

# Perkutane koronare Interventionen (PCI) bei chronischen Komplettverschlüssen (CTO)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 64  
ISSN-online: 1998-0469



# Perkutane koronare Intervention (PCI) bei chronischen Komplettverschlüssen (CTO)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2013

### Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbearbeitung: 1. Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc

2. Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Prim. Dr. Johann Sipötz, Hanusch-Krankenhaus der  
Wiener Gebietskrankenkasse, 2. Medizinische Abteilung/Kardiologie

Interne Begutachtung: Priv. Doz. Dr. Claudia Wild

### Korrespondenz

Anna Nachtnebel, [Anna.Nachtnebel@hta.lbg.ac.at](mailto:Anna.Nachtnebel@hta.lbg.ac.at)

### Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Nachtnebel, A., Warmuth, M. Perkutane koronare Intervention bei chronischen Kompletterschlüssen.  
Decision Support Dokument Nr.64; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology  
Assessment.

### Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform  
Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem  
Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den  
Leistungskatalog systematisch bewertet.

### IMPRESSUM

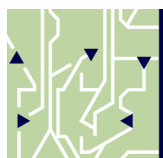
#### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH

Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien

<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)

Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien

<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der  
Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal  
„<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 64

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung .....	5
Executive Summary.....	6
1 Technologie/Verfahren .....	7
1.1 Hintergrund .....	7
1.2 Beschreibung der Leistung .....	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	9
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	10
2 Literatursuche und -auswahl .....	11
2.1 Fragestellung .....	11
2.2 Einschlusskriterien.....	11
2.3 Literatursuche.....	12
2.4 Literatúrauswahl .....	13
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	15
4 Datenextraktion.....	15
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	15
4.2 Wirksamkeit.....	20
4.3 Sicherheit .....	21
5 Qualität der Evidenz.....	23
6 Diskussion .....	25
7 Empfehlung.....	27
8 Literaturverzeichnis .....	29
Anhang .....	31
Suchstrategie für Medline OVID (17.12.2012) .....	31
Suchstrategie für EMBASE (17.12.2012) .....	31
Suchstrategie für Cochrane (31.01.2013) .....	32
Suchstrategie für CRD (31. 01.2013).....	33

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	13
--	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria .....	11
Tabelle 4.1-1: Results from studies of PCI for CTO .....	17
Table 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of PCI for CTO .....	24
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	27

## Abkürzungsverzeichnis

AP .....	Angina Pectoris
BMS .....	unbeschichteter Metallstent
CABG .....	Bypass-Operation
CTO .....	Chronische Kompletterschlüsse
DES .....	Medikamentenfreisetzender Stent
KHK .....	Koronare Herzerkrankungen
LAD .....	Ramus interventricularis anterior
LCA .....	linken Koronararterie
MCI .....	Herzinfarkt
PCI.....	Perkutane koronare Intervention
RCA .....	rechten Koronararterie
RCX.....	Ramus circumflexus
TIMI .....	Thrombolysis in myocardial Infarction-Klassifikation

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Chronische Kompletterschlüsse (CTO) der Herzgefäße sind definiert als seit mindestens 3 Monaten bestehende Verschlüsse der Koronarien. Dieser Bericht untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von perkutanen koronaren Interventionen (PCI) bei CTOs im Vergleich zu rein medikamentöser Therapie oder Bypass-Operationen.

## Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in vier Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane, CRD) durchgeführt. Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer zweiten Person kontrolliert. In Abwesenheit (randomisierter) kontrollierter Studien wurden als beste verfügbare Evidenz Beobachtungsstudien mit  $\geq 200$  PatientInnen eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

## Ergebnisse

9 Studien mit insgesamt 7.299 PatientInnen wurden identifiziert. Bei allen Studien handelte es sich um unkontrollierte Studiendesigns, wobei 6 davon Datenbanken/Register waren und 3 Fallserien.

Der Eingriff konnte bei 62 %-92 % aller PatientInnen erfolgreich durchgeführt werden. Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen traten bei 2 %-37 % aller Behandelten auf, allerdings waren eingriffsbedingte Todesfälle ( $< 1$  %), akute CABG-Operationen ( $< 1$  %), Perikardtamponaden ( $< 1$  %) und Schlaganfälle ( $< 1$  %) insgesamt selten. Herzinfarkte wurden bei maximal 8 % der Behandelten beobachtet.

Aufgrund fehlender kontrollierter (prospektiver) Studien sind keine Aussagen zur Wirksamkeit von PCIs bei CTOs möglich

## Schlussfolgerung und Empfehlung

Aufgrund von methodischen Mängeln der eingeschlossenen Studien ist die Qualität der vorliegenden Evidenz zu Sicherheit gemäß GRADE als moderat zu bewerten. Aufgrund des Fehlens von Studien mit (prospektiven) Kontrollgruppen, kann zur Wirksamkeit der Intervention keine Aussage gemacht werden.

Insgesamt ist die vorhandene Evidenz nicht ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit von PCI bei CTO im Vergleich zu Standardtherapien abschließend beurteilen zu können. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit daher nicht empfohlen.

**CTOs**  
= Kompletterschluss der Koronarien seit  $\geq 3$  Monaten  
Vergleich von perkutaner koronarer Intervention mit OP oder Medikamenten

systematische Literatursuche

GRADE

9 Beobachtungsstudien mit insgesamt 7.299 PatientInnen

erfolgreicher Eingriff: 62-92 %  
schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen bei bis zu 37 %

keine Aussagen zu Wirksamkeit möglich

Qualität der Evidenz: moderat für Sicherheit, nicht beurteilbar für Wirksamkeit

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

## Executive Summary

### Background and research question

Chronic Total Occlusions (CTOs) are defined as completely occluded coronary arteries with an occlusion duration of at least 3 months. This report compares efficacy and safety of percutaneous coronary interventions (PCI) to medical treatment or coronary bypass graft surgery (CABG).

### Methods

A systematic literature search was conducted in four databases (Medline, Embase, Cochrane, CRD). Two review authors independently screened and selected the literature and included eligible studies. In the absence of (randomised) controlled trials, observational studies with  $\geq 200$  patients were included as best available evidence and the quality of evidence was assessed according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

### Results

9 studies comprising 7,299 patients were included. Of these, 6 were registries/databases and 3 were case-series.

Procedural success was achieved in 62 %-92 % of all patients and major adverse cardiac events occurred in 2 %-37 %. Procedure-related mortality ( $< 1$  %), acute coronary bypass graft surgery ( $< 1$  %), cardiac tamponade ( $< 1$  %) and stroke ( $< 1$  %) were rare. Myocardial infarction was observed in up to 8 % of patients.

Due to lack of controlled (prospective) studies, the efficacy of PCI for CTO cannot be assessed.

### Conclusion and recommendation

Due to methodological limitations of the included studies, the quality of evidence for safety according to GRADE is moderate. For efficacy, the quality of evidence cannot be assessed due to the absence of (prospective) controlled studies.

The available evidence is currently insufficient to assess the efficacy and safety of PCI for CTOs in comparison to the respective standard therapies. Therefore, the inclusion into the hospital benefit catalogue is currently not recommended, either for operable or for inoperable patients.

**CTO= completely occluded coronary artery, for  $\geq 3$  months PCI in comparison to CABG or medical treatment**

**systematic literature search**

**GRADE**

**9 observational studies with 7,299 patients**

**procedural success in 62 %-92 %, major adverse cardiac events in up to 37 %**

**no assessment of efficacy possible**

**quality of evidence: moderate, no evidence for efficacy**

**inclusion in catalogue of benefits currently not recommended**



# 1 Technologie/Verfahren

## 1.1 Hintergrund

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind die häufigste Todesursache in entwickelten Ländern. Betroffen sind vor allem ältere Personen ab circa 65 Jahren und bislang mehr Männer als Frauen. Im Jahr 2011 waren in Österreich 42 % aller Todesfälle (das sind 32.374 Sterbefälle) durch Herzkreislaufkrankungen verursacht [1], 15.000 davon durch ischämische Herzerkrankungen [2].

Bei KHK entwickelt sich durch eine Schädigung und durch Ablagerung von Lipiden in der Gefäßwand eine Atherosklerose, die zu einer Verengung (=Stenose) in den Herzkranzgefäßen (=Koronarien) führt. Ab einer Einengung des Gefäßes von etwa 70 % kann die Stenose hämodynamisch relevant werden. Neben symptomlosen Verläufen entwickeln sich aber in den meisten Fällen die typischen KHK Symptome, die durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot (=Ischämie) des Herzmuskelgewebes (=Myokard) gekennzeichnet sind. Als Leitsymptom ist die Angina Pectoris (AP) zu nennen, also Brustschmerzen die meist durch körperliche Belastung oder Stress auslösbar sind, aber auch Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und plötzlicher Herztod.

Bei AP unterscheidet man die stabile AP, bei der Brustschmerzen durch körperliche Betätigung oder emotionalen Stress hervorgerufen werden, diese aber durch Medikamente und körperliche Ruhe therapierbar sind, von der instabilen AP, die durch eine Änderung der Schmerzsymptomatik gekennzeichnet ist. Dazu gehören das erstmalige Auftreten von Beschwerden, Symptome unter Ruhe und Zunahme der Dauer oder Intensität der Symptome sowie das Nicht-Ansprechen auf Ruhe oder Medikamente [3].

Risikofaktoren für KHKs sind Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen (erhöhtes LDL-Cholesterin und Triglyzeride, vermindertes HDL-Cholesterin), Adipositas sowie veränderte Lipoprotein (a)-, Homocystein- und Fibrinogen-Werte. Neben der Reduktion dieser Risikofaktoren (z. B. Nikotinabstinenz, körperliches Training) bildet die medikamentöse Therapie (z. B. Acetylsalicylsäure, Betablocker, Lipidsenker, Calciumantagonisten) die Grundlage der Behandlung einer KHK. Je nach Symptomatik und anatomischen Gegebenheiten (vor allem, wenn mehr als 1 Koronargefäß betroffen ist) sind aber auch Bypass-Operationen (CABG) oder weniger invasive Eingriffe in Form perkutaner, koronarer Interventionen (PCI) indiziert. Bei der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie etwa wird die Stenose mittels eines Katheters von der Leiste oder der Unterarmarterie aus unter Durchleuchtung dargestellt und durch einen Ballon aufgedehnt (=Ballondilatation). Um zu verhindern, dass sich das Gefäß neuerlich verengt, also re-stenosiert, werden in den meisten Fällen Stents (=Gefäßstützen aus Edelstahlgeflecht) in die aufgedehnten Abschnitte eingesetzt. Bei erhöhtem Risiko, zum Beispiel bei längeren Stenosen in kleineren Gefäßen, werden medikamentenfreisetzende Stents (DES = drug eluting stents) unbeschichteten Metallstents (BMS = bare-metal stents) vorgezogen.

**KHK häufigste  
Todesursache in  
westlicher Welt**

**durch Ablagerungen  
in Gefäßwand,  
Einengung des Gefäßes,  
durch Missverhältnis  
zwischen Sauerstoff-  
bedarf und -angebot  
Angina Pectoris**

**stabile AP:  
Brustschmerz auslösbar  
durch körperliche  
Betätigung oder Stress**

**instabile AP: Änderung  
der Symptomatik**

**Risikofaktoren:  
Hypertonie, Rauchen,  
Diabetes**

**Therapie:  
medikamentös,  
Bypass-Operation oder  
perkutan koronare  
Intervention**

**PCI: Aufdehnung  
des Gefäßes, häufig  
anschließende  
Versorgung mit  
medikamenten-  
freisetzenden Stents**

**Behandlungsziel**

Das Behandlungsziel von KHK ist:

- ❖ eine Reduktion der Mortalität.
- ❖ Eine Reduktion der Morbidität, also Vermeidung von Myokardinfarkten, Herzinsuffizienz.
- ❖ Eine Steigerung der Lebensqualität: Beschwerdefreiheit, Erhaltung der Leistungsfähigkeit, Vermeidung von psychischen Begleiterkrankungen.

## 1.2 Beschreibung der Leistung

**CTO = komplett verschlossenes Gefäß seit mindestens 3 Monaten**

Obwohl unterschiedliche Definitionen für chronische Kompletterschlüsse (CTO = chronic total occlusion) der Koronarien verwendet werden, definieren europäische und amerikanische Konsenspapiere eine CTO als seit mindestens 3 Monaten bestehenden vollständigen Verschluss (= „Thrombolysis in myocardial Infarction-Klassifikation“ (TIMI) Fluss 0) [4-6].

**PCI bei CTO aufwändiger als bei lediglich verengten Gefäßen**

Im Gegensatz zu PCIs bei lediglich stenosierten Gefäßen ist die Wiedereröffnung einer CTO deutlich aufwändiger. Nach einer diagnostischen Koronarangiographie werden häufig zunächst *zwei* arterielle Schleusen (Femoralarterien beidseits, Radialarterien beidseits oder jeweils eine in die Femoralarterie und die andere in die Radialarterie) gelegt [7]. Um die Länge der CTO, sowie deren Lokalisation optimal darzustellen, sollte eine „duale Kontrastmittelinjektion“ an beiden Seiten der CTO mittels Führungskathetern erfolgen [7]. In Abhängigkeit von Lage, Länge und histologischer Beschaffenheit der CTO, wird häufig entweder ein antegrader Zugang (dabei wird der Führungsdraht durch das Koronargefäß geführt) oder ein retrograder Zugang (der Führungsdraht wird über die Kollateralen (=Umgehungskreislauf) bis zur CTO geführt) gewählt, um die CTO „aufzubohren“ [7, 8]. Neben diesen Haupttechniken gibt es allerdings noch zahlreiche spezielle Vorgehensweisen wie zum Beispiel „true-to-true lumen crossing“ oder „re-entry“.

**zwei arterielle Schleusen, Führungskatheter und diagnostischer Katheter**

**häufige Techniken: antegrader und retrograder Zugang, aber auch andere Methoden verfügbar**

Über einen Mikrokatheter werden dann mehrere, spezielle Drähte an die verschlossene Stelle gebracht und so versucht diese wiederzueröffnen. Nach Durchtritt des Drahtes durch die CTO wird die Engstelle unter kontinuierlicher Durchleuchtung mittels Ballon aufgedehnt und anschließend mittels Stent(s) versorgt. Aufgrund hoher Restenoseraten bei BMS (32 %-55 %) werden DES bevorzugt [9].

**CTO wird aufgebohrt, aufgedehnt und mittels Stent versorgt**

**dauert länger, längere Durchleuchtungszeiten, mehr Personal für technisch aufwändigen Eingriff**

Im Unterschied zu normalen PCIs werden also 2 arterielle Schleusen, Mikrokatheter und spezielle Drähte zur Wiedereröffnung benötigt. Mit geschätzten 120 Minuten für den Eingriff und mit Durchleuchtungszeiten von 60 Minuten dauert eine CTO PCI deutlich länger als normale PCIs und das verabreichte Kontrastmittelvolumen ist höher. Darüber hinaus verlangt dieser Eingriff auch mehr Personal.

**Produkte**

Da es sich bei PCIs für CTOs nicht um eine einzelne Technologie handelt, sondern um eine aus zahlreichen Einzelteilen bestehende Prozedur, sollen hier nur einige mögliche Produkte, die verwendet werden können, genannt werden:

- ❖ Führungsdrähte: Fielder XT wire (Asahi Intecc, Nagoya, Japan), Run-through taper wire (Terumo Corporation, Tokyo, Japan), Fielder FC wire (Asahi Intecc), Pilot 50 wire (Abbott Vascular, Santa Clara, California), Pilot 200 guidewire (Abbott Vascular), Confianza Pro 12 wire (Asahi Intecc).

- ✿ Mikrokatheter: Corsair microcatheter (Asahi Intecc), Finecross (Terumo Corporation), Quick-Cross (Spectranetics Corporation, Colorado springs, Colorado), Tornus microcatheter (Asahi Intecc).
- ✿ Um die Stenose zu überwinden: CrossBoss catheter (Boston Scientific, Natick, Massachusetts), Stingray balloon and Stingray guidewire systems (Boston Scientific, Natick, Massachusetts).

Darüber hinaus empfehlen Richtlinien, dass Katheterlabors bei PCIs generell mit unterschiedlichen DES, Embolisationsspiralen, Perikardiozentese-Sets und Thrombektomie-Geräten ausgerüstet sein sollen [10].

### 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Ziel einer CTO PCI ist also, die verschlossene Stelle wieder durchgängig zu machen. Empfehlungen nennen als Hauptindikation für PCIs bei CTOs Eingefäßerkrankungen ohne weitere Stenosierungen bei trotz medikamentöser Therapie symptomatischen PatientInnen mit Ischämienachweis [3]. PatientInnen, bei denen eine PCI bei CTO durchgeführt wird, weisen also meist eine stabile AP auf [5, 7]. Grund dafür ist, dass in den meisten Fällen das hinter der CTO liegende Gefäße durch Kollateralen (=Umgehungskreislauf) versorgt wird, sodass akute Beschwerden wie etwa Herzinfarkte selten sind. Da die Blutversorgung aber nicht ausreichend ist, besteht eine typische AP Symptomatik [11].

Als weitere Indikation für eine CTO werden PatientInnen, die nicht für ein CABG in Frage kommen, genannt [5].

Das therapeutische Ziel eine CTO mittels PCI zu behandeln ist:

- ✿ Symptome zu lindern,
- ✿ kardiale Folgeerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen und Herzinfarkte zu vermeiden,
- ✿ die linksventrikuläre Funktion zu verbessern,
- ✿ die Lebenszeit zu verlängern,
- ✿ invasivere Eingriffe in Form von CABG zu vermeiden [5, 7].

Genauere Angaben zur Prävalenz von CTOs sind nicht möglich, da nicht alle PatientInnen mit CTOs Symptome aufweisen und daher nicht diagnostiziert werden. Bei PatientInnen, bei denen aufgrund von KHK Beschwerden eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, wurde in etwa 30 % eine oder mehrere CTOs diagnostiziert [5]. Allerdings wird nur in etwa 10 %-20 % versucht eine CTO mittels PCI wiederzueröffnen. Wird bei CTOs der Versuch einer Revaskularisierung unternommen, wird PatientInnen also meist zu einer CABG-Operation geraten [5, 12, 13]. Erfolgreiche PCIs bei CTO sind in 50 %-70 % zu erwarten, an spezialisierten Zentren wurden allerdings Erfolgsraten von  $\geq 80\%$  berichtet [7]. Beste Erfolgsaussichten haben CTOs mit einer Länge  $< 20\text{mm}$  [7].

Laut des amerikanischen National Heart, Lung, and Blood Dynamic Registry sind CTOs am häufigsten in der rechten Koronararterie (RCA) zu finden und am seltensten im Ramus circumflexus (RCX), neben dem Ramus interventricularis anterior (englisch: left anterior descending (LAD)) eines der Gefäße, welches aus der linken Koronararterie (LCA) entspringt [5].

**bei inoperablen PatientInnen und symptomatischen PatientInnen mit stabiler AP**

**therapeutisches Ziel: Wiedereröffnung der CTO ...**

**... um Symptome zu lindern, kardiale Folgeerkrankungen zu vermeiden, Herzfunktion zu verbessern, Lebenszeit zu verlängern, CABG zu vermeiden**

**keine genauen Angaben zur Häufigkeit von CTOs**

**Versuch CTO mittels PCI zu eröffnen nur in 10-20 % unternommen häufig Überweisung zu CABG**

**Erfolgsraten von 50 %-70 %**

**am häufigsten sind CTOs in der rechten Koronararterie**

**Auswahl geeigneter  
Therapien abhängig  
von PatientInnen-  
charakteristika,  
Angiographie,  
Herzfunktion**

Die Auswahl einer geeigneten Therapie, also ob rein medikamentös, interventionell oder chirurgisch, erfolgt anhand einer individuellen Risikostratifizierung. Neben klinischen, spielen angiographische und technische Überlegungen eine Rolle. PatientInnenalter, Schweregrad der Beschwerden, Funktionsstatus und Ko-Morbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz) sind wichtige, klinische Kriterien bei der Therapieauswahl. An angiographischen Befunden sind Ein- oder Mehrgefäßerkrankungen und daneben auch linksventrikuläre Funktion und das Vorhandensein von Herzklappenerkrankungen zu erörtern, wohingegen die Aussichten auf eine erfolgreiche PCI bei CTOs, deren Komplikationsraten und die mögliche Restenose als technische Kriterien berücksichtigt werden müssen [12].

## 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

**keine Angaben zu  
Frequenz in Österreich  
verfügbar,  
Kosten nicht bekannt**

Angaben zur Häufigkeit dieser Intervention für Österreich gesamt, liegen nicht vor. Aus dem Einreichvorschlag konnte entnommen werden, dass in der einreichenden Krankenanstalt die Leistung im Jahr 2011 insgesamt 10 Mal erbracht wurde und für das Folgejahr ein Anstieg auf 25 Eingriffe erwartet wurde. Angaben zu den mit der Intervention vergesellschafteten Kosten sind ebenfalls nicht verfügbar.

## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen mit CTO der Koronarien eine PCI im Vergleich zu reiner medikamentöser Therapie oder im Vergleich zu einer Bypass-Operation wirksamer und sicherer im Hinblick auf Überleben, Symptomatik, Lebensqualität, Vermeidung von CABG und Nebenwirkungen?

**PIKO-Frage**

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria*

<b>Population</b>	Symptomatic patients with angina pectoris and CTO ( $\geq 3$ months duration, TIMI 0 flow)
<b>Intervention</b>	Percutaneous coronary intervention (PCI) using drug-eluting or bare-metal stents
<b>Control</b>	Bypass surgery Conservative, medical therapy
<b>Outcomes</b>	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall survival</li> <li>- AP- Symptom relief</li> <li>- Avoidance of CABG</li> <li>- QoL</li> <li>- LVEF function</li> <li>- Procedural success</li> <li>- Late lumen loss</li> <li>- Stent restenosis</li> </ul>
Safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedure-related mortality</li> <li>- Major adverse cardiac events</li> <li>- MCI</li> <li>- Cardiac tamponade</li> <li>- Stroke</li> <li>- Acute CABG</li> <li>- Coronary perforation</li> <li>- Contrast-induced nephropathy</li> <li>- Stent-thrombosis</li> <li>- Target vessel revascularization</li> </ul>
<b>Study design</b> (publication date 2000-2013)	
Efficacy	Randomised controlled trials Prospective non-randomised controlled trials
Safety	Randomised controlled trials Prospective non-randomised controlled trials Any study $\geq 200$ patients

## 2.3 Literatursuche

### **systematische Literatursuche in Datenbanken**

Die systematische Literatursuche wurde am 17.12.2012 (Medline, Embase, Cochrane CENTRAL) bzw. 31.01.2013 (CRD, The Cochrane Library ausg. CENTRAL) in folgenden Datenbanken durchgeführt:

### **Literatursuche uneingeschränkt**

- ✧ Medline (via Ovid)
- ✧ Embase
- ✧ The Cochrane Library
- ✧ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Die systematische Suche wurde in Medline und Embase auf klinische Studien eingeschränkt.

### **Literaturauswahl auf Zeitraum 2000 bis 2013 begrenzt**

Den Einschlusskriterien entsprechend, wurde nur Literatur aus dem Zeitraum 2000 bis 01/2013 zur Durchsicht herangezogen, sodass nach Entfernung der Duplikate insgesamt 554 bibliographische Zitate vorlagen. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

### **Handsuche: 34 Arbeiten insgesamt 591 Arbeiten identifiziert**

Durch Handsuche wurden zusätzliche 34 Arbeiten identifiziert und vom Einreicher des Vorschlags wurden weitere 6 Publikationen übermittelt, womit sich die Gesamtzahl der Treffer auf 591 erhöhte.

## 2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 591 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (AN, MW) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

### Literatursuche

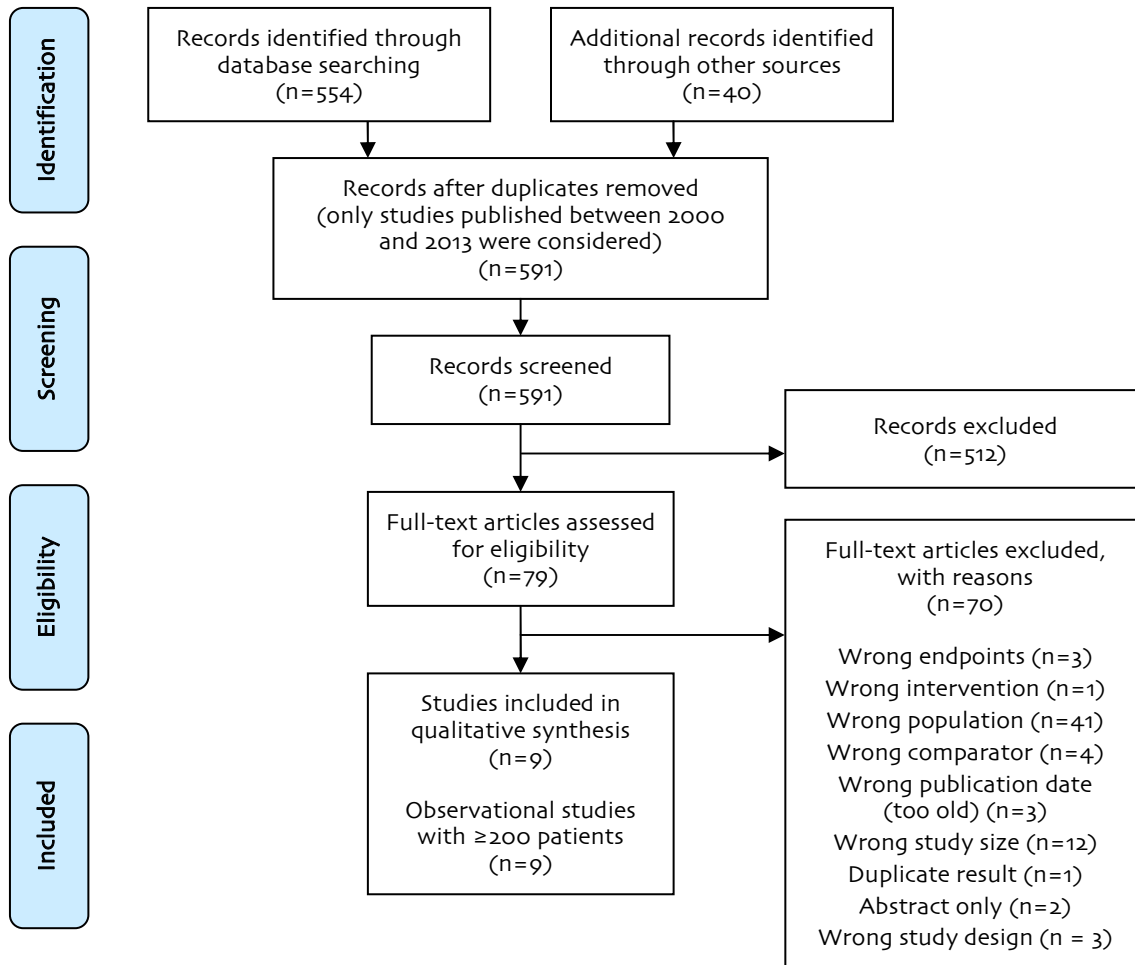


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)





### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (AN, MW), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [14].

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person (AN) durchgeführt. Eine zweite Person (MW) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beurteilung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von PCI bei CTO liegen weder randomisierte kontrollierte, noch prospektive, kontrollierte Studien vor. Als beste verfügbare Evidenz wurden daher alle Studien mit  $\geq 200$  PatientInnen eingeschlossen. Insgesamt wurden 9 Studien [15-23] in diesem Bericht berücksichtigt.

**keine prospektiven, kontrollierte Studien**

**beste verfügbare Evidenz Studien mit  $\geq 200$  PatientInnen**

Bei keiner der eingeschlossenen Studien handelt es sich um ein kontrolliertes, prospektives Studiendesign, allerdings wurden in einigen Studien die Ergebnisse unterschiedlicher Gruppen miteinander verglichen. Drei Studien [20-22] verglichen jeweils erfolgreiche mit nicht-erfolgreichen Eingriffen, *Ge et al.* [19] und *Han et al.* [23] analysierten den Unterschied zwischen BMS und DES und Daten aus einem chinesischen Register [16] verglichen PatientInnen, die mit PCI behandelt worden waren mit PatientInnen, die sich einer CABG-Operation unterzogen hatten. Letztere Studie verwendete zwar einen für die Forschungsfrage relevanten Komparator, aufgrund des Studiendesigns (Register) lassen sich allerdings keine Schlüsse auf die Wirksamkeit von PCI bei CTO im Vergleich zu CABG ziehen, da die beiden PatientInnenkollektive deutliche Unterschiede aufweisen (z. B. deutlich mehr Mehrgefäßerkrankungen/instabile AP; mehr PatientInnen nach Herzinfarkt, häufiger RCA betroffen in der CABG Gruppe).

**Vergleich von erfolgreichen mit nicht-erfolgreichen Eingriffen,**

**DES vs BMS,**

**PCI vs CABG**

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der ausgewählten Einzelstudien sind in Tabelle 4.1-1 (Einzelstudien zu PCI bei CTO) zusammengefasst.

**wichtige Endpunkte** Folgende *wichtige* Endpunkte wurden aus den Studien extrahiert und in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst:

*Wirksamkeit:*

- ✦ Gesamtüberleben
- ✦ Reduktion von AP-Symptomatik
- ✦ Vermeidung von CABG
- ✦ Lebensqualität
- ✦ Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion
- ✦ Prozedurale Erfolgswahrscheinlichkeit
- ✦ Late lumen loss
- ✦ Stent Restenose.

*Sicherheit:*

- ✦ Prozedurbezogene Mortalität
- ✦ Schwerwiegende, kardiale und zerebrovaskuläre Nebenwirkung
- ✦ Akute CABG Operation
- ✦ Kontrastmittel-induzierte Nephropathie
- ✦ Stent-Thrombose und Revaskularisationseingriffe.

**entscheidende Endpunkte** Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte herangezogen:

*Wirksamkeit:*

- ✦ Gesamtüberleben
- ✦ Reduktion von AP-Symptomatik
- ✦ Vermeidung von CABG
- ✦ Lebensqualität.

*Sicherheit:*

- ✦ Prozedurbezogene Mortalität
- ✦ Schwerwiegende, kardiale Nebenwirkung
- ✦ Akute CABG Operation
- ✦ Stent-Thrombose und Revaskularisationseingriffe.

Tabelle 4.1-1: Results from studies of PCI for CTO

Author, year, reference number	Ge 2005 [19]	Barlis 2008 [18]	Kimura 2009 [15]	Han 2009 [23]	Mehran 2011 [22]	Galassi 2011 [17]	Lee 2011 [20]	Liu 2011 [16]	Niccoli 2012 [21]
Country	Italy, China	UK	43 centres Japan, Germany, UK	China	USA, Italy, Netherlands, UK, Korea	16 centres Europe	Korea	China	Italy
Sponsor	–	–	–	People's Liberation Army	first author received research support from BMS/Sanofi-Aventis and consulting fees from several pharma- ceutical companies; co- authors have relation- ships to different phar- maceutical companies	–	Ministry of Health and Welfare	–	–
Intervention/ Product, Approach	DES + BMS	DES	Controlled Antegrade and Retrograde subintimal Tracking	DES + BMS	DES + BMS (Successful intervention)	88 % Antegrad, 12 % retrograd, several products used	DES (Successful intervention)	DES	DES (Successful intervention)
Comparator	(DES vs BMS)	–	–	(DES vs BMS)	(Unsuccessful intervention)	–	(Unsuccessful intervention (OMT, risk factor modification))	(CABG)	(Unsuccessful intervention)
Study design	Prospective database	Prospective database	Prospective registry	Prospective case-series	Prospective database	Prospective registry	Prospective, consecutive case-series	Prospective registry	Consecutive case-series
Study duration	April 2002- April 2004	May 2003- October 2006	October 2005- April 2008	June 1995- December 2006	1998-2007	January 2008- December 2009	February 2003- March 2006	July 2003- May 2006	June 2005- March 2009
Number of pts (Number of lesions)	381 (430) DES: 122 (144), BMS: 259 (286)	202	224 (-)	1,184 DES: 660 (768) BMS: 524 (630)	1,791 (1,852) Successful: 1,226 Unsuccessful: 565	1,914 (1,983)	340 (-) Successful: 251 Unsuccessful: 82	1 267 (-) vs C 679 (-)	317 (-) Successful: 196 Unsuccessful: 121
Follow-up	6 months	13.2 months	–	DES: 3.2 years BMS: 4.7 years	2.9 years	–	3 years	3 years	3 years
Loss to follow-up, %	0	–	–	–	–	–	–	1 6 vs C 9	–
Inclusion criteria	TIMI grade 0 flow, occlusion duration > three months								
Patient characteristics									

Author, year, reference number	Ge 2005 [19]	Barlis 2008 [18]	Kimura 2009 [15]	Han 2009 [23]	Mehran 2011 [22]	Galassi 2011 [17]	Lee 2011 [20]	Liu 2011 [16]	Niccoli 2012 [21]
<i>Age of patients (yrs), mean (SD)</i>	DES: 61 ± 10 BMS: 61 ± 10	64 ± 10	61 ± 9	DES: 59 ± 12 BMS: 58 ± 12	Successful: 61 ± 11 Unsuccessful: 62 ± 10	64 ± 12	Successful: 59 ± 11 Unsuccessful: 64 ± 9	I 60 ± 11 vs C 61 ± 10	Successful: 64 ± 11 Unsuccessful: 66 ± 10
<i>Diabetes mellitus, %</i>	DES: 28 BMS: 19	25	30	DES: 23 BMS: 21	Successful: 23 Unsuccessful: 22	29	Successful: 31 Unsuccessful: 31	I 32 vs C 30	Successful: 34 Unsuccessful: 37
<i>Previous MI/PCI/CABG, %</i>	DES: 55/-/12 BMS: 63/-/7	59/-/11	52/-/18	DES: 54/-/- BMS: 52/-/-	Successful: 47/-/14 Unsuccessful: 56/-/21	43/51/15	Successful: 18/16/- Unsuccessful: 29/33/-	I 35/19/- vs C 43/6/-	Successful: 32/-/15 Unsuccessful: 26/-/10
<i>Asymptomatic/stable AP/unstable AP, %</i>	DES: -/-/19 BMS: -/-/16	-/88/12	-	DES: 9/25/66 BMS: 10/27/63	-	15/71/13	Successful: -/59/41 Unsuccessful: -/69/31	I -/15/52 vs C -/16/74	-
<i>Single/multivessel disease (%)</i>	DES: 21/79 BMS: 30/70	65/35	-	DES: 22/78 BMS: 20/80	Successful: 35/65 Unsuccessful: 25/75	34/66	Successful: 49/51 Unsuccessful: 45/55	I -/38 vs C -/75	Successful: 42/58 Unsuccessful: 22/78
Lesion characteristics									
<i>Culprit artery: RCA/LCX/LAD, %</i>	DES: 39/28/33 BMS: 39/28/33	48/21/32	70/4/24	DES: 31/14/55 BMS: 32/15/53	Successful: 41/24/37 Unsuccessful: 49/24/29	50/19/30	Successful: 34/14/52 Unsuccessful: 55/24/21	I 26/29/46 vs C 42/29/29	Successful: -/-/35/ Unsuccessful: -/-/57
<i>Duration of CTO, months</i>	Median (IQR range): 7.0 (3.1-29.0)	Mean (SD): 24.5 ± 36.8 in 61 % of pts	Mean (SD): 46.2 ± 56.3	-	-	Mean (SD) 26.2 ± 44	-	-	-
<i>Lesion length, mm</i>	DES: Mean (SD): 26.5 ± 13.4 BMS: Mean (SD): 22.3 ± 9.7	Mean (SD): 21 ± 10	-	-	Mean (SD): Successful: 22.3 ± 15.6 Unsuccessful: 26.3 ± 14.3	≥ 20mm: 70 %	Mean (SD): Successful: 20.3 ± 9.1 Unsuccessful: 23.7 ± 11.2	-	-
<b>Outcomes</b>									
<b>Efficacy</b>									
Overall survival, n (%)	DES: 119 (97.5) BMS: 256 (98.2)	199 (98.5)	-	DES: - (90.3) BMS: - (89.6)	Successful: - (94.0) Unsuccessful: - (91.4)	-	Successful: - (96.7) Unsuccessful: - (94.7)	I 257 (96.3) vs C 648 (95.4)	-
AP symptom relief, %	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avoidance of CABG, %	-	-	-	-	Successful: 96.8 Unsuccessful: 86.7	-	-	-	Successful: 99.0 Unsuccessful: 90.0

Author, year, reference number	Ge 2005 [19]	Barlis 2008 [18]	Kimura 2009 [15]	Han 2009 [23]	Mehran 2011 [22]	Galassi 2011 [17]	Lee 2011 [20]	Liu 2011 [16]	Niccoli 2012 [21]
Quality of life	–	–	–	–	–	–	–	–	–
LVEF function	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Procedural success, %	–	82.7	90.6-92.4	–	68.0	82.9 (of lesions)	73.8	–	62.0
Late lumen loss, mm (SD)	DES: 0.28 ± 0.56 BMS: 1.04 ± 0.87	–	–	–	–	–	–	–	–
Stent restenosis, %	DES: 9.2 BMS: 33.3	–	–	–	–	–	–	–	–
<b>Safety</b>									
MACE overall, %	DES: 16.4 <sup>1</sup> BMS: 35.1	–	1.8 <sup>2</sup>	DES: 19.4 <sup>3</sup> BMS: 28.5	DES: 24.3 BMS: 36.9 <sup>4</sup>	–	Successful: 9.4 <sup>5</sup> Unsuccessful: 7.8	I 23.9 vs C 10.2 <sup>1</sup>	Successful: 9 Unsuccessful: 26 <sup>1</sup>
Procedure-related mortality (30 days), %	0	0.5	0.4	–	–	0.3	–	–	–
MCI, %	DES: 8.2 BMS: 7.7	2.5	4.5	–	Successful: 5.8 Unsuccessful: 5.4	1.3	Successful: 1.3 Unsuccessful: 1.4	I 2.9 vs C 2.5	Successful: 1 Unsuccessful: 4
Cardiac tamponade, %	–	0	–	–	–	0.5	–	–	–
Stroke, %	–	0	0	–	–	0.1	–	I 0.6 vs C 2.2	–
Acute CABG (in-hospital), %	–	0	0.4	–	–	0.1	–	–	–
Coronary perforation, %	–	–	3.1	–	–	2.6	–	–	–
Contrast-induced nephropathy, %	–	–	–	–	–	0.9	–	–	–
Stent thrombosis, %	DES: 0 SES: 0.4	0	–	–	DES: 1.3 BMS: 1.8	0.1	1.8	–	0.3
Target vessel revascularization, %	DES: 9.0 BMS: 29.0	–	–	DES: 18.4 BMS: 26.5	DES: 17.2 BMS: 31.1	0.1	Successful: 5.8 Unsuccessful: 0	I 17.2 vs C 3.1	Successful: 5 Unsuccessful: 14

Abbreviations: AE, adverse events; AP = angina pectoris; BMS = bare metal stent; C = control group; CABG = coronary artery bypass graft; CTO = chronic total occlusion; DES = drug-eluting stent; I = intervention group; LAD = left anterior descending; LCX = left circumflex artery; LVEF = left ventricular ejection fraction; MACE = major adverse cardiac events; MACCE = major adverse cardiac or cerebrovascular events; MI/MCI = myocardial infarction; n = number; PCI = percutaneous coronary intervention; pts = patients; RCA = right coronary artery; SD = standard deviation; TIMI = thrombolysis in myocardial infarction; vs = versus; yrs = years; – = not reported.

<sup>1</sup> Defined as: cardiac death, MI, TVR; <sup>2</sup> Defined as: cardiac death, q-wave MI; <sup>3</sup> Defined as: cardiac death, non-fatal MI, TVR; <sup>4</sup> Defined as: all cause death, MI, TVR; <sup>5</sup> Defined as: death, q-wave MI, TVR

Zur Beantwortung der Fragestellung zur Wirksamkeit der PCI bei CTO konnten keine (randomisiert) kontrollierten Studien identifiziert werden. Anhand der vordefinierten Einschlusskriterien wurde für Sicherheits-Endpunkte daher auf Studien (retro- und prospektiv) mit mindestens 200 StudienteilnehmerInnen zurückgegriffen.

**9 unkontrollierte Studien mit insgesamt 7.299 PatientInnen**

Insgesamt wurden 9 Studien (6 Register/Datenbanken, 3 Fallserien) mit insgesamt 7.299 PatientInnen eingeschlossen. Die meisten der Studien sind prospektiv, bei einer [21] ist unklar, ob es sich um ein retro- oder prospektives Studiendesign handelt. Die kleinste Studie umfasst 202 PatientInnen [18], die größte 1.914 [17]. Im Schnitt waren die PatientInnen zwischen 58-66 Jahre alt, 19 %-37 % waren DiabetikerInnen und 18 %-63 % hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. 20 %-65 % hatten eine Eingefäßerkrankung und 35 %-80 % eine Mehrgefäßerkrankung. In 2 Studien [17, 23] wurden auch asymptomatische PatientInnen eingeschlossen (9 % bzw. 15 %) und in zwei anderen zeigte die Mehrzahl der Behandelten eine instabile AP-Symptomatik auf (52-74 % bzw. 63-66 %) [16, 23].

**CTOs am häufigsten in der RCA lokalisiert, meist DES**

CTOs waren in der Mehrzahl der Fälle in der RCA (26 %-70 %), gefolgt von der LAD (21 %-57 %), lokalisiert. Die Länge des Verschlusses betrug überwiegend über 20mm und die Dauer der CTO, wenn angegeben, schwankte zwischen 7 und 46 Monaten. Sofern Details zur Intervention in den Publikationen angegeben waren, wurde in den meisten Fällen nach erfolgreicher Wiedereröffnung der CTO ein DES eingesetzt. In einem Register wurde erwähnt, dass sowohl antegrade als auch retrograde Zugänge berücksichtigt wurden [15], ein anderes Register bietet Information wie oft die jeweiligen Methoden verwendet wurden [17].

## 4.2 Wirksamkeit

**da keine kontrollierten Studien verfügbar, keine Beurteilung von Wirksamkeit möglich**

Aufgrund des Fehlens (randomisierter) kontrollierter Studien ist eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit von PCI bei CTO nicht möglich. Zu PatientInnen-relevanten Endpunkten, wie Gesamtüberleben, Vermeidung von CABG, Reduktion von AP-Symptomatik und Lebensqualität, können daher keine Aussagen getroffen werden.

## 4.3 Sicherheit

### Prozedur-bezogene Mortalität

Angaben zur Mortalität (in-hospital, max. 30 Tage) aus 4 Studien [15, 17-19] mit insgesamt 2.721 PatientInnen bewegen sich zwischen 0 % und 0,5 % [18].

**Mortalität zwischen**  
0 %-0,5 %

### Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen

Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen von PCIs bei CTOs wurden in 7 Studien [15, 16, 19-23] mit 4.504 PatientInnen berichtet. Gesamt traten diese Nebenwirkungen bei mindestens 1,8 % [15] und maximal bei 36,9 % [22] auf. Obwohl diese Nebenwirkungen in den meisten Fällen als MCI, kardial bedingte Todesfälle und Revaskularisationen definiert waren [17, 19, 21], wurden teils unterschiedliche Definitionen für diese Endpunkte in den Studien herangezogen. Bei *Mehran et al.* [22] zum Beispiel, der Studie mit den höchsten Nebenwirkungsraten, wurden nicht nur kardial bedingte Todesfälle, sondern auch die Gesamtsterblichkeit berücksichtigt. Drei Studien [19, 22, 23] präsentieren außerdem getrennt für DES und BMS Angaben zu der Häufigkeit schwerwiegender kardialer Nebenwirkungen, wobei jeweils höhere Raten bei Verwendung von BMS beobachtet wurden.

**schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen**  
1,8 %-36,9 %

**aber teils unterschiedliche Definitionen**

Als einzelne, schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen werden MCIs (1,0 %-8,2 %) in 8 Studien [15-22] mit insgesamt 5.436 PatientInnen angegeben. Perforationen der Koronararterien traten in 2 Studien [15, 17] bei 2,6 %-3,1 % von 2.138 PatientInnen auf. Angaben zu Perikardtamponaden sind zwei Studien mit 2.116 PatientInnen zu entnehmen [17, 18], wobei diese Nebenwirkung in maximal 0,5 % der PatientInnen auftrat.

**einzelne schwerwiegende Nebenwirkungen: MCI, Perforationen, Perikardtamponade**

### Stent-Thrombose und Revaskularisation

Angaben zu Stent-Thrombosen waren 6 Publikationen [17-22] zu entnehmen, wobei von 4.945 PatientInnen 0 %-1,8 % betroffen waren. Eine Revaskularisation des betroffenen Gefäßes war in 0,1 %-31,1 % von insgesamt 6.194 PatientInnen nötig [16, 17, 19-23], wobei niedrigere Raten bei Einsatz von DES verzeichnet wurden (DES: 9 %-18 %; BMS: 27 %-31 %).

**Stent-Thrombosen:**  
0 %-1,8 %

### Akuter CABG

Akute Bypass-Operationen waren in 0 %-0,4 % aller PatientInnen nötig, wobei diese Angaben auf insgesamt 3 Studien beruhen [15, 17, 18], die 2.340 PatientInnen eingeschlossen hatten.

**akuter CABG:**  
0 %-0,4 %





## 5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group verwendet (siehe [24]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✧ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✧ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 5-1 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für Sicherheit von PCI bei CTOs moderat.

Da keine vergleichenden Studien vorliegen ist eine abschließende Beurteilung der *Wirksamkeit* von PCI bei CTOs nicht möglich.

**Qualität der Evidenz nach GRADE**

**Qualität der Evidenz für Sicherheit: moderat**

**keine abschließende Beurteilung für Wirksamkeit möglich**

Table 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of PCI for CTO

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Quality of evidence
<b>Efficacy</b>							
No evidence							
<b>Safety</b>							
<b>Outcome: procedure-related mortality (in-hospital)</b>							
4/2,721	Observational studies	No serious limitations <sup>2</sup>	no important inconsistency	direct	0 %-0.5 %	no	moderate
<b>Outcome: major adverse cardiac events at 6 months to 4.7 years</b>							
7/4,504	Observational studies	No serious limitations <sup>2</sup>	no important inconsistency <sup>3:4</sup>	direct	1.8 %-36.9 %	no	moderate
<b>Outcome: stent thrombosis at 6 months to 3 years</b>							
6/4,945	Observational studies	No serious limitations <sup>2</sup>	no important inconsistency	direct	0 %-1.8 %	no	moderate
<b>Outcome: target vessel revascularization at 6 months to 4.7 years</b>							
7/6,194	Observational studies	No serious limitations <sup>2</sup>	no important inconsistency <sup>4</sup>	direct	0.1 %-31.1 %	no	moderate
<b>Outcome: acute CABG (in-hospital)</b>							
3/2,340	Observational studies	No serious limitations <sup>2</sup>	no important inconsistency	direct	0 %-0.4 %	no	moderate

\* low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible,

1 = all studies were downgraded from low to very low quality of evidence because of lack of control group.

2 = all studies were upgraded from low to medium quality of evidence due to the high number of patients overall.

3 = even though results vary considerably, the quality of evidence was not downgraded for inconsistency due to different definitions and outcomes summarized as major adverse cardiac events

4 = heterogeneous outcomes were explained due to the different lengths of follow-up, thus the quality of evidence was not downgraded

## 6 Diskussion

Für diesen Bericht wurden 9 Studien mit insgesamt 7.299 CTO PatientInnen identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten. Bei den eingeschlossenen Publikationen handelt es sich in den meisten Fällen um prospektive Register oder Datenbanken, aber auch drei Fallserien wurden eingeschlossen, wobei bei einer unklar blieb, ob diese retro- oder prospektiv war. Die kleinste Studie umfasste 202 PatientInnen, die größte 1.914 PatientInnen. Die Beobachtungszeit betrug zwischen 6 Monaten und 4,7 Jahren.

Obwohl diese Daten auf insgesamt 7.299 PatientInnen beruhen, kann die Frage nach dem Nutzen nicht beantwortet werden, da in allen 9 Studien eine (prospektive) Kontrollgruppe (z. B. PatientInnen mit alleiniger medikamentöser Therapie) fehlt. Die 9 unkontrollierten Studien können daher orientierende Hinweise zu den Risiken, aber nur sehr eingeschränkt zur Wirksamkeit geben:

- ✦ Der Eingriff konnte bei 62 %-92 % durchgeführt werden, allerdings waren bei bis zu 31 % aller PatientInnen neuerliche Revaskularisierungen nötig. Bessere Ergebnisse wurden aber für DES, im Vergleich zu BMS, erzielt [19, 22, 23]. Stent-Thrombosen wurden bei maximal 1,8 % aller Behandelten beobachtet, Stent-Restenosen (DES) bei 9,2 % der PatientInnen.
- ✦ Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen traten bei 1,8 %-36,9 % aller Behandelten auf, wobei höhere Raten bei BMS beobachtet wurden. Eingriffsbedingte Todesfälle (maximal 0,5 %), akute CABG Operationen (bis 0,4 %), Perikardtamponaden (0-0,5 %) und Schlaganfälle (0 %-0,6 %) waren insgesamt selten. Herzinfarkte wurden bei maximal 8,2 % der Behandelten beobachtet.
- ✦ Überlebensraten rangierten bei Nachbeobachtungszeiten von 6 Monaten bis 4,7 Jahren zwischen 90 % und 99 %.
- ✦ CABG Operationen konnten bei 87 %-99 % aller erfolgreich behandelten CTO PatientInnen vermieden werden.
- ✦ Angaben zu Lebensqualität oder Verbesserung der AP-Symptomatik sind in keiner der Studien enthalten.

Obwohl PCIs zum Standardrepertoire interventioneller KardiologInnen zählen, galten CTOs lange Zeit als Kontraindikation für PCIs [25]. Schwierigkeiten sind zum einen durch die Komplexität und technische Herausforderungen des Eingriffs mit daraus resultierenden niedrigen prozeduralen Erfolgsraten bedingt, andererseits limitierten hohe Restenoserraten und Wiederverschlüsse des betroffenen Gefäßes, sowie zahlreiche Komplikationen die Anwendung in der Praxis. Revaskularisierungen von CTOs wurden daher meist mittels CABG unternommen [25].

Trotz dieser nach wie vor bestehenden Schwierigkeiten konnten durch technische Entwicklungen – etwa die Verfügbarkeit spezieller Führungskatheter und die Weiterentwicklung der zu Grunde liegenden Techniken – bessere Erfolgsraten ( $\geq 80$  % werden berichtet) erzielt werden [10, 26]. Die Verfügbarkeit von Stents, allen voran DES, reduzierte auch Restenoserraten und schwerwiegende kardiale Ereignisraten, sodass der Einsatz von DES bevorzugt wird [9, 25, 27, 28]. Allerdings sind die Erfolgsraten bei CTOs nach wie vor niedriger und Komplikationen sowie Restenoserraten höher als bei lediglich stenosierten Koronargefäßen [29].

**9 unkontrollierte Studien mit insgesamt 7.299 PatientInnen eingeschlossen**

**nur eingeschränkte Aussagen zu Wirksamkeit möglich**

**erfolgreicher Eingriff in 62 %-92 %**

**schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen bei 1,8 %-36,9 %**

**Überlebensraten: 90 %-99 %  
Vermeidung von CABG 87 %-99 %**

**keine Angaben zu Lebensqualität oder Verbesserung der Symptomatik**

**PCI Standardeingriff, aber nicht bei CTOs da technisch komplexer Eingriff**

**technische Entwicklungen ermöglichen erfolgreichen Eingriff in  $\geq 80$  %, DES reduzierten Komplikationen**

**Auswahl der PatientInnen wichtig**

Festgehalten werden soll, dass die Auswahl geeigneter PatientInnen eine wichtige Rolle für einen erfolgreichen Eingriff spielt, vor allem auch deshalb, da es Hinweise gibt, dass PatientInnen mit nicht-erfolgreicher PCI bei CTO häufiger schwerwiegende kardiale Komplikationen erfahren als PatientInnen mit erfolgreicher PCI [18, 21]. Daneben haben PatientInnen mit symptomatischer CTO meist eine stabile AP und somit unter medikamentöser Therapie eine gute Prognose [7].

**Einflussfaktoren:  
Lokalisation der CTO,  
Länge des Verschlusses,  
Erfahrung des behandelnden Arztes/Ärztin**

Als Faktoren, die den Erfolg des Eingriffs und auch die Komplikationsraten beeinflussen, werden die Lokalisation der CTO (LAD vs RCX und RCA), deren Länge (<20 mm oder >20 mm) [7], die Art des Zugangs (antegrad vs retrograd), die Dauer des Verschlusses [17, 18], aber auch die Erfahrung des behandelnden Arztes/Ärztin genannt [7, 8, 25]. Die Behandlung von CTOs mittels PCI sollte daher wenn, dann nur in ausgewählten und in entsprechend ausgestatteten Zentren (ausreichende Erfahrung der interventionellen KardiologInnen mit einer zu definierenden jährlichen Mindestanzahl an CTO Interventionen, nachgewiesenes Trainingsprogramm, entsprechende Ausstattung (Vorhandensein von Spezialdrähten, Mikrokathetern, intravaskulärer Ultraschall, etc.)) durchgeführt werden, wobei vor dem Eingriff kurz- als auch langfristige Vorteile und Nachteile alternativer Behandlungsstrategien gegeneinander abgewogen werden sollten [4, 25].

**Empfehlungen für symptomatische CTO PatientInnen mit Ischämienachweis, Eingefäßerkrankung**

Rezente Empfehlungen kardiologischer Gesellschaften, geben darüber hinaus als Hauptkriterien für PCIs bei CTOs trotz medikamentöser Therapie symptomatische PatientInnen mit Ischämienachweis an. Amerikanische Empfehlungen nennen auch noch Eingefäßerkrankung ohne weitere Stenosierung als Kriterium [3, 29]. ExpertInnen erwähnen als weitere, mögliche Indikationen PatientInnen mit hohem Operationsrisiko oder PatientInnen, die bereits Bypass operiert wurden.

**für Nutzenbeleg aber vergleichende, randomisierte Studien nötig**

Für einen Nutzenbeleg sind jedoch längerfristige Ergebnisse (möglichst über einen Zeitraum von mehreren Jahren) aus einer vergleichenden, möglichst randomisierten Studie unabdingbar.

## 7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

**Empfehlung**

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog <b>wird empfohlen</b> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>mit Einschränkung empfohlen</b> .
<b>X</b>	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> <b>nicht empfohlen</b> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>nicht empfohlen</b> .

### Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist derzeit *nicht ausreichend*, um Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention PCI bei CTOs im Vergleich zu optimaler, medikamentöser Therapie oder CABG beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016 wird empfohlen.

**Re-Evaluierung 2016**

Auf der Webseite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>1</sup> sind zahlreiche Studien registriert, allerdings wurde nur eine randomisiert, kontrollierte Studie mit relevantem Komparator identifiziert:

**laufende Studien**

- ✳ **NCT01078051**: randomisiert, kontrollierte Studie; DES versus optimale medikamentöse Therapie; 1.100 PatientInnen, Fertigstellung März 2015.

---

<sup>1</sup> Zugriff am 20. Februar 2013



## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Statistik Austria. Todesursachen. 2012.
- [2] Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2011.
- [3] Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):857-81.
- [4] Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery and European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(20):2501-55.
- [5] Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2364-72.
- [6] Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Buttner J, Dudek D, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007 May;3(1):30-43.
- [7] Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL, Wyman RM, Moses JW, Brilakis ES, et al. Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTOs (Facilitated Antegrade Steering Technique in Chronic Total Occlusions) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Apr;5(4):393-401.
- [8] Sumitsuji S, Inoue K, Ochiai M, Tsuchikane E, Ikeno F. Fundamental wire technique and current standard strategy of percutaneous intervention for chronic total occlusion with histopathological insights. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Sep;4(9):941-51.
- [9] Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(8):804-47.
- [10] Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, Wyman RM, Burke MN, Karpaliotis D, et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Apr;5(4):367-79.
- [11] Shah PB. Management of coronary chronic total occlusion. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1780-4.
- [12] Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, Hoye A, Cox DA, Colombo A, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2530-7.
- [13] Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2010 May;3(3):284-90.
- [14] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.
- [15] Kimura M, Katoh O, Tsuchikane E, Nasu K, Kinoshita Y, Ehara M, et al. The Efficacy of a Bilateral Approach for Treating Lesions With Chronic Total Occlusions. The CART (Controlled Antegrade and Retrograde subintimal Tracking) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(11):1135-41.

- [16] Liu W, Ma CS, Kang JP, Du X, Chen F, Zhou YJ, et al. Comparison of drug eluting stent implantation with coronary artery bypass surgery in the treatment of patients with chronic total occlusion and multiple vessel disease. *Chinese Medical Journal*. 2011;124(8):1169-74.
- [17] Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*. 2011 Aug;7(4):472-9.
- [18] Barlis P, Kaplan S, Dimopoulos K, Tanigawa J, Schultz C, Di Mario C. An indeterminate occlusion duration predicts procedural failure in the recanalization of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Apr 1;71(5):621-8.
- [19] Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Chieffo A, Montorfano M, Michev I, et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1056-62.
- [20] Lee S-W, Lee J-Y, Park D-W, Kim Y-H, Yun S-C, Kim W-J, et al. Long-term clinical outcomes of successful versus unsuccessful revascularization with drug-eluting stents for true chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Sep 1;78(3):346-53.
- [21] Niccoli G, De Felice F, Belloni F, Fiorilli R, Cosentino N, Fracassi F, et al. Late (3 years) follow-up of successful versus unsuccessful revascularization in chronic total coronary occlusions treated by drug eluting stent. *Am J Cardiol*. 2012 Oct 1;110(7):948-53.
- [22] Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Sep;4(9):952-61.
- [23] Han YL, Zhang J, Li Y, Wang SL, Jing QM, Yi XH, et al. Long-term outcomes of drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with chronic total coronary artery occlusions. *Chinese Medical Journal*. 2009;122(6):643-7.
- [24] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [25] Weisz G, Moses JW. Contemporary principles of coronary chronic total occlusion recanalization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Mar 1;75 Suppl 1:S21-7.
- [26] Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, Turgeman Y, Ayzenberg O, Beyar R, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention: The multicentre randomized STOP study. *Eur Heart J*. 2000;21(23):1960-6.
- [27] De Felice F, Fiorilli R, Parma A, Menichelli M, Nazzaro MS, Pucci E, et al. Clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *Int J Cardiol*. 2009;132(3):337-41.
- [28] Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27;55(17):1854-66.
- [29] Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Sep;38 Suppl:S1-S52.



# Anhang

## Suchstrategie für Medline OVID (17.12.2012)

Searched for	Hits
*Angina Pectoris/su [Surgery]	1,271
exp Angina, Stable/	155
exp Coronary Occlusion/	935
coronary total occlusion*.mp.	25
coronary chronic total occlusion*.mp.	83
CTO*.mp.	1,183
*Coronary Stenosis/su [Surgery]	870
1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	4,204
*Myocardial Revascularization/	5,349
Revasculari#ation*.mp.	42,538
percutaneous coronary intervention*.mp.	14,490
PCI*.mp.	12,169
coronary artery recanali#ation*.mp.	54
9 or 10 or 11 or 12 or 13	57,354
8 and 14	1,354
exp Clinical Trial/or double-blind method/or (clinical trial* or ran-domized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab.	1,054,597
15 and 16	313

## Suchstrategie für EMBASE (17.12.2012)

Searched for	Hits
`stable angina pectoris'/mj	1,401
`coronary total occlusion'	17
`coronary total occlusions'	18
`coronary occlusion'	6,653
`coronary occlusions'	733
`coronary chronic total occlusion'	112
`coronary chronic total occlusions'	77
cto*	7,532
`coronary artery obstruction'/mj/dm_su	2,458
coronary NEAR/1 stenosis	5,991
coronary NEAR/1 stenoses	1,803
`stable angina pectoris'/mj OR `coronary total occlusion' OR `coronary total occlusions' OR `coronary occlusion' OR `coronary occlusions' OR `coronary chronic total occlusion' OR `coronary chronic total occlusions' OR cto* OR `coronary artery obstruction'/mj/dm_su OR coronary NEAR/1 stenosis OR coronary NEAR/1 stenoses	25,196
`revascularization'/mj	3,119

Searched for	Hits
revasculari?ation*	67,084
`coronary artery recanalization'/mj	727
`percutaneous coronary intervention'/mj	9,753
pci*	24,442
`revascularization'/mj OR revasculari?ation* OR `coronary artery recanalization'/mj OR `percutaneous coronary intervention'/mj OR pci*	88,538
`stable angina pectoris'/mj OR `coronary total occlusion' OR `coronary total occlusions' OR `coronary occlusion' OR `coronary occlusions' OR `coronary chronic total occlusion' OR `coronary chronic total occlusions' OR cto* OR `coronary artery obstruction'/mj/dm_su OR coronary NEAR/1stenosis OR coronary NEAR/1 stenoses AND (`revascularization'/mj OR revasculari?ation* OR `coronary artery recanalization'/mj OR `percutaneous coronary intervention'/mj OR pci*)	3,633
`stable angina pectoris'/mj OR `coronary total occlusion' OR `coronary total occlusions' OR `coronary occlusion' OR `coronary occlusions' OR `coronary chronic total occlusion' OR `coronary chronic total occlusions' OR cto* OR `coronary artery obstruction'/mj/dm_su OR coronary NEAR/1 stenosis OR coronary NEAR/1 stenoses AND (`revascularization'/mj OR revasculari?ation* OR `coronary artery recanalization'/mj OR `percutaneous coronary intervention'/mj OR pci*) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	284

### Suchstrategie für Cochrane (31.01.2013)

MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees and with qualifiers: [Surgery – SU]
MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees
MeSH descriptor: [Coronary Occlusion] explode all trees
„coronary total occlusion“ (Word variations have been searched)
„chronic total occlusion“ (Word variations have been searched)
CTO* (Word variations have been searched)
MeSH descriptor: [Coronary Stenosis] explode all trees and with qualifiers: [Surgery – SU]
#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
MeSH descriptor: [Myocardial Revascularization] this term only
Revasculari*ation* (Word variations have been searched)
„percutaneous coronary intervention“ (Word variations have been searched)
PCI* (Word variations have been searched)
„coronary artery recanalization“ (Word variations have been searched)
#9 or #10 or #11 or #12 or #13
#8 and #14
233 Hits

## Suchstrategie für CRD (31. 01.2013)

1 MeSH DESCRIPTOR Angina Pectoris EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
2 MeSH DESCRIPTOR Angina, Stable EXPLODE ALL TREES
3 MeSH DESCRIPTOR Coronary Occlusion EXPLODE ALL TREES
4 coronary total occlusion*
5 coronary chronic total occlusion*
6 CTO*
7 MeSH DESCRIPTOR Coronary Stenosis EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
8 #1 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7
9 MeSH DESCRIPTOR Myocardial Revascularization EXPLODE ALL TREES
10 Revascularisation*
11 Revascularization*
12 percutaneous coronary intervention*
13 PCI*
14 coronary artery recanalisation*
15 coronary artery recanalization*
16 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
Results: 43 Hits