up.
- 4) Weiterhin waren Patienten mit erhöhtem Troponin I nach der Indexprozedur und kürzerer kumulativer Länge der implantierten Stents überrepräsentiert in den Gruppen, bei denen sich später invasiv erneute Koronarereignisse zeigten.
- 5) Frauen hatten ein höheres Risiko für einen target vessel failure als Männer.
- 6) Der J-CTO Score, der vor der Indexuntersuchung erhoben wurde, war nicht mit dem Erreichen einer der Endpunkte korreliert.

Bereits vorhergehende retrospektive Studien anderer Zentren haben versucht, mögliche Prädiktoren für spätere kardiale Komplikationen bei Patienten, die einer Revascularisation einer CTO-Läsion unterzogen wurden, zu identifizieren, wobei bei den meisten ein klinisches Follow-up ohne Kontroll-Koronarangiographie erfolgte.

In einer retrospektiven Analyse von 249 Patienten mit einem nicht-invasiven Follow-up nach $19,8 \pm 13,1$ Monaten wurde ein höherer J-CTO Score mit einer höheren Rate von Major Adverse cardiovascular Events (MACEs) in Verbindung gebracht (Forouzanmehr et al. 2018).

Obwohl die Basisdaten dieser Studie mit unseren vergleichbar waren (Alter 63 ± 11 Jahre vs. $65,6 \pm 11,0$ Jahre in unserer Studie, 70,3% vs. 84,9% männlich, rechtes Koronargefäß in 49,4% als Zielgefäß vs. 54,8%, J-CTO score $1,8 \pm 1,0$ vs. $1,49 \pm 1,09$), ist das Studiendesign doch bedeutend unterschiedlich zu der hier vorliegenden Studie, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte. So war die Follow-up Untersuchung umfragebasiert und enthielt keine invasive Kontrolluntersuchung.

Ebenso wurden die Endpunkte im Einzelnen definiert als MACEs (kardiovaskuläre oder unbekannte Todesursache, Myokardinfarkt, TVR (repeat target vessel revascularization) mittels PCI oder CABG). In dieser Studie zeigte sich der PROGRESS CTO Score als guter prädikativer Marker für Langzeitkomplikationen nach erfolgreicher Rekanalisation, wie kardial bedingter Tod, Myokardinfarkt und TVR. Dieser war dem J-CTO Score in der Prädikation der Endpunkte sogar leicht überlegen.

In einer anderen europäischen multizentrischen, retrospektiven Analyse von insgesamt 1395 Patienten mit einem durchschnittlichen Follow-Up von 23 Monaten, zeigten sich weibliches Geschlecht, ein J-CTO Score >3 , eine vorherige PCI und eine reduzierte linksventrikuläre Funktion assoziiert mit höherer Inzidenz für das spätere Auftreten von MACE (Galassi et al. 2015).

In der hier vorliegenden Analyse identifizierten wir weibliches Geschlecht als einen potentiellen Risikofaktor für den kombinierten Endpunkt / Target Vessel Failure. Obwohl einige Registerstudien zeigten, dass Frauen, ebenso wie Männer, von einer CTO-PCI profitieren (Pershad et al. 2019), wurde auch in anderen Studien bereits das weibliche Geschlecht als Prädiktor für PCI-assoziierte Komplikationen wie auch

MACE angesehen (Galassi et al. 2015; Toma et al. 2018; Ahn et al. 2018). Es wird sogar von manchen Experten diskutiert aufgrund dieser höheren Komplikationsraten bei weiblichen Patienten ein weniger aggressives Vorgehen bei der Rekanalisation von CTO-Läsionen zu verfolgen (Guo et al. 2019). Der Grund für diese Beobachtungen bleibt aus der vorliegenden Datenlage unklar; Unterschiede des Hormonstatus bei Männern und Frauen werden als Faktoren diskutiert. Auch wenn sich aus diesen Befunden keine klare Handlungsanweisung für die Praxis ableiten lässt, sollte insbesondere bei Frauen und Risikogruppen für Komplikationen die Indikationsstellung für den Rekanalisationsversuch einer CTO-Läsion besonders sorgfältig und nach vorheriger nicht-invasiver Ischämietestung erfolgen.

Nur wenige Studien haben die Mechanismen und Prädiktoren für Target Vessel Failure bei CTO Patienten untersucht. In einer prospektiven multizentrischen Studie, in welcher die Verwendung von Sirolimus-Eluting Stents (SES) und Everolimus-Eluting Stents (EES) von 330 Patienten mit CTO verglichen wurden, waren die Raten für Reokklusionen (2,2% in der SES vs. 1,4% in der EES Gruppe) und Restenosen (8,0% vs. 2,1%) deutlich geringer als in unserer Kohorte (Teeuwen et al. 2017).

Die Follow-up Rate war mit 85% im Vergleich zu unserer Studie mit 50% hoch. Jedoch wurde in dieser Studie eine weniger strikte Definition für CTO verwendet (geschätzte Dauer des Verschlusses > 4 Wochen), was teilweise unterschiedliche Ergebnisse begünstigt haben könnte.

In einer monozentrischen retrospektiven koreanischen Registerstudie mit 235 Patienten und einer Follow-up Rate von 61,3% konnte die Länge des Gefäßverschlusses als Prädiktor für eine höhere Inzidenz für TVR identifiziert werden (Ahn et al. 2018).

In unserem Zentrum wurde routinemäßig eine invasive Kontrolluntersuchung empfohlen, die jedoch nur bei knapp 50% der Personen wahrgenommen wurde. Gemäß den europäischen Richtlinien (ESC Guidelines on myocardial revascularization 2018) ist eine elektive Kontrollkoronarangiographie routinemäßig nach der Behandlung von Hochrisikoläsionen gerechtfertigt. Die Strategie der routinemäßigen invasiven Nachsorge ist jedoch aufgrund begrenzter Evidenz auch weiterhin kontrovers diskutiert, und- im Gegensatz zur Situation in Europa- sprechen amerikanische Richtlinien keine derartige Empfehlung aus (Levine et al. 2012).

Eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie in Japan (Randomized Evaluation of Routine Follow-up Coronary Angiography after Percutaneous Coronary Intervention Trial/ ReACT Trial) an 700 Patienten, konnte keinen klaren Hinweis auf einen klinischen Nutzen für eine allgemeine angiographische Nachuntersuchung bei Patienten mit normalen Komplikationsrisiko belegen (Levine et al. 2012). Ferner ist es umstritten, ob CTO-PCIs prinzipiell mit einem Hochrisiko-PCI-Kollektiv gleichgesetzt werden können (was in den europäischen Richtlinien nicht klar definiert ist). Des Weiteren bleibt Diskussionsbedarf, inwieweit eine frühzeitige invasive Kontrolle und ggf. Behandlung von wahrscheinlich nicht symptomatischen Restenosen symptomatische und prognostische Implikationen aufweist.

Unsere Studie liefert jedoch Hinweise darauf, dass eine Kontrollkoronarangiographie nach einer Rekanalisation von CTO-Läsionen gerechtfertigt sein könnte - insbesondere bei Risikokonstellationen mit Vorhandensein spezifischer Faktoren, die zu erneuten Rezidiven koronarer Pathologien prädisponieren könnten. Die vorliegende Studie impliziert, dass – die Konstellation eines akuten Koronarsyndroms ausgenommen – Symptome per se offenbar nicht ausreichend prädiktiv sind, um Patienten mit einem Risiko für potenzielle TVF nach Rekanalisation einer CTO-Läsion zu identifizieren.

Einige Einschränkungen unserer Studie müssen bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden: Zum einen müssen statistische Aussagen aufgrund des Designs als monozentrische, retrospektive Analyse mit einer mittelfristigen Nachuntersuchung naturgemäß mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Ferner betrug, aufgrund des Charakters als klinische Beobachtungs-Studie, die Follow-up-Rate nur 49,8%, was möglicherweise eine weitere mögliche Selektionsverzerrung bedingen könnte. In einigen Fällen wurden bioresorbierbare Stents (BVS, Bioresorbable Vascular Scaffolds) zur Behandlung verwendet, die mittlerweile nicht mehr auf dem Markt verfügbar sind. Obwohl bei allen Patienten eine routinemäßige invasive Nachsorge empfohlen wurde, könnten ggf. symptomatische gegenüber asymptomatischen Personen beim Wahrnehmen der invasiven Nachuntersuchungsbesuch und somit in der Analyse überrepräsentiert sein, wofür spricht, dass die Prävalenz von Angina pectoris und Dyspnoe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Vergleich zu anderen Registern auffällig erhöht war (Galassi et al. 2015). Die Indikation für eine Nachbehandlung des Koronarbefundes (und somit TVR) basierte zum Zeitpunkt der

Durchführung auf einer individuellen Beurteilung des interventionellen Kardiologen und war nicht zwingend an ggf. eine weitere nicht-invasive oder invasive Evaluation der Stenose (z. B. Messung der fraktionierten Flussreserve, intrakoronare Bildgebung, wie optische Kohärenztomographie oder intravaskulärer Ultraschall) gebunden. Ebenso war die Evaluation eines potentiellen klinischen oder prognostischen Nutzens dieser Interventionen nicht Teil der Auswertung. Größere prospektive randomisierte Studien mit definiertem Protokoll, das idealerweise eine weitere intrakoronare Bildgebung oder invasive Flussmessung bei der Kontrollkoronarangiographie umfassen sollte, wären wünschenswert. Darüber hinaus waren – wie in vielen anderen Registern – auch in der vorliegenden Studie Patienten mit weiblichem Geschlecht deutlich unterrepräsentiert (15,1%), jedoch in vergleichbarem Ausmaß wie die meisten bislang veröffentlichten CTO-Register (Forounzandeh et al. 2018; Pershad et al. 2019; Toma et al. 2018; Ahn et al. 2018; Galassi et al. 2015), sodass auch diesbezügliche Ergebnisse mit entsprechender Vorsicht bewertet werden sollten.

8. Zusammenfassung:

In der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie untersuchten wir Ergebnisse von elektiven Kontroll-Koronarangiographien bei Patienten, die sich nach erfolgreicher Rekanalisation eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes zu einer elektiven invasiven Kontrolle vorstellten. Ziel war es ferner, neben der Häufigkeit koronarer Rezidiv-Ereignisse nach Behandlung der CTO-Läsion, potentielle Prädiktoren für koronare Wiederverschlüsse und Restenosen zu identifizieren.

Wir konnten zeigen, dass ein reduzierter TIMI-Flow am Ende der Eingangsuntersuchung höchst-signifikant mit einer erhöhten Rate späterer erneuter Gefäßkomplikationen (TVF) korreliert. Ebenso war weibliches Geschlecht mit erhöhtem Risiko für spätere TVF assoziiert, wobei eine deutliche Unterrepräsentation von Frauen in der Kohorte bei der Bewertung Berücksichtigung finden muss.

Desweiteren waren Patienten mit erhöhten periinterventionellen Troponin I Werten und einer kumulativ kürzeren Länge der implantierten Stents in der Gruppe überrepräsentiert, die später Reokklusionen und Restenosen aufwiesen und den kombinierten Endpunkt (TVF) erreichten.

Im Gegensatz zu anderen veröffentlichten Registern, die einen Zusammenhang zwischen der Höhe des J-CTO Scores vor der Intervention mit dem späteren Auftreten von kardialen Ereignissen (MACE) postulieren, konnte in der vorliegenden Studie keine statistische Korrelation zwischen J-CTO Punkten und der Wahrscheinlichkeit für Rezidivereignisse in den invasiven Kontrollen belegt werden.

Interessanterweise zeigten sich auch Symptome zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nicht prädiktiv für Befunde der Kontroll-Koronarangiographien.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine relevante Rate von koronaren Rezidivereignissen auch in Populationen wie der hier beobachteten, mit moderater Komplexität der CTO-Läsionen erwartet werden kann. Auf dem Boden der hier vorliegenden Ergebnisse könnte demnach eine prinzipielle invasive Kontrolluntersuchung nach Rekanalisation von CTO-Läsionen auf dem Boden der vorliegenden Daten durchaus gerechtfertigt sein. In jedem Falle sollte eine entsprechende Entscheidung für oder gegen eine invasive Kontrolle auch unter dem Gesichtspunkt der individuellen Risi-

kokonstellation, aus den vorliegenden Daten also insbesondere bei Frauen und Patienten mit reduziertem TIMI Flow am Ende der Eingangsuntersuchung, getroffen werden und – außerhalb eines akuten Koronarsyndroms - weniger auf der Basis des klinischen Beschwerdebildes zum Zeitpunkt des Follow-up.

9. Literaturverzeichnis

- Ahn, J., Rha, S. W., Choi, B., Choi, S. Y., Byun, J. K., Mashaly, A., Abdelshafi, K., Park, Y., Jang, W. Y., Kim, W., Choi, J. Y., Park, E., Na, J. O., Choi, C. U., Kim, E., Park, C. G., Seo, H. S., Oh, D. J., Byeon, J., Park, S., Yu, H. (2018). Impact of chronic total occlusion lesion length on six-month angiographic and 2-year clinical outcomes. *PloS one*, 13(11), e0198571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198571>
- Auerbach, O. Carter, HW., Garfinkel, L., Cuyler Hammond, E. (1976). Cigarette Smoking and Coronary Artery Disease: A Macroscopic and Microscopic Study, *Chest*, Volume 70, Issue 6, Pages 697-705
- Brilakis (2013) *Manual of Coronary Chronic Total Occlusion Interventions*. Cambridge: Academic Press
- Brilakis, E. S., Grantham, J. A., Rinfret, S., Wyman, R. M., Burke, M. N., Karpaliotis, D., Lembo, N., Pershad, A., Kandzari, D. E., Buller, C. E., DeMartini, T., Lombardi, W. L., & Thompson, C. A. (2012). A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC. Cardiovascular interventions*, 5(4), 367–379. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.02.006>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2018. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Konsultationsfassung. www.khk.versorgungsleitlinien.de
- Campeau L. (1976). Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54(3), 522–523.
- Carlino, M., Godino, C., Latib, A., Moses, J. W., & Colombo, A. (2008). Subintimal tracking and re-entry technique with contrast guidance: a safer approach. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 72(6), 790–796. <https://doi.org/10.1002/ccd.21699>
- Cheney, A., Kearney, K. E., & Lombardi, W. (2018). Sex-Based Differences in Chronic Total Occlusion Management. *Current atherosclerosis reports*, 20(12), 60. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0760-8>
- Christakopoulos, G. E., Christopoulos, G., Carlino, M., Jeroudi, O. M., Roesle, M., Rangan, B. V., Abdullah, S., Grodin, J., Kumbhani, D. J., Vo, M., Luna, M., Alaswad, K., Karpaliotis, D., Rinfret, S., Garcia, S., Banerjee, S., & Brilakis, E. S. (2015). Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *The American journal of cardiology*, 115(10), 1367–1375. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.038>

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.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.065>

Christopoulos G, Menon RV, Karpaliotis D, Alaswad K, Lombardi W, Grantham A, Patel VG, Rangan BV, Brilakis E. (2014) The efficacy and safety of the “hybrid” approach to coronary chronic total occlusions: insights from a contemporary multicenter US registry and comparison with prior studies. *J Invasive Cardiol.*, 26:427–32

Christopoulos, G., Kandzari, D. E., Yeh, R. W., Jaffer, F. A., Karpaliotis, D., Wyman, M. R., Alaswad, K., Lombardi, W., Grantham, J. A., Moses, J., Christakopoulos, G., Tarar, M., Rangan, B. V., Lembo, N., Garcia, S., Cipher, D., Thompson, C. A., Banerjee, S., & Brilakis, E. S. (2016). Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: The PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score. *JACC. Cardiovascular interventions*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.09.022>

Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*, ehaa575. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

Colombo, A., Mikhail, G. W., Michev, I., Iakovou, I., Airoldi, F., Chieffo, A., Rogacka, R., Carlino, M., Montorfano, M., Sangiorgi, G. M., Corvaja, N., & Stankovic, G. (2005). Treating chronic total occlusions using subintimal tracking and reentry: the STAR technique. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 64(4), 407–412.
<https://doi.org/10.1002/ccd.20307>

Craig, W. Y., Neveux, L. M., Palomaki, G. E., Cleveland, M. M., & Hadow, J. E. (1998). Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clinical chemistry*, 44(11), 2301–2306.

Delacrétaç, E., & Meier, B. (1997). Therapeutic strategy with total coronary artery occlusions. *The American journal of cardiology*, 79(2), 185–187.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00710-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00710-2)

Ferreira, J. P., Rossignol, P., Demissei, B., Sharma, A., Girerd, N., Anker, S. D., Cleland, J. G., Dickstein, K., Filippatos, G., Hillege, H. L., Lang, C. C., Metra, M., Ng, L. L., Ponikowski, P., Samani, N. J., van Veldhuisen, D. J., Zwinderman, A. H., Voors, A., & Zannad, F. (2018). Coronary angiography in worsening heart failure: determinants, findings and prognostic implications. *Heart (British Cardiac Society)*, 104(7), 606–613. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311750>

Forouzandeh, F., Suh, J., Stahl, E., Ko, Y. A., Lee, S., Joshi, U., Sabharwal, N., Almuwaqqat, Z., Gandhi, R., Lee, H. S., Ahn, S. G., Gogas, B. D., Douglas, J. S., Robertson, G., Jaber, W., Karpaliotis, D., Brilakis, E. S., Nicholson, W. J., King, S. B., 3rd, & Samady, H. (2018). Performance of J-CTO and PROGRESS CTO Scores in Predicting Angiographic Success and Long-term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusions. *The American journal of cardiology*, 121(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.09.013>
Am J Cardiol 2018; 121:14-20

Galassi, A. R., Sianos, G., Werner, G. S., Escaned, J., Tomasello, S. D., Boukhris, M., Castaing, M., Büttner, J. H., Bufe, A., Kalnins, A., Spratt, J. C., Garbo, R., Hildick-Smith, D., Elhadad, S., Gagnor, A., Lauer, B., Bryniarski, L., Christiansen, E. H., Thuesen, L., Meyer-Geßner, M., ... Euro CTO Club (2015). Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe: Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(22), 2388–2400. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.566>

Geyer, M., Wild, J., Hirschmann, M., Dimitriadis, Z., Münzel, T., Gori, T., & Wenzel, P. (2020). Predictors for Target Vessel Failure after Recanalization of Chronic Total Occlusions in Patients Undergoing Surveillance Coronary Angiography. *Journal of clinical medicine*, 9(1), 178. <https://doi.org/10.3390/jcm9010178>

Gofman, J. W., Delalla, O., Glazier, F., Freeman, N. K., Lindgren, F. T., Nichols, A. V., Strisower, B., & Tamplin, A. R. (2007). The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *Journal of clinical lipidology*, 1(2), 104–141. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2007.03.001>

Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.036>

Gorgels, A. P., Gijsbers, C., de Vreede-Swagemakers, J., Lousberg, A., & Wellens, H. J. (2003). Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *European heart journal*, 24(13), 1204–1209. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00191-x)

Guo, L., Lv, H., Zhong, L., Wu, J., Ding, H., Xu, J., & Huang, R. (2019). Gender Differences in Long-Term Outcomes of Medical Therapy and Successful Percutaneous Coronary Intervention for Coronary Chronic Total Occlusions. *Journal of interventional cardiology*, 2019, 2017958. <https://doi.org/10.1155/2019/2017958>

Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 360(9326), 7–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)

Holmes, D. R., Jr, & Vlietstra, R. E. (1985). Angioplasty in total coronary arterial occlusion. *Herz*, 10(5), 292–297.

Hoye, A., van Domburg, R. T., Sonnenschein, K., & Serruys, P. W. (2005). Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *European heart journal*, 26(24), 2630–2636. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi498>

Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P., & ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 39(2), 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P., & ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 39(2), 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

Kahn J. K. (1993). Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *American heart journal*, 126(3 Pt 1), 561–564. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(93\)90404-w](https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90404-w)

Kahn, J. K., & Hartzler, G. O. (1990). Retrograde coronary angioplasty of isolated arterial segments through saphenous vein bypass grafts. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*, 20(2), 88–93. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810200205>

Kim, J. A., Chun, E. J., Lee, M. S., Kim, K. J., & Choi, S. I. (2013). Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals. *The international journal of cardiovascular imaging*, 29 Suppl 1, 21–28. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0224-8>

Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41(3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

Koelbl, C. O., Nedeljkovic, Z. S., & Jacobs, A. K. (2018). Coronary Chronic Total Occlusion (CTO): A Review. *Reviews in cardiovascular medicine*, 19(1), 33–39. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.01.906>

Langille B. L. (1993). Remodeling of developing and mature arteries: endothelium, smooth muscle, and matrix. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 21 Suppl 1, S11–S17. <https://doi.org/10.1097/00005344-199321001-00003>

Law, M. R., Morris, J. K., & Wald, N. J. (1997). Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7114), 973–980. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7114.973>

Levine, G. N., Bates, E. R., Blankenship, J. C., Bailey, S. R., Bittl, J. A., Cercek, B., Chambers, C. E., Ellis, S. G., Guyton, R. A., Hollenberg, S. M., Khot, U. N., Lange, R. A., Mauri, L., Mehran, R., Moussa, I. D., Mukherjee, D., Nallamothu, B. K., Ting, H. H., ACCF, AHA, ... SCAI (2012). 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 79(3), 453–495. <https://doi.org/10.1002/ccd.23438>

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England journal of medicine*, 339(19), 1349–1357

Mahmood, S. S., & Wang, T. J. (2013). The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. *Global heart*, 8(1), 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.006>

Mayerl, C., Lukasser, M., Sedivy, R., Niederegger, H., Seiler, R., & Wick, G. (2006). Atherosclerosis research from past to present--on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 449(1), 96–103. <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0176-7>

Morino, Y., Abe, M., Morimoto, T., Kimura, T., Hayashi, Y., Muramatsu, T., Ochiai, M., Noguchi, Y., Kato, K., Shibata, Y., Hiasa, Y., Doi, O., Yamashita, T., Hinohara, T., Tanaka, H., Mitsudo, K., & J-CTO Registry Investigators (2011). Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC. Cardiovascular interventions*, 4(2), 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.024>

Morino, Y., Kimura, T., Hayashi, Y., Muramatsu, T., Ochiai, M., Noguchi, Y., Kato, K., Shibata, Y., Hiasa, Y., Doi, O., Yamashita, T., Morimoto, T., Abe, M., Hinohara, T., Mitsudo, K., & J-CTO Registry Investigators (2010). In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC. Cardiovascular interventions*, 3(2), 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.10.029>

Pershad, A., Gulati, M., Karmaliotis, D., Moses, J., Nicholson, W. J., Nugent, K., Tang, Y., Sapontis, J., Lombardi, W., Grantham, J. A., & OPEN CTO Subgroup (2019). A sex stratified outcome analysis from the OPEN-CTO registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 93(6), 1041–1047. <https://doi.org/10.1002/ccd.28023>

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 37(29), 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

Rathore, S., Katoh, O., Matsuo, H., Terashima, M., Tanaka, N., Kinoshita, Y., Kimura, M., Tsuchikane, E., Nasu, K., Ehara, M., Asakura, K., Asakura, Y., & Suzuki, T. (2009). Retrograde percutaneous recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries: procedural outcomes and predictors of success in contemporary practice. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2(2), 124–132. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.838862>

Ross R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*, 340(2), 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>

Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R., & Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The New England journal of medicine*, 335(14), 1001–1009. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>

Sousa-Uva, M., Neumann, F. J., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., Windecker, S., ... ESC Scientific Document Group (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 55(1), 4–90. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy289>

Sary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, W., Jr, Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D., & Wissler, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89(5), 2462–2478. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.5.2462>

Statistisches Bundesamt (2014) Todesursachenstatistik ab 1998. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). Zitiert am 15.06.2020. www.gbe-bund.de

Strain, W. D., Paldánus, P. M. (2018). Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovascular diabetology*, 17(1),57. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>

Strauss, B. H., Shuvy, M., & Wijeyesundera, H. C. (2014). Revascularization of chronic total occlusions: time to reconsider?. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1281–1289. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1181>

Suero, J. A., Marso, S. P., Jones, P. G., Laster, S. B., Huber, K. C., Giorgi, L. V., Johnson, W. L., & Rutherford, B. D. (2001). Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(2), 409–414. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01349-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01349-3)

Surmely, J. F., Tsuchikane, E., Katoh, O., Nishida, Y., Nakayama, M., Nakamura, S., Oida, A., Hattori, E., & Suzuki, T. (2006). New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *The Journal of invasive cardiology*, 18(7), 334–338.

Tajti, P., & Brilakis, E. S. (2018). Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Evidence and Controversies. *Journal of the American Heart Association*, 7(2), e006732. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006732>

Teeuwen, K., van der Schaaf, R. J., Adriaenssens, T., Koolen, J. J., Smits, P. C., Henriques, J. P., Vermeersch, P. H., Tjon Joe Gin, R. M., Schölzel, B. E., Kelder, J. C., Tijssen, J. G., Agostoni, P., & 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: The PRISON IV Trial. *JACC. Cardiovascular interventions*, 10(2), 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.017>

TIMI Study Group (1985). The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *The New England journal of medicine*, 312(14), 932–936. <https://doi.org/10.1056/NEJM198504043121437>

Toma, A., Stähli, B. E., Gick, M., Ferenc, M., Mashayekhi, K., Buettner, H. J., Neumann, F. J., & Gebhard, C. (2018). Temporal changes in outcomes of women and men undergoing percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion: 2005-2013. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 107(6), 449–459. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1206-6>

Werner, G. S., Martin-Yuste, V., Hildick-Smith, D., Boudou, N., Sianos, G., Gelev, V., Rumoroso, J. R., Erglis, A., Christiansen, E. H., Escaned, J., di Mario, C., Hovasse, T., Teruel, L., Bufe, A., Lauer, B., Bogaerts, K., Goicolea, J., Spratt, J. C., Gershlick, A. H., Galassi, A. R., ... EUROCTO trial investigators (2018). A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *European heart journal*, 39(26), 2484–2493. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy220>

10. Danksagung:

Ich bedanke mich hiermit bei -

der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Besonderer Dank gilt auch - für die Auswahl des Themas, die hervorragende Betreuung und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Insbesondere - hat durch die aufwändige statistische Auswertung und der Vorveröffentlichung des mit dieser Arbeit assoziierten Papers, maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen engsten Freunden danken. Ohne deren uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung in den letzten Jahren wäre diese Arbeit und auch vieles andere nicht möglich gewesen.

Zuletzt ein Dank an die Musik, ohne die ich heute nicht wäre, wer ich bin.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name Marc Hirschmann

Staatsangehörigkeit deutsch

Geburtsdatum 27.06.1984

Berufserfahrung

Zeitraum März 2014 bis heute

Position Assistenzarzt in Weiterbildung / Innere Medizin und Kardiologie

Einsatzbereiche 07/19- dato : Kerckhoff Klinik Bad Nauheim
11/17- 06/19 : Innere Medizin I (Kardiologie) KKM
05/16- 10/17 : Interdisziplinäre Intensivstation KKM
05/15- 04/16 : Zentrale Notaufnahme und CPU KKM
09/14- 04/15 : Innere Medizin I (Kardiologie) KKM
03/14- 08/14 : Klinik für Akutgeriatrie Katholisches Klinikum Mainz (KKM)

Weitere Tätigkeiten

Zeitraum 06/13 bis 06/19

Position Dozent an der Schule für Physiotherapie

Arbeitgeber / Adresse Schule für Physiotherapie der Universitätsklinik Mainz
Am Pulverturm 13, 55131 Mainz

Zeitraum 06/15 bis heute

Position Freiberufliche Tätigkeit

Aufgabenbereiche ärztliche Betreuung von Veranstaltungen (SanDiens-
te/Festivals etc.)

Berufsausbildung

10/2006 - 05/2013

Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang
Goethe-Universität Frankfurt am Main

1. Staatsexamen am 11.09.2008: Gesamtnote 4

2. Staatsexamen am 22.05.2013: Gesamtnote 2

05/2012-05/2013

Praktisches Jahr am städtischen Klinikum Darmstadt

12/2008-05/2013

Aushilfskraft in der zentralen Notaufnahme des Katholischen
Klinikums Mainz

09/2006-05/2013

Nebenberufliche Tätigkeit im Institut für klinische Forschung
und Entwicklung Mainz (IKFE)

07/2004-10/2006

Ausbildung und Tätigkeit als Rettungssanitäter

06/2003-07/2004

Freiwilliges soziales Jahr im Rettungsdienst

05/2003

Abitur am staatlichen Gymnasium Nieder-Olm

Dissertation

04/17-07/21

„Prädiktoren für Restenosen und Wiederverschlüsse nach
perkutaner Rekanalisation chronischer koronarer Gefäßver-
schlüsse (CTO) in einer retrospektiven monozentrischen
Analyse“

Zentrum für Kardiologie,

Kardiologie I, Universitätsmedizin Mainz

Publikationen

“Within-Lesion differences in Quantitative MRI Parameters
Predict Contrast Enhancement in Multiple Sclerosis.“

J.Magn. Reason. Imaging 2013;38:1454-1461, 2013

“Predictors for Target Vessel Failure after Recanalization of
Chronic Total Occlusions in Patients Undergoing Surveil-
lance Coronary Angiography.” Journal of clinical medicine
vol. 9,1 178. 9 Jan. 2020

Auszeichnungen

Träger der Pierre de Coubertin Medaille für soziales Enga-
gement und besondere Leistungen im Sport