

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

# **Vergleich von perkutaner Koronarintervention und optimaler medikamentöser Therapie in der Behandlung chronischer Koronararterienverschlüsse: eine Metaanalyse**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Khalid Salem  
aus Dortmund

promoviert am 12. Januar 2026



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Adler  
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. Sportwiss. S. Waffenschmidt

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:  
Herr Sascha Macherey-Meyer.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Diese Arbeit wurde mithilfe standardisierter Kriterien erstellt. Die eingeschlossenen Studien wurden systematisch evaluiert und die Ergebnisse werden basierend auf den Empfehlungen aus der Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Leitlinie<sup>53</sup> berichtet. Für die systematische Literaturrecherche wurden die Datenbanken Medline (über PubMed), Web of Science und die Cochrane Library genutzt. Die Suchstrategie ist im Anhang dargestellt. Um die Suchergebnisse einzugrenzen, wurden Boolesche Operatoren genutzt (s. Anhang). Die Datenextraktion erfolgte unabhängig durch zwei Autoren (Khalid Salem, Sascha Macherey-Meyer). Die Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden in eine zuvor definierte und erstellte Extraktionstabelle eingegeben. Im Falle einer Uneinigkeit zwischen den Rezensenten erfolgte eine Mitbeurteilung durch einen der leitenden Autoren (Samuel Lee, Christoph Adler). Das Risk of Bias-Assessment wurde mit dem Cochrane Collaborations Risk of bias-Tool (RoB2, Version 08/22/2019) for randomized trials<sup>56</sup> durchgeführt. Nicht-randomisierte kontrollierte Studien wurden ebenfalls hinsichtlich möglicher Störfaktoren bewertet. Dafür wurde das Collaborations Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I, Version 10/20/2016)-Tool der Cochrane Collaboration<sup>57</sup> genutzt. Das Risk of bias-Assessment wurde unabhängig von zwei Rezensenten (Khalid Salem, Sascha Macherey-Meyer) durchgeführt. Im Falle einer Uneinigkeit zwischen den Rezensenten erfolgte eine Mitbeurteilung durch eine weitere Person (Sebastian Heyne). Beim Korrekturlesen wurde ich von Sascha Macherey-Meyer unterstützt.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.08.2025

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank geht an die Herren Privatdozent Dr. med. Christoph Adler und Privatdozent Dr. med. Samuel Lee, die es mir ermöglicht haben, unter ihrer Leitung diese Arbeit zu erstellen.

Ich möchte zudem Herrn Dr. med. Sascha Macherey-Meyer danken, der mich bei der Themenfindung unterstützt hat. Ich danke ihm besonders für die hervorragende Betreuung, seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und seine mühevollen Arbeit des Korrekturlesens dieser Arbeit.

Ich danke außerdem der gesamten Arbeitsgruppe, die eine freundliche Arbeitsatmosphäre geschaffen hat. Deren ständige Hilfsbereitschaft hat ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei meiner Mutter möchte ich mich besonders herzlich bedanken. Durch ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während meines Studiums ist diese Arbeit erst möglich geworden.

Aufgrund der Lesbarkeit wird im folgenden Text das generische Maskulinum verwendet. Selbstverständlich beziehen sich die verwendeten Personenbezeichnungen, sofern nicht anders gekennzeichnet, auf alle Geschlechter.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>2. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>3. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
3.1 Anatomische Grundlagen des menschlichen Herzens	9
3.2 Koronare Herzerkrankung und deren Spektrum	10
3.2.1. Akutes Koronarsyndrom	10
3.2.2. Chronisches Koronarsyndrom	12
3.2.3. Spektrum der koronaren Herzerkrankung	14
3.2.4. Chronische Koronarokklusionen	14
3.3 Myokardrevaskularisation: Perkutane Koronarintervention (PCI)	16
3.3.1. Definition Linksherzkatheteruntersuchung	16
3.3.2. Geschichte	16
3.3.3. Technischer Ablauf	17
3.3.4. Entscheidungshilfen	18
3.3.5. Indikation zur CTO-PCI	18
3.3.6. Technische Möglichkeiten einer CTO-PCI	19
3.3.7. Erfolgsbeurteilung der CTO-PCI	24
3.4 Myokardrevaskularisation: Koronare Bypass-Operation (CABG)	27
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>27</b>
<b>5. ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
5.1 Studienselektion	30
5.2 Kohorten	31
5.3 Risk of Bias-Assessment	43
5.4 Patientencharakteristika und prozedurale Daten	45
5.5 Primärer Endpunkt	45
5.6 Sekundäre Endpunkte	49

<b>6. DISKUSSION</b>	<b>54</b>
6.1 Endpunkte	55
6.2 Zusammenhang zwischen Schlaganfallrate und CTO-PCI	59
6.3 Stentmaterial	61
6.4 Strahlenexposition	61
6.5 Lebensqualität	62
6.6 Patientenselektion	64
6.7 Ausblick	65
6.8 Limitationen und Stärken	66
6.9 Schlussfolgerung	67
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>68</b>
<b>8. ANHANG</b>	<b>76</b>
<b>9. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>78</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Englisch	Deutsche Übersetzung/Erklärung
ACS	Acute coronary syndrome	Akutes Koronarsyndrom
AWE	Antegrade wire escalation	Antegrade Drahteskalationstechnik
BMS	Bare metal stent	Unbeschichteter Metallstent
CABG	Coronary artery bypass graft	Koronararterielle Bypass-Operation
CCS	Chronic coronary syndrome	Chronisches Koronarsyndrom
CI	Confidence interval	Konfidenzintervall
CS	Case series	Fallserie
CTO	Chronic total occlusion	Chronische Koronarokklusion
DES	Drug eluting stent	Medikamentenbeschichteter Stent
ESC	European Society of Cardiology	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ITT	Intention to treat	Absicht der Behandlung
LAD	Left anterior descending	Ramus interventricularis anterior
LVEF	Left ventricular ejection fraction	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiovascular event	Schweres unerwünschtes kardio- vaskuläres Ereignis
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular event	Schweres unerwünschtes kardio- und zerebrovaskuläres Ereignis
MI	Myocardial infarction	Myokardinfarkt
MVD	Multi-vessel disease	Mehrgefäßerkrankung
NRSI	Non-randomized controlled study of intervention	Nicht-randomisierte kontrollierte Studie
OMT	Optimal medical treatment	Optimale medikamentöse Therapie
OR	Odds ratio	Chancenverhältnis
PCI	Percutaneous coronary intervention	Perkutane Koronarintervention
PSM	Propensity-score matching	Zuordnung von Vergleichsgruppen auf Basis von Scorebildung
RCA	Right coronary artery	Arteria coronaria dextra
RCT	Randomized controlled trial	Randomisiert-kontrollierte Studie
RCX	Ramus circumflexus	Ramus circumflexus
RoB	Risk of bias	Risiko der Verzerrung
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction	Risikokalkulator für kardiale Ischämie
TLR	Target lesion revascularization	Revaskularisation der Zielläsion
TVR	Target vessel revascularization	Revaskularisation des Zielgefäßes



## 2. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Chronische Koronarverschlüsse (englische Abkürzung: CTO) sind ein häufiger Befund bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit erhöhter Mortalität assoziiert. Zur Therapie dieser Läsionen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die perkutane Koronarintervention (englische Abkürzung: PCI) und die optimale medikamentöse Therapie (englische Abkürzung: OMT) sollten in der Behandlung einzelner Läsionen vorrangig in Betracht gezogen werden – eine operative Myokardrevaskularisation ist aber auch möglich. In der Vergangenheit konnten Einzelstudien keine expliziten Vorteile zwischen den beiden ersten Therapieformen in Bezug auf Mortalität und Morbidität aufzeigen. Aufgrund neu publizierter Evidenz und kontroverser Ergebnisse aus Einzelstudien mit niedriger Fallzahl bietet sich eine Metaanalyse zur weitergehenden Einordnung und Interpretation an.

**Ziel:** Diese Metaanalyse vergleicht Effekte einer PCI mit einer OMT bei der Behandlung von CTO unter Berücksichtigung definierter Endpunkte.

**Methoden:** Es wurde eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. RCTs und NRSI wurden eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus kardialer Mortalität, Myokardinfarkt und Revaskularisation des Zielgefäßes bzw. der Zielläsion (englische Abkürzungen: TVR/TLR).

**Ergebnisse:** 32 kontrollierte Studien mit insgesamt 11.260 Patienten wurden eingeschlossen. Davon erhielten 5712 (50,7%) eine PCI und 5548 (49,3%) eine OMT. Die Rate des primären Endpunktes war 14,6% nach PCI und 20,1% nach OMT (12 Studien, OR 0,66; 95% KI 0,50 bis 0,88;  $p=0,005$ ,  $I^2 = 67\%$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte eine konsistente Reduktion des Auftretens des primären Endpunktes nach PCI in den RCTs (6 Studien, OR 0,58; 95% KI 0,33 bis 0,99;  $p=0,05$ ). Die Reduktion der Rate des primären Endpunktes war unabhängig vom Studiendesign und in den Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen reproduzierbar.

**Schlussfolgerung:** Die CTO-PCI zeigte sich in dieser Metaanalyse auf Studienlevel vorteilhafter als eine OMT in der Reduktion des primären Endpunktes. Dies ist vor allem auf den Vorteil bei der Reduktion von TVR/TLR zurückzuführen. Die Ergebnisse haben Hypothesen-generierenden Charakter. Weitere RCTs mit adäquater statistischer Power müssen in Zukunft diese Ergebnisse weiter einordnen.

### **3. Einleitung**

#### **3.1 Anatomische Grundlagen des menschlichen Herzens**

Das menschliche Herz besteht aus den Kammern Ventriculus cordis dexter und Ventriculus cordis sinister, sowie den Vorhöfen Atrium cordis dexter und Atrium cordis sinister. Rechter Vorhof und rechter Ventrikel werden dabei als rechtes Herz, linker Vorhof und linker Ventrikel zum linken Herzen zusammengefasst.<sup>1</sup> Fast alle Venen des Körpers drainieren Blut über die Venae cavae superior respektive inferior und den Sinus coronarius in den rechten Vorhof. Lediglich das trans- und endomurale venöse System des Herzens mündet direkt sowohl in die Vorhöfe als auch die Ventrikel.<sup>2</sup> Über den rechten Ventrikel gelangt das Blut durch den Lungenkreislauf, um im Anschluss durch den linken Vorhof und Ventrikel in den großen Körperkreislauf gepumpt zu werden.<sup>1</sup> Dabei werden die Vorhöfe jeweils durch die Segelklappen von den Ventrikeln getrennt. Die dreisegelige Trikuspidalklappe im rechten Herzen und die zweisegelige Mitralklappe im linken Herzen werden jeweils durch Chordae tendineae über Papillarmuskeln am Ventrikelyokard befestigt. Zwischen den Ventrikeln und dem Lungen- bzw. Körperkreislauf befinden sich die Pulmonal- bzw. Aortenklappe, die auch Taschenklappen genannt werden. Ihre jeweils drei Valvulae semilunares verfügen nicht über Chordae tendinae.<sup>1</sup>

#### ***Gefäßversorgung des Herzens***

Die arterielle Versorgung des Herzens erfolgt durch die Koronararterien. Diese entspringen im Bulbus aortae aus den Sinus aortae, Erweiterungen in der Wand der Aorta ascendens auf Höhe der Valvulae semilunares aortae.<sup>3</sup> Die Arteria coronaria dextra (engl.: right coronary artery = RCA) versorgt vor allem Strukturen des rechten Herzens. Im Bereich des rechten Ventrikels sind Teile des Infundibulum cordis, die Wand des rechten Ventrikels, das posteriore Interventrikularseptum, Teile der Papillarmuskulatur der Trikuspidalklappe sowie der atrioventrikuläre Knoten zu nennen.<sup>3</sup> Auf Höhe des rechten Vorhofs ist der Ramus nodi sinuatrialis klinisch relevant, welcher den Sinusknoten versorgt.<sup>3</sup> Die Arteria coronaria sinistra (engl.: left coronary artery = LCA) geht zumeist als Hauptstamm von der Aorta ab und teilt sich anschließend in zwei Äste auf. Der Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl.: left anterior descending artery = LAD) mit seinen weiteren Ästen versorgt in der Regel zwei Drittel des Septum interventriculare (Rami interventriculares septales), sowie Teile des linken Ventrikels (Ramus lateralis, syn. Ramus diagonalis). Im Bereich der Apex cordis kommt es regelhaft zu einer Anastomosierung mit dem Ramus interventricularis posterior der RCA.<sup>3</sup> Als zweiter Ast der LCA versorgt der Ramus circumflexus (RCX) vor allem Teile des linken Vorhofes und Ventrikels.<sup>3</sup>

Die bisher beschriebene Gefäßversorgung bezieht sich jedoch nur auf einen Teil der Bevölkerung, nämlich denjenigen, der über einen sogenannten Normalversorgungstyp verfügt.

Beim Rechtsversorgungstyp ist die RCA stärker ausgeprägt. Dadurch werden bis zu zwei Drittel des Septum interventriculare von ihr versorgt. Beim Linksversorgertyp hingegen entspringt der Ramus interventricularis posterior aus der LCA, sodass das gesamte Septum interventriculare durch die LCA perfundiert wird.<sup>3</sup>

### **3.2 Koronare Herzerkrankung und deren Spektrum**

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist definiert durch eine Akkumulation atherosklerotischer Plaques in den Koronararterien. Je nach Manifestation kann eine Einteilung nach Versorgungsgebiet von RIVA, RCX oder RCA vorgenommen werden. Dementsprechend lassen sich eine Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung abgrenzen. Ist der Hauptstamm der LCA betroffen, spricht man von einer Hauptstammstenose.

Des Weiteren lässt sich die KHK in Abhängigkeit von ihrer klinischen Präsentation in weitere Syndrome klassifizieren, welche im Folgenden beschrieben werden.<sup>4,5</sup>

#### **3.2.1. Akutes Koronarsyndrom**

##### ***Definition***

Das akute Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrome = ACS) umfasst ein Spektrum an klinischen Präsentationen, die Varianz umfasst die Symptomatik, den EKG-Befund und die Biomarkerdiagnostik.<sup>5</sup> Anhand des Elektrokardiogramms lassen sich Subgruppen differenzieren:

- ST-Strecken-Hebungsinfarkt (engl. Abkürzung: STEMI)
  - über mindestens zwanzig Minuten persistierende ST-Streckenhebung in zwei zusammenhängenden EKG-Ableitungen unter Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Grenzwerte
  - pektanginöse Beschwerden
- Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (engl. Abkürzung: NSTEMI)
  - keine oder transiente ST-Streckenhebung
    - gegebenenfalls ST-Streckensenkung, andere Erregungsrückbildungsstörungen,
  - Fehlen jeglicher elektrokardiographischer Zeichen der akuten Myokardnekrose möglich
  - pektanginöse Beschwerden
- instabile Angina pectoris
  - pektanginöse Beschwerden ohne elektrokardiographische Zeichen der akuten Myokardnekrose

keine laborchemischen Zeichen eines akuten Myokardzellschadens: fehlende Dynamik kardialer Biomarker, insb. des hochsensitiven kardialen Troponin T oder I (hs-cTnT/I) Neben der gebräuchlichen EKG-Klassifikation gibt noch differenzierte Einteilungen. Der akute

Myokardinfarkt (AMI) wird hier durch die Universal Definition of Myocardial Infarction klassifiziert (Tabelle 1).<sup>6</sup> Neben einer Dynamik kardialer Biomarker, insbesondere des hs-cTnT/I, ist mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen:

- Klinik einer myokardialen Ischämie
- neu aufgetretene Veränderungen im EKG, die auf eine Ischämie hinweisen
- pathologische Q-Zacken im EKG
- Verlust von vitalem Myokard in der Bildgebung oder neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen aufgrund einer Ischämie
- Nachweis eines intrakoronaren Thrombus im Rahmen einer Angiographie oder post mortem in einer Autopsie<sup>6</sup>

Typ	Beschreibung
1	Eine atherosklerotische Plaqueruptur führt durch die Bildung eines intraluminalen Thrombus zu einer myokardialen Nekrose distal der Okklusion (STEMI/ NSTEMI)
2	Die myokardiale Nekrose entsteht durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot. Ätiologisch sind hierbei beispielsweise Herz-rhythmusstörungen oder Hypotonie, aber auch Koronarspasmen oder -dissektionen möglich
3	Plötzlicher Herztod: Es besteht demnach der klinische Verdacht eines AMI, der Todeszeitpunkt liegt jedoch vor einer zielgerichteten Diagnostik.
4	Es kommt nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI, s. 1.4.1) zu einem Anstieg der kardialen Biomarker. Es liegt dementsprechend eine Assoziation zur PCI vor.
5	Es kommt nach einer koronarerteriellen Bypass-Operation (engl. Abk.: CABG) zu einem Anstieg der kardialen Biomarker. Es liegt dementsprechend eine Assoziation zur CABG vor. <sup>7</sup>

*Tabelle 1: Vierte universelle Definition des Myokardinfarktes (2018)*

## **Epidemiologie**

Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland ermittelte in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe von 2008 bis 2011 in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren eine Lebenszeitprävalenz des Myokardinfarktes von 4,7%. Dabei ergeben sich innerhalb der Altersgruppen durchaus unterschiedliche Prävalenzen. So beträgt die Prävalenz in der Gruppe der 40- bis 49-Jährigen 1,5% und steigt auf 10,2% bei den 70- bis 79-jährigen.

Auch geschlechtsspezifisch lassen sich Unterschiede feststellen. Bei Frauen beträgt die Lebenszeitprävalenz 2,5%, bei Männern dagegen 7%.<sup>8</sup>

Es handelt sich demnach um ein bedeutsames Krankheitsbild.

## **Therapiestrategien**

Zur Therapie eines akuten Koronarsyndroms stehen mehrere Strategien zur Verfügung. Basierend auf dem EKG-Befund und der Klinik erfolgt eine Triage, es lassen sich verschiedene Strategien unterscheiden, welche im Folgenden näher beschrieben werden.

### ***Therapiestrategie beim ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI)***

Die European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des STEMI<sup>5</sup> von 2017 empfiehlt vordergründig zwei Therapiestrategien bei Vorliegen eines STEMI.

Wenn zwischen Diagnosestellung, die innerhalb von zehn Minuten nach Erstkontakt mit dem Patienten erfolgen sollte, und perkutaner Koronarintervention (engl. Abk: PCI) 120 Minuten oder weniger liegen, wird eine primäre PCI ohne vorherige Fibrinolyse angestrebt.<sup>9</sup>

Dabei wird eine Therapie mit Stentimplantation einer alleinigen Ballonangioplastie präferiert.<sup>10</sup> Periinterventionell sollte zudem eine antithrombotische Therapie durchgeführt werden.<sup>9</sup> Diese besteht aus einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor vor oder zum Zeitpunkt der PCI, beispielsweise Prasugrel, Ticagrelor oder Clopidogrel, welche postinterventionell weitere zwölf Monate eingenommen werden sollen,<sup>11</sup> sowie Acetylsalicylsäure (ASS), die so bald wie möglich nach Diagnosestellung verabreicht werden soll.<sup>12</sup> Neben einer antithrombotischen Therapie wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch eine Antikoagulation empfohlen.<sup>9</sup> In erster Linie besteht diese aus unfraktioniertem Heparin. Bei Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie kann Bivalirudin während der primären PCI verabreicht werden.<sup>9</sup>

Wenn zwischen der Diagnosestellung und einer PCI voraussichtlich mehr als 120 Minuten liegen sollten, empfiehlt die Leitlinie so bald wie möglich und noch präklinisch eine medikamentöse Fibrinolyse mit Tenecteplase, Alteplase oder Reteplase.<sup>9</sup> Auch hier wird zusätzlich eine Gabe von ASS und Clopidogrel empfohlen.<sup>13</sup> Dennoch sollte nach der Fibrinolyse eine PCI (Rescue-PCI) folgen<sup>14</sup> und im Anschluss daran eine doppelte antithrombotische Therapie mit ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor für zwölf Monate<sup>9</sup>

Im Gegensatz zur Antikoagulation bei einer primären PCI wird im Falle einer Fibrinolyse zunächst ein niedermolekulares Heparin empfohlen.<sup>15</sup>

### ***Therapiestrategie beim Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI)***

Die ESC-Leitlinie zum NSTEMI von 2017<sup>5</sup> empfiehlt je nach Risikostratifizierung<sup>6</sup> eine PCI innerhalb von 24 Stunden, bei Vorliegen eines niedrigen Risikos für einen Myokardzellschaden kann auch eine elektive PCI erwogen werden.<sup>7</sup> Als antithrombotische Therapie werden auch hier ASS<sup>12</sup> und ein P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor für zwölf Monate empfohlen.<sup>16</sup> Während der PCI sollte unfraktioniertes Heparin zusammen mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor verabreicht werden.<sup>17</sup>

## **3.2.2. Chronisches Koronarsyndrom**

### ***Definition***

Nach der aktuellen ESC-Leitlinie von 2019<sup>4</sup> ist das chronische Koronarsyndrom (engl.: chronic coronary syndrome = CCS) als chronischer Prozess der KHK definiert<sup>4</sup>. Der Begriff des CCS

wurde in der Leitlinie<sup>4</sup> eingeführt, um den bis dahin gebräuchlichen Begriff der “stabilen KHK” zu ersetzen. So können die verschiedenen klinischen Ausprägungen der KHK als akutes oder chronisches Koronarsyndrom zusammengefasst werden.

Je nach Lebensstil und Therapie kann der Verlauf des CCS beeinflusst werden. Um die unterschiedlichen klinischen Präsentationen eines CCS darstellen zu können, führt die Leitlinie sechs Szenarien ein, die im Folgenden aufgezählt werden.<sup>4</sup>

- Verdacht auf eine KHK mit Symptomen einer stabilen Angina pectoris (belastungsabhängig), gegebenenfalls mit Dyspnoe
- Verdacht auf KHK sowie Zeichen einer Herzinsuffizienz oder Dysfunktion des linken Ventrikels
- Symptomatische und asymptomatische Patienten, deren Symptome weniger als ein Jahr nach einem ACS bzw. einer Revaskularisation auftreten
- Symptomatische und asymptomatische Patienten mehr als ein Jahr nachdem eine KHK erstdiagnostiziert wurde bzw. nach einer Revaskularisierung
- Verdacht auf eine vasospastische oder mikrovaskuläre Erkrankung bei Angina pectoris
- Asymptomatische Patienten, bei denen im Rahmen eines Screenings eine KHK diagnostiziert wird<sup>4</sup>

### ***Epidemiologie***

Das chronische Koronarsyndrom hat in der Population der 40- bis 79-jährigen in Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 9,3%.<sup>8</sup> Nach Zahlen des statistischen Bundesamtes lag der Anteil der chronisch-ischämischen Herzkrankheit an den Todesursachen 2022 bei 7,3%.<sup>140</sup> 49% der Verstorbenen waren männlich, 51% weiblich.<sup>18</sup>

Es ist somit eine bedeutsame Erkrankung.

### ***Therapiestrategien***

In der Therapie der CCS gibt es verschiedene Strategien, die sowohl der Symptomlinderung als auch der Prognoseverbesserung dienen. Die unterschiedlichen Ansätze sind in Tabelle 2 zusammengefasst.<sup>4</sup>

Interventionsbereich	Ziel	Empfehlungen
Lebensstil	Reduktion der Mortalität und Verhinderung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verzicht auf Tabakkonsum</li> <li>- Mediterrane Diät</li> <li>- Körperliche Aktivität</li> <li>- Management des Körpergewichts</li> <li>- Ziel-BMI: &lt;25 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
Medikation	Symptomlinderung und Reduktion der Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiischämische Therapie</li> <li>- Antithrombotische Therapie</li> <li>- Lipidsenkung</li> <li>- Je nach Komorbidität weitere Medikamente</li> </ul>
Revaskularisation	Symptomlinderung	- PCI oder CABG <sup>4</sup>

*Tabelle 2 Therapiestrategien der CCS*

### 3.2.3. Spektrum der koronaren Herzerkrankung

Sowohl dem ACS als auch dem CCS liegt ätiologisch in den meisten Fällen eine KHK zugrunde. Die ESC-Leitlinie von 2019 etablierte das Konzept, die KHK als dynamischen Prozess zu verstehen, der sich klinisch als ACS oder CCS präsentieren kann. Je nach Modifikation des CCS kann eine KHK im Verlauf ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod oder AMI aufweisen. Bei insuffizienter Kontrolle der Risikofaktoren und nicht ausreichender Therapie steigt hingegen das Risiko beispielsweise für einen AMI.

Während also die Therapiestrategien des CCS unter anderem das langfristige Ziel der Prognoseverbesserung und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse beinhalten,<sup>4</sup> ist das Ziel der Therapie des ACS in der akuten Situation die Wiederherstellung der koronaren Perfusion. Langfristig ist auch nach einem ACS das Ziel, die Prognose durch die Therapie zu verbessern.<sup>7</sup>

### 3.2.4. Chronische Koronarokklusionen

#### **Definition**

Eine Subgruppe chronischer Stenosen der Koronararterien stellen chronische Koronarverschlüsse (Engl.: Chronic Total Occlusions, CTO) dar. Dabei liegt definitionsgemäß ein längerfristiger Verschluss eines Herzkranzgefäßes vor.

Die Einteilung erfolgt auf Basis der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Klassifikation. Beim TIMI-Grad von 0 spricht man von einer verschlossenen Läsion. Diese wird als wahre CTO bezeichnet. Sollte die Stenose zwar schwerwiegend sein, das Lumen der Koronararterie jedoch nicht komplett verschließen, liegt ein TIMI-Grad 1 vor, der auch funktionelle CTO

genannt wird. Liegt eine solche Läsion bereits mindestens drei Monate vor, gilt sie als chronisch.

Bei Fehlen einer vorherigen Koronarangiographie als Referenz ist die Dauer der Läsion anamnestisch zu bestimmen.<sup>19</sup>

### ***Epidemiologie***

Die Prävalenz der CTO lässt sich nach der aktuellen Studienlage nur abschätzen, denn sie stellt eine unterdiagnostizierte Entität dar.

Eine kanadische, multizentrische Studie aus dem Jahr 2012 schloss 14.439 Patienten ein, die einer Koronarangiographie unterzogen wurden. Innerhalb dieser Patientenpopulation fand sich in 14,7% eine CTO, bei der Subgruppe mit manifester KHK war die Prävalenz mit 18,4% höher. 13% der Patienten mit CTO waren zum Zeitpunkt der Koronarangiographie asymptomatisch, 40% präsentierten sich mit einem ACS – wobei die CTO-Läsion hier als Bystander-Läsion zu verstehen ist.<sup>20</sup>

In einer Studie von Azzalini et al. ergab sich für eine Kohorte von Patienten, die von Januar bis Oktober 2014 einer interventionellen Revaskularisation zugeführt wurden, eine Prävalenz der CTO von 12%.<sup>21</sup>

Betrachtet man nun die Fälle, bei denen die CTO die primäre Behandlungsindikation war, ergibt sich ein anderes Bild.

Aus der Netherlands Heart Registration analysierten van Veelen et al. die durchgeführten PCI von Januar 2015 bis einschließlich Dezember 2018. Dabei zeigte sich, dass 6,3% der PCI aufgrund von CTO durchgeführt wurden. Während des Zeitraumes stieg der Wert von 5,9% im Jahr 2015 auf 6,6% in 2018.<sup>22</sup>

Brilakis et al. werteten von Juli 2009 bis einschließlich März 2013 ebenfalls durchgeführte PCI aus dem National Cardiovascular Data registry CathPCI-Registry aus. Dabei fanden sie heraus, dass 3,8% aller PCI, die aufgrund einer CCS durchgeführt wurden, eine CTO-PCI waren.<sup>23</sup>

Auch bei Patienten, die im Rahmen eines ACS eine PCI erhalten, kann sich eine CTO-Läsion als Begleitläsion zeigen.<sup>24</sup>

In einer Studie von Claessen et al. präsentierten sich 8,6% der Patienten, die eine PCI aufgrund eines ACS mit STEMI erhielten, mit einer CTO-Läsion in einem myokardialen Gebiet, das zu dem Zeitpunkt nicht vom Infarkt betroffen war<sup>25</sup>.

Gok et al. beschreiben die Prävalenz einer CTO-Läsion bei solchen Patienten in ihrer Kohorte mit 16%.<sup>26</sup>



An et al. konnten bei 27,6% der Patienten, die im Rahmen eines Myokardinfarktes (STEMI und NSTEMI) eine PCI erhielten, eine CTO-Läsion nachweisen.<sup>27</sup>

Patienten, die beispielsweise aufgrund eines STEMI interventionell therapiert werden, haben bei Vorliegen einer CTO in einem solchen Bereich des Myokards eine erhöhte Mortalität.<sup>28</sup>

Es zeigt sich also, dass die CTO in den zitierten Studien vor allem als Bystander-Läsion zu verstehen ist und als expliziter interventioneller Behandlungsanlass zahlenmäßig weniger bedeutsam war.

### **Therapiestrategien**

Zur Therapie einer CTO-Läsion stehen mehrere Strategien zur Verfügung – im Wesentlichen ist hier den Prinzipien des CCS zu folgen. Es bieten sich medikamentöse oder interventionelle Therapien an. Aufgrund der bisher eher uneinheitlichen Datenlage lassen sich keine grundsätzlichen Empfehlungen für ein bevorzugtes Verfahren in der CTO-Behandlung aussprechen.

So stellt eine gemeinsame Leitlinie der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC) und der Society for Cardiovascular Angiography & Interventions (SCAI) von 2021 fest, dass bei Patienten, die trotz medikamentöser Therapie weiterhin unter pektanginösen Beschwerden leiden, eine Besserung der Symptome durch eine PCI der CTO nicht sicher sei.<sup>29</sup> Diese Empfehlung besitzt den Empfehlungsgrad IIb.<sup>29</sup>

Die dezidierte Indikation für eine Behandlung ist aktuell noch Forschungsgegenstand.

## **3.3 Myokardrevaskularisation: Perkutane Koronarintervention (PCI)**

### **3.3.1. Definition Linksherzkatheteruntersuchung**

Die Linksherzkatheteruntersuchung ist eine minimal-invasive Methode zur Darstellung verschiedener Strukturen und Messung verschiedener Parameter am linken Herzen. Dabei erfolgt der arterielle Zugang wahlweise über die A. femoralis, A. brachialis oder A. radialis.

Je nach klinischer Situation kann diese Untersuchung auch für Interventionen genutzt werden.<sup>30</sup>

### **3.3.2. Geschichte**

Die ersten Katheterisierungen des Herzens wurden 1711 beschrieben. Hales verband dabei Messingrohre mit einem Glasrohr, um Druckmessungen der Ventrikel eines Pferdes durchzuführen. 1929 führte Werner Forssmann in einem Selbstversuch einen Katheter in seinen rechten Ventrikel ein. Die 60er-Jahre des 20. Jahrhunderts brachten Fortschritte im Zugang zum linken Ventrikel und 1958 sondierte Mason Sones das Ostium der RCA.<sup>31</sup> Die erste PCI wurde 1977 durch Andreas Grüntzig durchgeführt.<sup>32</sup>

### 3.3.3. Technischer Ablauf

Nach Punktion des Gefäßzugangs erfolgt die Katheterisierung in Seldinger-Technik.<sup>33</sup> Nachdem entsprechende Katheter, die je nach Indikation zu wählen sind, vorgeschoben werden, lassen sich verschiedene Untersuchungen durchführen.

Die Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie schlägt folgende Abfolge vor:

- Messung des Drucks in der Aorta
- Darstellung der LCA
  - mindestens vier bis fünf Projektionen
- Darstellung der RCA
  - mindestens zwei Projektionen
- ggf. linksventrikuläre Druckmessung mit einem Pigtail-Katheter
- ggf. Angiogramm des linken Ventrikels
- ggf. linksventrikuläre Druckmessung im linken Ventrikel sowie nach dem Rückzug des Katheters in die Aorta.

Erweiterungsmöglichkeiten sind die Lävokardiographie, eine Angiographie des rechten Ventrikels, die Darstellung der Pulmonalgefäße, der großen Venen und Arterien, hämodynamische Messungen sowie eine Endomyokardbiopsie.

All diese Möglichkeiten erlauben ein weites Indikationsspektrum. Dazu zählen beispielsweise die Krankheitsbilder der KHK, Herzinsuffizienz oder kardiogener Schock.<sup>34</sup>

Für die dezidierte Koronarangiographie gilt, dass nachdem ein Zugang zu der entsprechenden Koronararterie etabliert wurde (s. 1.3.1.1.3), die Läsionsdarstellung und bei Bedarf die -präparation erfolgen. Der stenosierte Abschnitt wird zunächst dilatiert. Anschließend wird bei Bedarf heutzutage ein medikamenten-beschichteter Stent (engl.: drug-eluting stent = DES) an der Stelle der ehemaligen Stenose implantiert. Demgegenüber kommt auch der Einsatz von Bare-Metal Stents oder eine rein Ballon-basierte Angioplastie in Betracht.

Auch eine Aspiration eines Thrombus ist möglich, wird jedoch aufgrund eines erhöhten Risikos eines Apoplex oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) nicht routinemäßig empfohlen und kann lediglich bei großen, residuellen Thromben nach Dilatation erwogen werden.<sup>9</sup>

Bei Vorliegen schwerer Kalzifikationen bieten sich zudem weitere Möglichkeiten der Läsionspräparation an. So kann eine Rotablation das Ergebnis der PCI verbessern.<sup>35</sup> Weitere atheroablative Verfahren – auch Debulking genannt – sind: orbitale Atherektomie, Ballonatherotomie, intrakoronare Lithotripsie, cutting balloon Atherotomie oder Excimer-

Laserangioplastie.<sup>36</sup> Neuere Daten zeigen, dass atheroablative Verfahren nicht nur das prozedurale, sondern auch das klinische Outcome langfristig verbessern können<sup>37</sup>

### **3.3.4. Entscheidungshilfen**

Um eine Entscheidung in Bezug auf eine Revaskularisation zu treffen, werden im Vorfeld verschiedene Untersuchungen empfohlen. Dabei spielt vor allem der Befund der Koronararterien eine Rolle. Die entsprechende Morphologie kann sowohl mittels invasiver Diagnostik durch eine Koronarangiographie als auch nicht-invasiv mithilfe einer Computertomographie eingeschätzt werden.<sup>18</sup> Die finale Entscheidung bezüglich des Revaskularisationsverfahrens wird dann anhand klinischer Kriterien, unter Nutzung von Scores und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz entschieden. Ein Beispiel einer solchen Scoring-Entscheidungshilfe ist der SYNTAX-Score, der den Koronarbefund hinsichtlich seiner Komplexität einschätzt.<sup>38</sup> Auch das Ausmaß der KHK und weitere Komorbiditäten sind zu berücksichtigen.

Komplexe Fälle können zudem in einem Herzteam aus unterschiedlichen Fachdisziplinen besprochen werden.<sup>18</sup> Nicht zuletzt ist eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten im Rahmen des Shared-Decision-Makings anzustreben.<sup>9</sup>

### **3.3.5. Indikation zur CTO-PCI**

Im Gegensatz zur Leitlinie von AHA, ACC und SCAI von 2021<sup>29</sup> empfiehlt die Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der ESC von 2024 eine PCI einer CTO-Läsion nur dann, wenn Patienten trotz medikamentöser Therapie weiterhin über pektanginöse Beschwerden klagen.<sup>1739</sup> Auch bei Vorliegen einer Ischämie im Versorgungsgebiet eines CTO-Gefäßes sollte eine CTO-PCI erwogen werden. Diese CTO-PCI sollte dann von erfahrenen Operateuren in einem Zentrum mit Kreislaufunterstützung und intensivmedizinischer Ausstattung erfolgen. Alle aufgeführten Aussagen der Leitlinie beruhen auf einem Empfehlungsgrad von IIa.<sup>17</sup>

Dementsprechend ähneln die Empfehlungen denen nicht-okklusiver koronararterieller Stenosen beim CCS. Nichtsdestotrotz sind präinterventionell weitere Voruntersuchungen durchzuführen. Anhand der Befunde lassen sich folgende Voraussetzungen für eine Indikation zur CTO-PCI zusammenfassen:<sup>17</sup>

- refraktäre typische Angina pectoris oder ein Angina-Äquivalent (beispielsweise Dyspnoe)
  - trotz optimaler medikamentöser Therapie
- Vitalitätsnachweis in der transthorakalen Echokardiographie
  - Nachweis von Wandbewegungen distal der CTO
- weniger als 50% transmuraler Narbenanteil im Kardio-MRT
  - nur bei echokardiographisch nachgewiesener Akinesie<sup>17</sup>

### 3.3.6. Technische Möglichkeiten einer CTO-PCI

Um die verschiedenen Möglichkeiten einer CTO-PCI zu verstehen und die für den individuellen Patienten passendste zu wählen, ist ein Verständnis der Morphologie einer CTO-Läsion essenziell (siehe Abbildung 1).

Eine CTO besteht in der Regel aus zwei Kappen. Die proximale Kappe ist eher hart, fibrotisch und kalzifiziert. Im Vergleich zum mittleren, okklusiven Segment verfügt die proximale Kappe noch über einen dichten Kollagenanteil. Die distale Verschlusskappe hingegen enthält einen geringeren Kollagenanteil und ist eher dünner und weicher konfiguriert. Bestehen jedoch hohe Druckverhältnisse im CTO-Gefäß, beispielsweise durch eine retrograde Perfusion nach vormaliger koronarer Bypassoperation, kann auch die distale Kappe durch eine ausgeprägte Fibrose charakterisiert sein (s. Abb. 1).<sup>40</sup>

2011 haben Morino et al. mithilfe von Daten aus dem Multicenter CTO Registry of Japan den J-CTO score entwickelt. Zur Berechnung des Score wird vor allem die Morphologie der CTO-Läsion analysiert:

- Form des Entry
  - konisch: 0 Punkte
  - stumpf: 1 Punkt
- Kalzifikation
  - nicht vorhanden: 0 Punkte
  - vorhanden: 1 Punkt
- Biegung größer als 45°
  - nicht vorhanden: 0 Punkte
  - vorhanden: 1 Punkt
- Länge der Okklusion
  - weniger als 20 Millimeter: 0 Punkte
  - mindestens 20 Millimeter: 1 Punkt

- Zahl der Rekanalisationsversuche
  - erster Versuch: 0 Punkte
  - mindestens zweiter Versuch: 1 Punkt.

Die Zahl der Punkte wird anschließend addiert. Je nach Summe wird die Rekanalisation als einfach (0 Punkte), mittelschwer (1 Punkt), schwer (2 Punkte) oder sehr schwer (mindestens 3 Punkte) beschrieben. Morino et al. konnten zeigen, dass die präinterventionelle Beschreibung der Morphologie der CTO-Läsion mit der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Drahtpassage korreliert. <sup>41</sup>

Grundsätzlich gilt, dass eine Läsionspräparation nur gelingen kann, wenn die Läsion passierbar ist. Es gilt somit einen optimalen Zugang zur Läsion sicherzustellen, hierfür kommen verschiedene Techniken in Betracht.



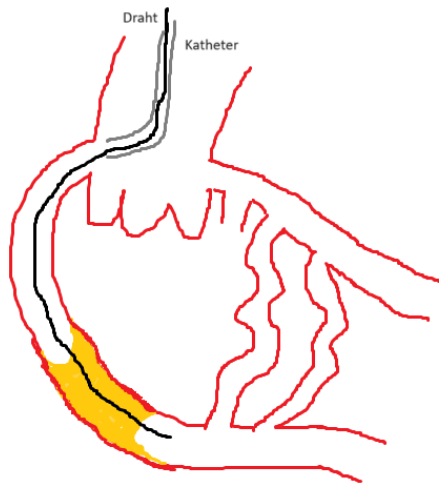
Abbildung 1 CTO in der RCA.

*Legende: RCA: right coronary artery = rechte Koronararterie, CTO: chronic total occlusion = Chronische Koronarokklusion, HS: Hauptstamm der linken Koronararterie, LAD: left anterior descending artery = Ramus interventricularis anterior, RCX: Ramus circumflexus.*

### **Antegrade Techniken**

Bei der antegraden Drahteskalationstechnik (engl.: antegrade wire escalation = AWE) wird zunächst ein sehr weicher Draht vorgeschoben. Nachdem die Drahtspitze die proximale Kappe passiert hat, wird sie rotiert. Dadurch kann es bereits zur Passage durch die distale Kappe in das distale wahre Lumen kommen. Sollte eine Passage nicht gelingen, kann auf einen härteren Draht eskaliert werden. Nach der Passage eines kalzifizierten Anteils kann

erneut auf einen weicheren Draht deeskaliert werden. Die korrekte Lage der Drahtspitze kann regelmäßig durch die kontralaterale Gabe von Kontrastmittel auf der distalen Seite der Stenose überprüft werden. Der Wechsel der verschiedenen Drähte erfolgt dabei durch einen liegenden Mikrokatheter (Single-Wire-Technik).<sup>40</sup>



*Abbildung 2 AWE*

Eine weitere Technik ist die Paralleldrahttechnik. Diese kommt dann zum Einsatz, wenn der Draht im Bereich der distalen Kappe in den subintimalen Raum (= extraluminale Lage) eingedrungen ist. Der Draht, der das falsche Lumen penetriert, verbleibt zunächst vor Ort, während ein zweiter Draht einen erneuten Versuch der Penetration der distalen Kappe unternimmt. Dadurch bleibt das Entry zum falschen Lumen blockiert.

Der Umgang mit dem ersten Draht unterscheidet sich je nach Technik. Die Parallel-Wire-Technik entfernt den ersten Mikrokatheter vom ersten Draht, so dass der nun freie Mikrokatheter vom zweiten Draht genutzt werden kann, der sich parallel zum ersten Draht durch die CTO schiebt. Bei der See-Saw-Technik wird der zweite Draht durch einen eigenen, zweiten Mikrokatheter vorgeschoben.<sup>40</sup>

Eine weitere Technik ist die des Doppellumen-Katheters, bei der der erste Mikrokatheter durch einen doppellumigen Katheter ausgetauscht wird, durch dessen zweites Lumen der zweite Draht geschoben wird.

Sollte es durch die AWE-Techniken nicht zu einer Passage der CTO kommen, bieten sich antegrade Dissektions- und Reentry-Techniken (ADR) an. Dabei erfolgt die Passage der CTO durch ein falsches Lumen an der Läsion vorbei. Das Reentry in das wahre Lumen kann mithilfe eines Ballons, Drahtes oder kontrastmittelassistent erfolgen (Ballon Assisted Subintimal Entry

(BASE)-, Scratch-and-Go- oder Carolino-Technik). Aufgrund der Komplexität dieser Prozedur ist eine erweiterte CTO-Expertise erforderlich (s. Abb. 3).<sup>40</sup>

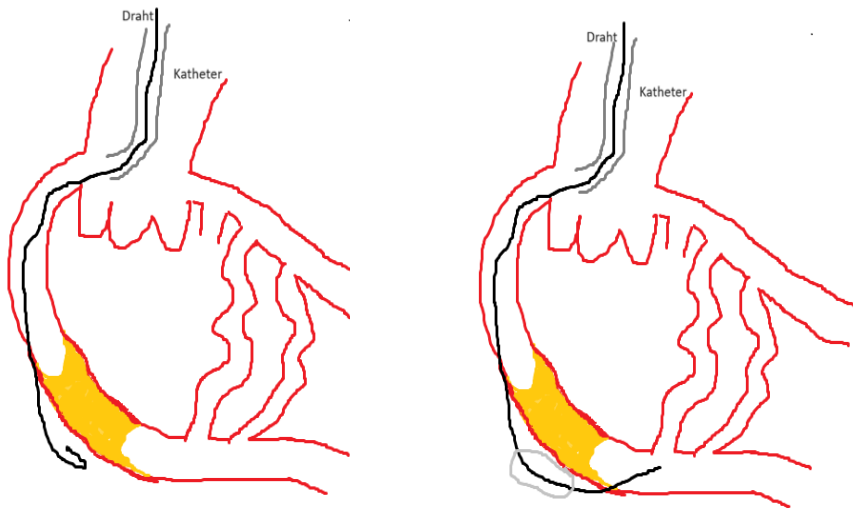


Abbildung 3 ADR

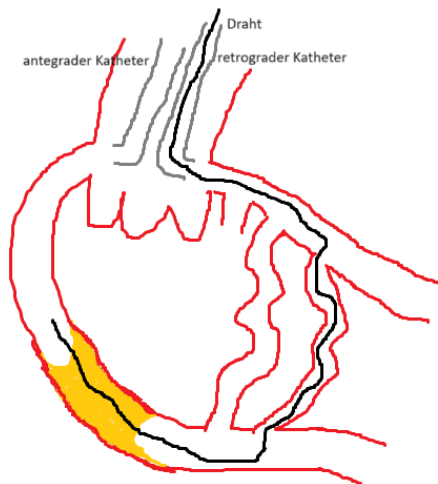
### **Retrograde Techniken**

Die retrograde Technik der CTO-PCI bietet sich in Situationen an, in denen ein antegrades Vorgehen nicht sinnvoll erscheint oder nicht erfolgreich war<sup>40</sup>.

Typische Anwendungssituationen sind im Folgenden aufgezählt:

- Verschluss am Ostium
- Distale Verschlusskappe liegt im Bereich einer Bifurkation
- Stumpfe oder nicht eindeutig klassifizierbare Kappe am proximalen Ende der CTO
  - das antegrade Vorgehen ist besonders bei einer konischen proximalen Verschlusskappe erfolgsversprechend
- antegrade Penetration nicht möglich
- antegrade Fehlversuche in der Vergangenheit
- der distale Gefäßabschnitt ist deutlich pathologisch verändert
- distales Zielgebiet des CTO-Gefäßes unklar
- für antegrades Vorgehen ungünstige Morphologie der CTO
  - CTO-Läsion größer als 20 mm
  - stark gewundene CTO
  - stark atherosklerotisch veränderter CTO-Verlauf

Um retrograd zum CTO-Gefäß zu gelangen, müssen in der Regel intramyokardiale oder septale Kollateralgefäße interventionell passiert werden (s. Abb. 4). Dies gelingt mithilfe spezieller feiner Kollateralpassagedrähte und Mikrokatheter. Für die septalen Kollateralgefäße bieten sich die Septal-Surfing-Technik oder ein kontrastmittelunterstütztes Vorgehen mit der Tip-Injection-Technik an.



*Abbildung 4 Retrograde Technik*

Die Passage anderer Gefäße, wie beispielsweise von Bypass-Grafts erfordert weitergehende Expertise und Erfahrung, ist aber als Alternative grundsätzlich möglich.<sup>40</sup>

Nach der Passage der Kollateralen erfolgt die Penetration der distalen Kappe mithilfe eines Rekanalisationsdrahtes. Bei ausbleibendem unmittelbarem Erfolg in Form eines direkten Wiedereintritts in das wahre Lumen distal der CTO kann über den proximalen Draht im CTO-Segment mit einem PTCA-Ballon eine Fenestrierung erfolgen, durch die der distale Draht in das proximale wahre Lumen gelangen kann (Reverse controlled antegrade and retrograde tracking (Reverse CART)).<sup>40</sup>

Um schließlich einen Stent in die CTO einzubringen, bedient man sich der Technik der Drahtexternalisation. Dabei wird über den retrograden Mikrokatheter ein Draht durch die CTO geschoben und über den antegraden Mikrokatheter wieder ausgeführt. Nun kann ein Draht für die Implantation eines Stents von antegrad über den Mikrokatheter durchgeführt werden.<sup>40</sup>



### 3.3.7. Erfolgsbeurteilung der CTO-PCI

Um die verschiedenen Studien und Publikationen hinsichtlich der Erfolgsbeurteilung einer CTO-PCI sinnvoll interpretieren zu können, sind einheitliche Definitionen der Endpunkte unentbehrlich.

#### ***Klinisch relevante Effektivitäts-Endpunkte***

Endpunkt	Beschreibung
Passageerfolg	Bestätigung der Lage des Drahtes im wahren Lumen des CTO-Gefäßes nach der Passage der CTO, beispielsweise mittels Angiographie oder intravaskulärer Bildgebung
Technischer Erfolg	TIMI-Grad >1 in den distalen Gefäßabschnitten mit $\geq 2,5$ mm Durchmesser und <30% residueller Stenose in der Angiographie
Erfolg der Prozedur	Technischer Erfolg sowie fehlende schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (engl.: major adverse cardiovascular events = MACE) und der individuellen Komponenten von MACE; Schlaganfall und schwere unerwünschte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (engl.: MACCE, Composite aus MACE und Schlaganfall)

*Tabelle 3 Klinisch relevante Effektivitätsendpunkte*

Klinisch relevante Effektivitätsendpunkte (s. Tabelle 3) werden definiert, um die Rate der Endpunkte standardisiert angeben zu können. Erst die Definition der Endpunkte erlaubt eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien, die je nach Design die Zahl der Events gegebenenfalls unterschätzen.<sup>42</sup> So variiert die Zahl schwerer unerwünschter Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes erheblich und liegt je nach Studie beispielsweise bei circa 20%<sup>43</sup> oder 2,6%.<sup>44</sup>

#### ***Klinisch relevante Sicherheitsendpunkte***

Endpunkte	Beschreibung
Tod	Tod des Patienten
Apoplexia cerebri	Schlaganfall des Patienten
Typ 1-Myokardinfarkt	Spontaner MI, der nicht im Zusammenhang mit der Intervention steht
Typ 4-Myokardinfarkt	Im Rahmen einer PCI
Wiederholte Revaskularisation	<ul style="list-style-type: none"><li>- CTO-Gefäß betreffend (Engl. target vessel revascularization = TVR) aufgrund einer neuen Läsion oder Komplikation (beinhaltet CTO-Läsion)</li><li>- Neue Läsion oder Komplikation (ohne CTO-Läsion)</li><li>- CTO-Läsion betreffend, (Engl. target lesion revascularization = TLR)</li></ul>
Thrombose des Stents oder des CTO-Gefäßes	Symptomatischer Verschluss des Gefäßes

Hospitalisierung für mehr als 24 Stunden	Im Zusammenhang mit der CTO-PCI
Blutungen	- am Interventionszugang - unabhängig vom Interventionszugang (beinhaltet auch Läsionen der Aorta)
Akute Nierenschädigung	Grad 2 oder 3 sowie neu begonnene Dialyse (adaptiert nach Valve Academic Research Consortium-2/ Mitral Valve academic Research Consortium criteria for AKI in CTO trials and registries <sup>45-47</sup> )
Strahlenexposition oder -schäden	Messung des Dosisflächenproduktes [cGycm <sup>2</sup> ] und der kumulativen Strahlendosis [Gy]
Perforationen	Klassifikation nach Lokalisation und Schwere
Komplikationen des Kollateralgefäßes	Beispielsweise eine Thrombosierung oder Dissektion

*Tabelle 4 Klinisch relevante Sicherheitsendpunkte*

Klinisch relevante Sicherheitsendpunkte sind in Tabelle 4 dargestellt. Auch wenn ein periprozeduraler Schlaganfall eher selten ist, handelt es sich dennoch um eine potenziell folgenschwere Komplikation.<sup>42</sup> Pathophysiologisch liegt dem Apoplex in der Regel eine Embolisation atherosklerotischen Materials durch Manipulation der koronararteriellen Läsion zugrunde. Dementsprechend empfiehlt die Academic Research Consortium Initiative dieses Event als Sicherheitsendpunkt, da ätiologisch ein Zusammenhang zur PCI möglich ist.<sup>48</sup>

Im Gegensatz zu einem Myokardinfarkt, der unabhängig von einer Intervention auftreten kann, sind bei einem periinterventionellen Myokardinfarkt lediglich höhere Werte kardialer Biomarker mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität verbunden.<sup>42</sup> Die Society for Cardiovascular Angiography & Interventions (SCAI) nutzt zudem zur Definition periinterventioneller Myokardinfarkte CK-MB als Biomarker, da dieser eher mit der Mortalität korreliert als das Troponin.<sup>49</sup> Sollte jedoch laborbedingt keine Analyse des CK-MB möglich sein, kann auch das cTn (I/T) nach dem Schema 7:1 mit einer Erhöhung um mindestens das 70-fache über dem oberen Referenzlimit als Kriterium für einen postinterventionellen Myokardinfarkt herangezogen werden.<sup>50</sup> Aufgrund oben genannter Studienergebnisse empfiehlt das Chronic Total Occlusion Academic Research Consortium (CTO-ARC) die Definition der SCAI für einen periinterventionellen Myokardinfarkt.<sup>42</sup> Die komplexe CTO-PCI und möglicherweise größere Last atherosklerotischen Materials bei Vorliegen einer CTO macht die Berücksichtigung des periinterventionellen Myokardinfarktes als Sicherheitsendpunkt notwendig.<sup>42</sup>

Die PCI einer CTO weist einige Besonderheiten gegenüber einer PCI einer non-CTO-Läsion auf. Dementsprechend werden unterschiedliche Arten der Revaskularisation als klinisch relevante Sicherheitsendpunkte zusammengefasst. Da bei einer CTO die Möglichkeit besteht, die Läsion vorab zu modifizieren und im Verlauf während einer anderen PCI einen Stent einzubringen, werden diese CTO-modifizierenden Prozeduren zunächst als eigenständige, nicht erfolgreiche CTO-PCI gewertet. Erfolgt eine solche Modifikation jedoch geplant im Rahmen des Studienzeitraums, wird die zweite, definitive CTO-PCI nicht als Revaskularisation oder unerwünschtes Ereignis definiert.<sup>42</sup> Sollte sich nach einer CTO-PCI die Notwendigkeit der Nachbesserung zeigen, so wird auch diese Prozedur nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet, wenn diese zweite Intervention dementsprechend definiert ist und im Studienzeitraum stattfindet. Eine dritte PCI derselben Läsion ist in jedem Fall als unerwünschtes Ereignis und dementsprechend als wiederholte Revaskularisation zu werten.<sup>42</sup> Interventionen an weiteren Ästen und Kollateralen, die nicht das CTO-Gefäß darstellen, können Teil der CTO-PCI sein und werden während der CTO-PCI nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet. Lediglich die Notwendigkeit einer Intervention nach der CTO-PCI zählt als eigenständige Revaskularisation eines anderen Gefäßes. Wird eine solche Läsion innerhalb eines Monats nach der CTO-PCI diagnostiziert, wird sie mit der CTO-PCI in Verbindung gebracht. Eine Läsion, die über einen Monat nach der ursprünglichen CTO-PCI entsteht, wird als neue Läsion gewertet.<sup>42</sup>

Die gleiche Zeitbegrenzung gilt für die Definition einer Koronarthrombose. Sollte im Rahmen eines Follow-Ups eine Thrombose in einer initial rekanalisierten CTO angiographisch diagnostiziert werden und es besteht keine Symptomatik, wird diese nicht als MACE gewertet.<sup>42</sup>

Studien, die sich der CTO widmen, definieren Hospitalisierungen als wichtigen Endpunkt.<sup>42</sup> Grund dafür dürften die wirtschaftlichen und gesundheitlichen Folgen sein. Hervorzuheben ist hier, dass jedoch Patienten, die sich beispielsweise mit Thoraxschmerzen in einem Krankenhaus vorstellen, nicht die Kriterien eines MACE erfüllen. Daher wird dieser Endpunkt gesondert aufgeführt.<sup>42</sup>

Blutungen nach einer PCI sind mit einem erhöhten Risiko postinterventioneller Mortalität verbunden und dementsprechend ein Sicherheitsendpunkt.<sup>51</sup> Im Vergleich zu einer non-CTO-PCI kommen bei einer CTO-PCI in der Regel andere, vor allem größere Katheter und Schleusen zum Einsatz. Dadurch erhöht sich das Risiko von Komplikationen am Ort des arteriellen Zugangs.<sup>52</sup>

Periprozedural kann es zudem zu einer akuten Nierenschädigung kommen. Pathogenetisch sind dabei Embolisation, medikamenten- oder kontrastmittelinduzierte Nephropathie oder renale Hypoperfusion mit konsekutiver akuter Tubulusnekrose möglich.<sup>53</sup> Aufgrund der erhöhten Mortalität bei Vorliegen einer akuten Nierenschädigung nach einer CTO-PCI wird dieser Endpunkt ebenfalls empfohlen.<sup>42</sup>

CTO-Läsionen zeichnen sich insbesondere durch ihre Komplexität aus.<sup>19</sup> Zusammen mit dem Design der Drähte steigt damit das Risiko für eine koronararterielle Perforation während der PCI.<sup>43</sup> Damit steigt auch das Risiko für unerwünschte Ereignisse,<sup>54</sup> wie beispielsweise eine Perikardiozentese oder notfallmäßige herzchirurgische Operationen.<sup>42</sup>

Die Besonderheiten der CTO-PCI, die in der Regel eine duale Injektion von Kontrastmittel über ein Kollateralgefäß notwendig machen, können in Letzterem auch zu Komplikationen wie Dissektion oder Thrombose führen.<sup>42</sup>

Die in diesem Abschnitt aufgeführten klinisch relevanten Sicherheitsendpunkte sind als grundsätzliche Sicherheitsindikatoren zu verstehen. In der publizierten Literatur zur CTO-PCI werden nicht alle Endpunkte einzeln durchweg angegeben, die Meta-Analyse wurde demnach auf präspezifizierte Endpunkte fokussiert, die auch valide erhoben sind.

### **3.4 Myokardrevaskularisation: Koronare Bypass-Operation (CABG)**

Bei der koronararteriellen Bypass-Operation wird ein stenosierter Abschnitt einer Koronararterie mithilfe eines Grafts überbrückt. Dabei können sowohl venöse Grafts (z. B. ein Teil der Vena saphena magna) als auch arterielle Grafts (z. B. die Arteria mammaria interna) verwendet werden.

Aufgrund der Invasivität des operativen Eingriffs kann es jedoch zu einer Reihe perioperativer Komplikationen kommen, beispielsweise Wundinfektionen, postoperatives Vorhofflimmern und Tod.<sup>55</sup>

Die koronare Bypass-Operation stellt eine Behandlungsalternative der CTO dar.

## **4. Material und Methoden**

Diese Arbeit wurde mithilfe standardisierter Kriterien erstellt. Die eingeschlossenen Studien wurden systematisch evaluiert und die Ergebnisse werden basierend auf den Empfehlungen aus der Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Leitlinie<sup>56</sup> berichtet.

Für die systematische Literaturrecherche wurden die Datenbanken Medline (über PubMed), Web of Science und die Cochrane Library genutzt. Die Suchstrategie ist im Anhang dargestellt. Um die Suchergebnisse einzugrenzen, wurden Boolesche Operatoren genutzt (s. Anhang).

Es wurde eine erste explorative Suche zu Projektbeginn am 13.09.2021 durchgeführt. Im Verlauf erfolgte die maßgebliche Suche mit der oben genannten Suchstrategie am 27.11.2023. Dementsprechend wurde auch der Zeitraum der Suche angepasst. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich des Publikationsdatums, der Publikationssprache oder der Größe der Studienpopulation.

Nach der Identifikation in den Datenbanken wurden die Studien anhand definierter Kriterien zum Einschluss in die Meta-Analyse bewertet und die Studien, die diesen Kriterien nicht entsprachen, ausgeschlossen. Die Beurteilung erfolgte dabei in mehreren Schritten: Zunächst wurden Titel, dann Zusammenfassungen und schließlich der Volltext der Studien bewertet. Duplikate aus den unterschiedlichen Datenbanken wurden bereits anfänglich ausgeschlossen, so dass nur je eine Version geprüft wurde.

Die Auswahl der zu analysierenden Studien erfolgte durch zwei voneinander unabhängigen Rezensenten (Khalid Salem, Sascha Macherey-Meyer). Im Falle einer Uneinigkeit zwischen den Rezensenten erfolgte eine Mitbeurteilung durch eine weitere Person (Samuel Lee).

Für die Metaanalyse wurden sowohl randomisiert-kontrollierte (RCT), als auch nicht-randomisiert kontrollierte Studien von Interventionen (NRSI) eingeschlossen, die die PCI und die optimale medikamentöse Therapie (OMT) in der Behandlung von CTO verglichen. Bei den NRSI wurden adjustierte Analysen – beispielsweise basierend auf Matching – gegenüber Fallserien ohne Kontrolle für Selektionsbias oder Studien mit Rohdaten präferiert. Eingeschlossen wurden nur Volltext- und keine Abstraktpublikationen. Es gab keine Beschränkungen hinsichtlich des Nachbeobachtungszeitraumes. Studien, die über keine Kontrollgruppe verfügten, keine separate Aufschlüsselung der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren (CABG/PCI) oder keine extrahierbaren Eventdaten zur quantitativen Analyse lieferten, wurden ausgeschlossen. Falls über die Möglichkeiten der Universität zu Köln kein Zugang zur Volltextpublikation einer Studie in Print- oder Onlineversion bestand, wurde diese ebenfalls ausgeschlossen.

Die Datenextraktion erfolgte unabhängig durch zwei Autoren (Khalid Salem, Sascha Macherey-Meyer). Die Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden in eine zuvor definierte und erstellte Extraktionstabelle eingegeben. Es wurden sowohl die Volltextpublikationen der Studien als auch zusätzliche Anhänge analysiert. Die extrahierten Daten betrafen das Studiendesign, Patientencharakteristika, sowie Daten zu den Prozeduren und aus der Nachbeobachtungsphase.

Der primäre Endpunkt war ein Äquivalent zu kardiovaskulären Major-Ereignissen (= schwere unerwünschte Ereignisse kardialer Genese, engl. Abk.: MACE). MACE wird in der Fachliteratur uneinheitlich definiert, die aktuelle Untersuchung folgte der gebräuchlichsten Definition und umfasste Myokardinfarkt, kardiale Mortalität sowie TVR/TLR. Je nach Verfügbarkeit entsprechender Daten wurden TVR oder TLR für die Analyse verwendet. Der kombinierte Endpunkt unterscheidet sich von der Anwendung in der Primärliteratur, da er dort häufig als „time-to-first-event“-Analyse genutzt wird. Dies unterschätzt aber den Schaden für einzelne Patienten, die von multiplen Events betroffen sein können. Beispielsweise kann ein Herzinfarkt auftreten und der Patient zeitlich versetzt an einem zweiten Herzinfarkt sterben. Der „time-to-first-event“-Ansatz erfasste lediglich den ersten Myokardinfarkt. Daher wurden für die aktuelle Analyse als MACE kumuliert betrachtet und der Endpunkt zur Klarstellung als MACE-Äquivalent benannt.

Da TVR und TLR klinisch weniger einschneidend als Myokardinfarkt oder kardialer Tod sind, wurde ein zweiter kombinierter Endpunkt analysiert. Dieser Endpunkt bestand aus kardialer Mortalität sowie Myokardinfarkt und wurde *Mortalität&MI* genannt. So sollte für die klinische Relevanz des primären Endpunktes adjustiert werden. Die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes waren ebenso wie Schlaganfall, kardio- und zerebrovaskuläre Majorereignisse (engl. Abk.: MACCE) und Gesamtsterblichkeit sekundäre Endpunkte.

Die Follow-Up-Periode variierte zwischen den Studien. Dementsprechend fanden sich auch unterschiedliche Zeitpunkte der Ereigniserfassung. Aufgrund dieser Tatsache wurden alle Events bis zum Ende der Nachbeobachtung jeder Studie extrahiert – also der längstmögliche Beobachtungszeitraum herangezogen.

Periprozedurale Myokardinfarkte wurden aufgrund der Unsicherheit der Messmethode sowie der ungleichen Verteilung in der PCI- und OMT-Gruppe aus der Endpunktanalyse ausgeschlossen.<sup>57,58</sup> Für die Endpunkte TVR und TLR galt, dass diese nicht auf die PCI als Methode der Revaskularisation begrenzt waren, auch chirurgische Revaskularisationen stellten hier erfasste Ereignisse dar.

Das Risk of Bias-Assessment wurde mit dem Cochrane Collaborations Risk of Bias Tool (RoB2, version 08/22/2019) for randomized trials<sup>59</sup> durchgeführt. Nicht-randomisierte kontrollierte Studien wurden ebenfalls hinsichtlich möglicher Störfaktoren bewertet. Dafür wurde das Collaborations Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I, Version 10/20/2016)-Tool der Cochrane Collaboration<sup>60</sup> genutzt. Das Risk of Bias-

Assessment wurde unabhängig von zwei Rezensenten (Khalid Salem, Sascha Macherey-Meyer) durchgeführt. Im Falle einer Uneinigkeit zwischen den Rezensenten erfolgte eine Mitbeurteilung durch eine weitere Person (Sebastian Heyne).

Die statistische Analyse erfolgte durch die Mantel-Haenszel-Methode für dichotome Daten unter Nutzung von „Random effects“-Modellen. Da RCTs und NRSI eingeschlossen wurden, wurde für einen gepoolten Effekt auf Odds Ratios zurückgegriffen. Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) wurden für jede Analyse mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von  $p < 0,05$  angegeben (RevMan 5.3, Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration). Das Ausmaß der Heterogenität wurde mittels  $I^2$ -Tests geschätzt. Dabei wurden 0-40% als vernachlässigbare, 30-60% als moderate, 50-90% als substanzielle und 75-100% als beträchtliche Heterogenität gewertet.<sup>61</sup>

Für den primären Endpunkt wurde eine Funnel-Plot-Analyse durchgeführt.

Um den Einfluss der Qualität einer Studie auf das Outcome zu bewerten, wurden Post-hoc-Sensitivitätsanalysen entsprechend des Risk of Bias-Assessments angewandt. RCTs mit einem hohen Risiko für Bias wurden von dieser Bewertung ausgeschlossen. NRSI mit einem ernsten oder kritischen Risiko für Bias wurden ebenfalls von dieser Bewertung ausgeschlossen. Eine Subgruppenanalyse des primären Endpunktes wurde entsprechend des Studiendesigns (RCT versus NRSI), Patientenselektion (Ausschluss nicht-adjustierter NRSI) und der Präsentation (Ausschluss von Studien, die Patienten mit begleitendem ACS eingeschlossen haben) durchgeführt. Letzteres beruht auf der Hypothese, dass das ACS selbst einen Einfluss auf die MACE-Rate haben könnte und so der Effekt einer Therapie auf die CTO-Läsion, die nicht ursächlich für das ACS, sondern zumeist als Bystander-Läsion zu verstehen ist, nicht beurteilt werden kann.

Da es sich bei dieser Arbeit nicht um eine direkte Forschung am Menschen handelt, wurde keine explizite Beratung durch eine Ethikkommission eingeholt.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Studienselektion**

Es konnten insgesamt 266 Artikel unter Nutzung der Suchstrategie identifiziert werden (s. Abb. 5). Nach Entfernung der Duplikate verblieben 209 Artikel zur Prüfung der Titel und Zusammenfassungen. Hiervon wurden 170 auf Basis der definierten Kriterien ausgeschlossen. Anschließend wurden die 39 verbliebenen Texte einer Volltextanalyse unterzogen. Sieben weitere Texte wurden zudem nach erneuter Suche analysiert.<sup>62-68</sup> Für die

quantitativen Analysen konnten schließlich 32 Publikationen, die über 19 Patientenkohorten berichteten, eingeschlossen werden.<sup>62,64-92</sup>

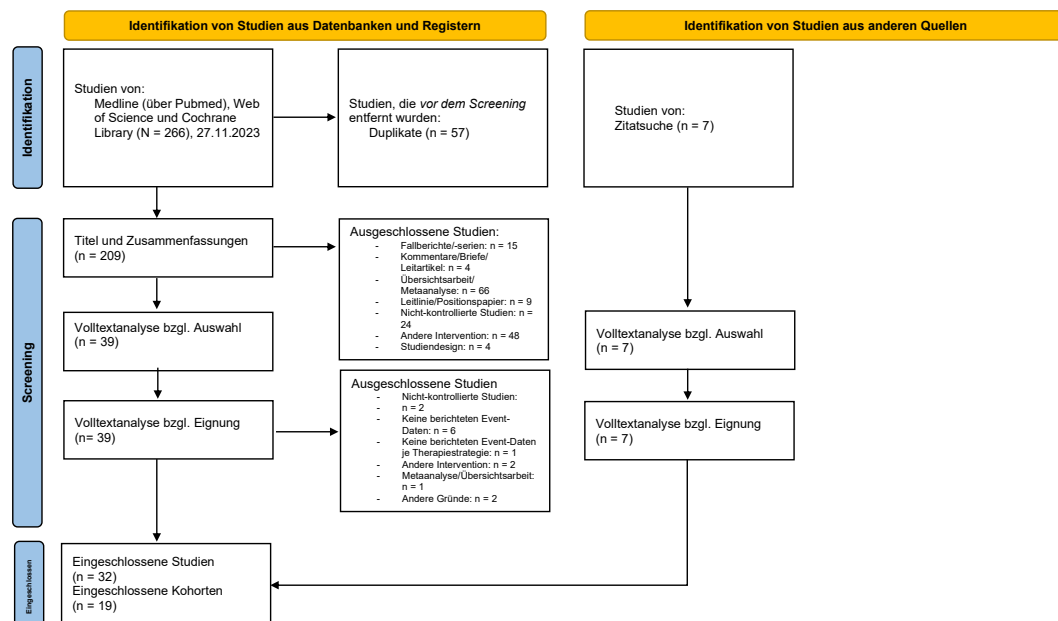


Abbildung 5: PRISMA Flow chart-Diagramm

## 5.2 Kohorten

Es wurden 19 Patientenkohorten eingeschlossen. Sechs dieser Kohorten wurden in RCTs behandelt (s. Tabelle 5).<sup>70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92</sup> Die übrigen Kohorten wurden in NRSI behandelt (s. Tabelle 6). Acht dieser Kohorten in den NRSI wurden mittels Propensity Score Matching (PSM) adjustiert<sup>62,67,69,79,81,85,89,92</sup> während fünf weitere Fallserien mit unadjustierten Kontrollgruppen waren<sup>68,76,80,84,91,96,97,98</sup> und zwei NRS<sup>69,84</sup> waren multizentrisch, die anderen vierzehn Studien waren monozentrisch konzipiert.

Die Definition der CTO variierte zwischen den Studien. Die Mehrzahl der Studien definierte die CTO als eine Stenose mit einem TIMI-Fluss = 0 mit einer angenommenen Dauer von mindestens drei Monaten.<sup>64,66-69,71,72,79-81,84,85,89,91,92</sup>

Die Indikationsstellung zur Therapie der CTO wurde nur selten dokumentiert, eine stabile Angina pectoris in Kombination mit dem Nachweis einer myokardialen Ischämie im Versorgungsgebiet einer CTO waren jedoch wiederkehrende Indikationen. Des Weiteren definierten einige Studien die myokardiale Viabilität im CTO-Versorgungsgebiet als zusätzliches Kriterium zur Indikationsstellung.



Patienten nach CABG in der Anamnese<sup>67,69,79,81,84,85,89,92</sup> oder einem zeitgleich auftretenden ACS<sup>62,65,66,70,71,76,92</sup> zum Zeitpunkt der CTO-Therapie wurden in großer Zahl aus den Studien ausgeschlossen. Zu erwähnen ist, dass im Gegensatz dazu die EXPLORE-Studie nur Patienten mit einem STEMI und Qin et al. ausschließlich Patienten mit einem ACS einschlossen.<sup>67,72</sup>

In den RCTs wurden alle Patienten auf CTO-PCI oder OMT randomisiert. Bis auf eine Studie<sup>65</sup> folgten alle RCTs dem intention-to-treat-Prinzip (ITT). In sechs NRSI-Kohorten wurden die Patienten nach erfolgloser CTO-PCI nachträglich dem OMT-Studienarm für eine Effektivitätsanalyse zugewiesen.<sup>62,68,79,80,84,91</sup> Die übrigen sechs NRSI folgten hingegen dem ITT-Prinzip.<sup>67,69,76,85,89,92</sup>

Bei den NRSI wurde die Entscheidung bezüglich OMT oder CTO-PCI nach dem Ermessen des lokalen Heart-Teams oder im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung zwischen behandelnden Ärzten und Patienten getroffen.

Der erste Patient wurde im Januar 2002, der letzte im Dezember 2020 in die Studien eingeschlossen und behandelt. Das mediane Follow-up lag bei den RCTs zwischen vier und 56 Monaten, bei den NRSI waren es 1,0 bis 7,9 Jahre.

RCTs						
Studien	EXPLORE	REVASC	IMPACTOR	DECISION	EURO-CTO	COMET-CTO
Studiencharakteristika						
Studienperiode	11/2007-04/2015	08/2007-09/2015	10/2010-04/2014	03/2010-09/2016	03/2012-05/2015	10/2015-05/2017
Studiendesign	RCT, multizentrisch, Europa und Nordamerika, 1:1-Randomisierung	RCT, monozentrisch, Germany, 1:1-Randomisierung	RCT, monozentrisch, Russland, 1:1-Randomisierung	RCT, multizentrisch, Asien, 1:1-Randomisierung	RCT, multizentrisch, Europa, 2:1-Randomisierung	RCT, monozentrisch, Serbien, 1:1-Randomisierung
Randomisierte Patienten	304, 302 analysiert	205	94, 72 analysiert	834, 815 analysiert	448, 396 analysiert	100, 99 analysiert
CTO-Definition	TIMI 0, Gefäßdurchmesser $\geq 2,5$ mm	TIMI 0 $\geq 3$ Monate, Gefäßdurchmesser 2,5 bis 4 mm	-	TIMI 0 $\geq 3$ Monate, Gefäßdurchmesser $\geq 2,5$ mm	TIMI 0 $\geq 3$ Monate, Gefäßdurchmesser $\geq 2,5$ mm	TIMI 0, Gefäßdurchmesser $\geq 2,5$ mm
Therapieindikation	CTO als Nebenfund bei ACS	Stabile Angina, Nachweis einer myokardialen Ischämie und Viabilität	Stabile Angina, Nachweis einer myokardialen Ischämie	-	Symptomatische Läsion, Nachweis myokardialer Viabilität	Stabile Angina, Nachweis einer myokardialen Ischämie und Viabilität
Ausschluss bei Z. n. CABG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ausschluss von Patienten mit begleitendem ACS	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Einschluss erfolgloser Revaskularisation in der PCI-Gruppe (ITT-Prinzip)	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Vergleichsgruppe	OMT	OMT	OMT	OMT	OMT	OMT
Follow Up-Periode, median	4 Monate	12 Monate	12 Monate	48 Monate	37,4 Monate‡	56 Monate‡

Patientencharakteristika							
PCI	<i>Patienten, n</i>	148	101	39	417	259	50
OMT	<i>Patienten, n</i>	154	104	33	398	137	50
PCI	<i>Alter, median</i>	60 [10]	65	-	62,2 [10,2]‡	65,2 [9,7]	61 (7) ‡
OMT	<i>Alter, median</i>	60 [10]	68	-	62,9 [9,9]‡	64,7 [9,9]	63 (5) ‡
PCI	<i>männlich, n</i>	131 (88,5)	91 (90,1)	-	344 (83,3)#	215 (83)	38 (76)
OMT	<i>männlich, n</i>	126 (81,8)	90 (86,5)	-	319 (81,6)#	118 (86,1)	44 (88)
PCI	<i>Hypertonie, n</i>	59 (39,9)	81 (80,2)	-	262 (63,4)#	189 (73)	43 (86)
OMT	<i>Hypertonie, n</i>	69 (44,8)	93 (89,4)	-	238 (60,9)#	98 (71,5)	43 (86)
PCI	<i>Diabetes, n</i>	22 (14,9)	32 (31,6)	-	132 (32)#	85 (32,8)	14 (28)
OMT	<i>Diabetes, n</i>	25 (16,2)	31 (29,8)	-	134 (34,3)#	40 (29,2)	18 (36)
PCI	<i>Raucher, n</i>	77 (52)	23 (22,8)	-	125 (30,3)#	190 (73,4)	30 (60)
OMT	<i>Raucher, n</i>	76 (49,4)	21 (20,2)	-	102 (26,1)#	92 (67,2)	37 (74)
PCI	<i>Dyslipidämie, n</i>	51 (34,5)	-	-	249 (60,3)#	210 (81,1)	36 (72)
OMT	<i>Dyslipidämie, n</i>	52 (33,8)	-	-	217 (55,5)#	111 (81)	35 (70)
PCI	<i>LVEF, mittel</i>	41 [11]†	-	-	57,3 [9,8]#	54,5 [10,8]	54,9 [9,4]
OMT	<i>LVEF, mittel</i>	42 [12]†	-	-	57,6 [9,1]#	55,7 [10,8]	51,3 [11,3]
PCI	<i>MVD, n</i>	-	87 (86,1)	-	302 (73,1)	129 (49,8)	-
OMT	<i>MVD, n</i>	-	94 (90,4)	-	288 (73,7)	75 (54,7)	-
PCI	<i>CTO in der RCA, n</i>	64 (43,2)	58 (57,4)	39/39 (100)	186 (45)	165/259 (63,7)	28 (56)
OMT	<i>CTO in der RCA, n</i>	78 (50,6)	71 (68,3)	33/33 (100)	186 (47,6)	81/141 (57,4)	39 (78)
PCI	<i>CTO in der LAD, n</i>	36 (24,3)	23 (22,8)	0 (0)	185 (44,8)	66/259 (25,5)	12 (24)
OMT	<i>CTO in der LAD, n</i>	39 (25,3)	17 (16,3)	0 (0)	163 (41,7)	38/141 (27)	5 (10)
PCI	<i>CTO in der LCX, n</i>	48 (32,4)	20 (19,8)	0 (0)	42 (10,2)	28/259 (10,8)	10 (20)
OMT	<i>CTO in der LCX, n</i>	37 (24)	16 (15,4)	0 (0)	42 (10,7)	22/141 (15,6)	6 (12)
PCI	<i>CTO woanders, n</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OMT	<i>CTO woanders, n</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

PCI	<i>J-CTO score, median</i>	2 [1]	2	-	2,1 [1,2] ‡	1,82 [1,07] ‡	1,48 [1,27] ‡
OMT	<i>J-CTO score, median</i>	2 [1]	2	-	2,2 [1,2] ‡	1,67 [0,91] ‡	1,72 [1,09] ‡
Prozedurale Aspekte in der PCI-Gruppe							
<i>Zahl der PCI-Prozeduren/-Versuche</i>	147	-			384	274	50
<i>Erfolgreiche CTO-PCI, n</i>	106 (72,1)	89/101 (88,1)	39/39 (100)		348/384 (90,6)	220/254 (86,6)	47/50 (94)
<i>Antegrade Technik, n</i>	124 (84,3)	61/101 (60,4)	-		-	176/274 (64,2)	44/50 (88)
<i>Retrograde Technik, n</i>	23 (15,7)	40/101 (39,6)	-		-	98/274 (35,8)	3/50 (6)
<i>Fluoroskopie-Zeit (Min), mittel</i>	-	37†	-		42 [34]	49,6 [34,9]	29,4 [21]
<i>Kontrastmittelvolumen (ml), mittel</i>	-	280†	-		340,7 [156,9]	285 <sup>93</sup>	289,6 [105,6]
<p>Legende: ACS: acute coronary syndrome = Akutes Koronarsyndrom; CABG: Coronary artery bypass grafting = Koronararterielle Bypass-Operation; CS: case series = Fallserie; J-CTO score: Multicenter CTO Registry of Japan; PSM: propensity score matching; RCT: randomized controlled trial = Randomisiert-kontrollierte Studie; OMT: optimal medical therapy = Optimale medikamentöse Therapie, CTO: chronic total occlusion = Chronisch-thrombotische Okklusion, PCI: percutaneous coronary intervention = Perkutane Koronarintervention, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, LVEF: left ventricular ejection fraction= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAD: left anterior descending artery = Ramus interventricularis anterior, RCA: right coronary artery = Rechte Koronararterie, LCX: left circumflex artery = Ramus circumflexus, MVD: multi-vessel disease = koronare Mehrgefäßerkrankung; -: nicht explizit veröffentlicht []: Standardabweichung; (): Prozentwerte; ‡: Mittelwert statt Median; †: Median statt Mittelwert; #: Fehlende Daten mit einbezogen.</p>							

**Tabelle 5 Studien- & Patientencharakteristika der RCT-Kohorten**

NRSI							
Studien		Álvarez-Contreras 2021	Budrys 2021	CTO KUGH registry 2018	Choo 2019	Gong 2021	Guo 2021
Studiencharakteristika							
Studienperiode		2010-2014	06/2014-12/2018	01/2004-11/2015	01/2004-12/2010	06/2017-10/2019	01/2007-12/2018
Studiendesign		Retrospektive CS, monozentrisch, Spanien	Retrospektive CS, monozentrisch, Litauen	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, Südkorea	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, Südkorea	Retrospektive CS, monozentrisch, China	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, China
Eingeschlossene Patienten		959	378	316	528	563	804
CTO-Definition		TIMI 0, >3 Monate	-	TIMI 0, Gefäßdurchmesser >2,5mm	TIMI 0, >3 Monate	TIMI 0, ≥3 Monate	TIMI 0, ≥3 Monate
Therapieindikation		-	-	-	-	Stabile Angina, Akutes Koronarsyndrom	-
Ausschluss bei Z. n. CABG		Nein	Nein	,	Ja	Nein	Ja
Ausschluss von Patienten mit begleitendem ACS		Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Einschluss erfolgloser Revaskularisation in der PCI-Gruppe (ITT-Prinzip)		Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Vergleichsgruppe		OMT	OMT	OMT	OMT	OMT	OMT
Follow Up-Periode, median		4,3 Jahre	3,6 Jahre‡	4 Jahre‡	2,2 Jahre	1 Jahre	2,6 Jahre
Patientencharakteristika							
PCI	Patienten, n	240	163	265	264	300	402
OMT	Patienten, n	719	215	265	264	263	402
PCI	Alter, median	62,8 [10,8]‡	65,9 [11,3]‡	64,2 [9,8]	61,5 [9,8] ‡	63 [10]	-
OMT	Alter, median	69,6 [10,8]‡	69,2 [9,4]‡	64,5 [10,3]	61,5 [10,5] ‡	67 [11]	-

PCI	<i>Männliche Patienten, n</i>	203 (84,6)	115 (70,6)	198 (74,7)	199 (75,4)	248 (82,7)	-
OMT	<i>Männliche Patienten, n</i>	595 (82,8)	165 (76,7)	195 (73,5)	201 (76,1)	208 (79,1)	-
PCI	<i>Hypertonie, n</i>	163 (67,9)	148 (90,8)	170 (64,1)	156 (59,1)	220 (73,3)	-
OMT	<i>Hypertonie, n</i>	547 (76,1)	197 (91,6)	166 (62,6)	159 (60,2)	193 (73,4)	-
PCI	<i>Diabetes, n</i>	79 (32,9)	51 (31,3)	113 (42,6)	117 (44,3)	119 (39,7)	-
OMT	<i>Diabetes, n</i>	323 (44,9)	48 (22,3)	119 (44,9)	121 (45,8)	140 (53,2)	-
PCI	<i>Raucher, n</i>	49 (20,4)	-	136 (51,3)	71 (26,9)	200 (66,7)	-
OMT	<i>Raucher, n</i>	239 (33,2)	-	146 (55)	64 (24,2)	171 (65)	-
PCI	<i>Dyslipidämie, n</i>	156 (65)	-	83 (31,3)	-	162 (54)	-
OMT	<i>Dyslipidämie, n</i>	486 (67,6)	-	81 (30,5)	-	157 (59,7)	-
PCI	<i>LVEF, mittel</i>	49 [13]	-	51 [11,9]	54,8 [11,3]	61 [10]	-
OMT	<i>LVEF, mittel</i>	44 [14]	-	49,2 [12,6]	53,6 [12,3]	58 [11]	-
PCI	<i>MVD, n</i>	180 (75)	-	188 (70,9)	-	-	-
OMT	<i>MVD, n</i>	581 (80,8)	-	195 (73,5)	-	-	-
PCI	<i>CTO in der RCA, n</i>	106 (44,2)	-	118 (44,5)	124 (47)	-	-
OMT	<i>CTO in der RCA, n</i>	370 (51,5)	-	123 (46,4)	118 (44,7)	-	-
PCI	<i>CTO in der LAD, n</i>	65 (27,1)	-	79 (29,8)	84 (31,8)	-	-
OMT	<i>CTO in der LAD, n</i>	137 (19,1)	-	81 (30,5)	80 (30,3)	-	-
PCI	<i>CTO in der LCX, n</i>	43 (17,9)	-	92 (34,7)	66 (25)	-	-
OMT	<i>CTO in der LCX, n</i>	132 (18,4)	-	81 (30,5)	72 (27,3)	-	-
PCI	<i>CTO andere Lokalisation, n</i>	27 (11,3)	-	2 (0,7)	0 (0)	-	-
OMT	<i>CTO andere Lokalisation, n</i>	80 (11,1)	-	1 (0,3)	0 (0)	-	-
PCI	<i>J-CTO score, median</i>	-	-	-	-	-	-
OMT	<i>J-CTO score, median</i>	-	-	-	-	-	-
Prozedurale Aspekte in der PCI-Gruppe							

<i>Zahl der PCI-Prozeduren/-Versuche</i>	-	-	265	-	-	-
<i>Erfolgreiche CTO-PCI, n</i>	-	143 (87,7)	265 (100)	-	-	-
<i>Antegrade Technik, n</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Retrograde Technik, n</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Fluoroskopie-Zeit (Min), mittel</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Kontrastmittelvolumen (ml), mittel</i>	-	-	-	-	-	-
<p>Legende: ACS: acute coronary syndrome = Akutes Koronarsyndrom; CABG: Coronary artery bypass grafting = Koronararterielle Bypass-Operation; CS: case series = Fallserie; J-CTO score: Multicenter CTO Registry of Japan; PSM: propensity score matching; RCT: randomized controlled trial = Randomisiert-kontrollierte Studie; OMT: optimal medical therapy = Optimale medikamentöse Therapie, CTO: chronic total occlusion = Chronisch-thrombotische Okklusion, PCI: percutaneous coronary intervention = Perkutane Koronarintervention, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, LVEF: left ventricular ejection fraction= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAD: left anterior descending artery = Ramus interventricularis anterior, RCA: right coronary artery = Rechte Koronararterie, LCX: left circumflex artery = Ramus circumflexus, MVD: multi-vessel disease = koronare Mehrgefäßerkrankung; -: nicht explizit veröffentlicht []; Standardabweichung; (): Prozentwerte; ‡: Mittelwert statt Median; †: Median statt Mittelwert; #: Fehlende Daten mit einbezogen.</p>						

<b>NRSI (Fortsetzung)</b>							
Studien	Kook 2021	Ladwiniec 2015	SAMSUNG CTO registry	IRCTO, Tomasello	Qin 2022	Wu 2022	Yan 2020
<u>Studiencharakteristika</u>							
Studienperiode	03/2008-12/2014	01/2002-12/2007	03/2003-02/2012	03/2008-03/2009	07/2011-07/2019	01/2012-12/2020	01/2007-12/2017
Studiendesign	Retrospektive CS, drei Zentren, Süd-Korea	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, Großbritannien	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, Süd-Korea, Samsung Medical Center	Retrospektive CS, PSM, multizentrisch, Italien	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, China	Retrospektive CS, monozentrisch, China	Retrospektive CS, PSM, monozentrisch, China
Eingeschlossene Patienten	2173	588	912	1238	216	261	236
CTO-Definition	TIMI 0, >3 Monate	TIMI 0, ≥3 Monate	TIMI 0, >3 Monate	TIMI 0, >3 Monate	TIMI 0, ≥3 Monate, ≥2,5mm	TIMI 0, ≥3 Monate,	TIMI 0, ≥3 Monate
Therapieindikation	Angina pectoris, Nachweis einer myokardialen Ischämie	-	Angina pectoris, Nachweis einer myokardialen Ischämie	-	Akutes Koronarsyndrom	Angina pectoris, myokardiale Viabilität	Angina pectoris, stille Ischämie
Ausschluss bei Z. n.CABG	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Ausschluss von Patienten mit begleitendem ACS	-	Nein	Ja (STEMI)	Nein	Nein	-	Ja
Einschluss erfolgloser Revaskularisation in der PCI-Gruppe (ITT-Prinzip)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Vergleichsgruppe	OMT	OMT	OMT	OMT	OMT	OMT	OMT
Follow Up-Periode, median	1138 Tage	5 Jahre	7,9 Jahre	1 Jahr	946 Tage	38 Monate	45 Monate



Patientencharakteristika								
PCI	<i>Patienten, n</i>	1341	294	456	619	108	135	118
OMT	<i>Patienten, n</i>	832	294	456	619	108	126	118
PCI	<i>Alter, median</i>	-	64,3 [10]‡	64,6 [10,1] ‡	68,1 [10,3] ‡	61,7 [12,4] ‡	64,8 [9] ‡	62
OMT	<i>Alter, median</i>	-	63,9 [10,2]‡	64,6 [11,7] ‡	68,5 [12,5] ‡	62,5 [12] ‡	68,4 [9,6] ‡	58
PCI	<i>Männlich, n</i>	-	220 (74,8)	370 (81,1)	515 (83,2)	97 (89,8)	105 (77,8)	90 (76,3)
OMT	<i>Männlich, n</i>	-	220 (74,8)	354 (77,6)	525 (84,8)	97 (89,8)	95 (75,4)	93 (78,8)
PCI	<i>Hypertonie, n</i>	-	159 (54,1)	302 (66,2)	489 (79)	73 (67,6)	91 (67,4)	84 (71,2)
OMT	<i>Hypertonie, n</i>	-	157 (53,4)	301 (66)	486 (78,5)	74 (68,5)	80 (63,5)	79 (66,9)
PCI	<i>Diabetes, n</i>	-	62 (21,1)	218 (47,8)	194 (31,3)	37 (34,3)	51 (37,8)	-
OMT	<i>Diabetes, n</i>	-	53 (18)	211 (46,3)	182 (29,4)	35 (32,4)	37 (42,5)	-
PCI	<i>Raucher, n</i>	-	198 (67,4)	141 (30,9)	264 (42,6)	40 (37)	98 (72,6)	68 (57,6)
OMT	<i>Raucher, n</i>	-	203 (69,1)	131 (28,7)	274 (44,3)	40 (37)	84 (87,9)	66 (55,9)
PCI	<i>Dyslipidämie, n</i>	-	146 (49,7)	113 (24,8)	390 (63)	12 (11,1)	-	59 (50)
OMT	<i>Dyslipidämie, n</i>	-	135 (45,9)	115 (25,2)	390 (63)	7 (6,5)	-	61 (51,7)
PCI	<i>LVEF, mittel</i>	-	-	55,5 [11,7]	-	53,4 [9,5]	30,9 [6,9]	62 †
OMT	<i>LVEF, mittel</i>	-	-	55,4 [11,7]	-	52,3 [10,3]	31,4 [6,6]	61,5 †
PCI	<i>MVD, n</i>	-	158 (53,8)	360 (78,9)	-	-	121 (89,6)	-
OMT	<i>MVD, n</i>	-	150 (51,1)	360 (78,9)	-	-	116 (92,1)	-
PCI	<i>CTO in der RCA, n</i>	-	-	239 (52,4)	-	47 (43,5)	54 (40)	54 (45,8)
OMT	<i>CTO in der RCA, n</i>	-	-	239 (52,4)	-	47 (43,5)	51 (40,5)	49 (41,5)
PCI	<i>CTO in der LAD, n</i>	-	-	132 (28,9)	-	21 (19,4)	51 (37,8)	33 (28)
OMT	<i>CTO in der LAD, n</i>	-	-	132 (28,9)	-	17 (15,7)	46 (36,5)	36 (30,5)

PCI	CTO in der LCX, n	-	-	157 (34,4)	-	40 (37)	30 (22,2)	31 (26,3)
OMT	CTO in der LCX, n	-	-	158 (34,6)	-	45 (41,7)	29 (23)	33 (28)
PCI	CTO andere Lokalisation, n	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OMT	CTO andere Lokalisation, n	-	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PCI	J-CTO score, median	-	-	-	-	-	2,5 [0,9] ‡	-
OMT	J-CTO score, median	-	-	-	-	-	2,7 [0,8] ‡	-
Prozedurale Aspekte in der PCI-Gruppe								
Zahl der PCI- Prozeduren/-Versuche		-	294	-	-	-	172	-
Erfolgreiche CTO-PCI, n		-	177 (60,2)	-	-	-	135 (78,5)	-
Antegrade Technik, n		-	-	-	-	-	-	-
Retrograde Technik, n		-	-	-	-	-	-	-
Fluoroskopie-Zeit (Min), mittel		-	-	-	-	-	-	-
Kontrastmittelvolumen (ml), mittel		-	-	-	-	-	-	-

Legende: ACS: acute coronary syndrome = Akutes Koronarsyndrom; CABG: Coronary artery bypass grafting = Koronararterielle Bypass-Operation; CS: case series = Fallserie; PSM: propensity score matching; J-CTO score: Multicenter CTO Registry of Japan; RCT: randomized controlled trial = Randomisiert-kontrollierte Studie; OMT: optimal medical therapy = Optimale medikamentöse Therapie, CTO: chronic total occlusion = Chronisch-thrombotische Okklusion, PCI: percutaneous coronary intervention = Perkutane Koronarintervention, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, LVEF: left ventricular ejection fraction= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAD: left anterior descending artery = Ramus interventricularis anterior, RCA: right coronary artery = Rechte Koronararterie, LCX: left circumflex artery = Ramus circumflexus, MVD: multi-vessel disease = koronare Mehrgefäßerkrankung; -: nicht explizit veröffentlicht []; Standardabweichung; (): Prozentwerte; ‡: Mittelwert statt Median; †: Median statt Mittelwert; #: Fehlende Daten mit einbezogen.

***Tabelle 6 Studien- & Patientencharakteristika der NRSI-Kohorten***

### 5.3 Risk of Bias-Assessment

Das Risk of Bias-Assessment für die RCTs ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Zwei Studien <sup>70,72</sup> hatten demnach ein niedriges Risiko für Bias („low risk“). Zwei weitere Studien <sup>66,71</sup> wurden ein mögliches Risiko für Bias zugeschrieben („some concerns“).

In REVASC<sup>66</sup> waren ein Ungleichgewicht in den Patientencharakteristika und leichte Abweichungen zwischen den initial beschriebenen und den berichteten Outcomes Gründe für diese Einschätzung. In EURO-CTO <sup>71</sup> könnten Abweichungen von der ursprünglich geplanten Intervention (Crossover) vor allem im CTO-PCI-Studienarm zu verzerrten Outcomes geführt haben. Das spiegelt zwar die Realität des klinischen Alltags wider, ist aber ein relevanter Störfaktor.

Zwei RCTs <sup>64,65</sup> wurde ein hohes Risiko für Bias zugeschrieben. DECISION <sup>64</sup> hatte eine deutliche Crossover-Rate in beide Richtungen. So wechselten auch nach der Randomisierung 19,9% der initial der OMT-Gruppe zugeordneten Patienten zur CTO-PCI. Bei IMPACTOR <sup>65</sup> wurden sowohl Patienten nach erfolgloser CTO-PCI als auch solche ohne Adhärenz zur Studienmedikation aus der Endpunkt-Analyse ausgeschlossen. Diese Strategien stellen substanzielle Risiken für Verzerrung dar.

Des Weiteren wurden zwei Studien vorzeitig abgebrochen: Eine Studie<sup>71</sup> hatte nicht genug Förderung - nur knapp zwei Drittel der geplanten Patienten wurden rekrutiert - und bei einer anderen Studie<sup>64</sup> verlief die Rekrutierung von Patienten langsamer als geplant. Das deutet auf zusätzliche Störgrößen hin, die im RoB2-Tool nicht erfasst werden, aber dennoch berücksichtigt werden soll.

Das Risk of Bias-Assessment für die NRSI ist in Tabelle 7 dargestellt.

Sechs NRSI <sup>67,69,81,85,89,92</sup> hatten ein moderates Risiko für Bias. Sechs weitere NRSI <sup>62,76,79,80,84,91</sup> hatten ein ernstes („serious risk“) und eine Studie <sup>68</sup> hatte ein kritisches Risiko („critical risk“) für Bias. Diese Einschätzung liegt vor allem an deutlichen Unterschieden zwischen den Gruppen in den Patientencharakteristika („Confounding“). So hatten Patienten in der Gruppe der Revaskularisation oder erfolgreichen CTO-PCI günstigere Charakteristika, dies kann Einfluss auf die Behandlungsergebnisse genommen haben.

Des Weiteren wurde die Auswertung durch eine erneute Zuordnung von Patienten nach erfolgloser CTO-PCI in die OMT-Gruppe beeinflusst. Dies widerspricht den Standards von Studien, die dem ITT-Prinzip folgen. Dementsprechend ist von einer Verzerrung der Endpunktanalysen auszugehen.

Risk of bias	Randomisierung	Abweichungen von der initialen Intervention	Fehlende Endpunktdaten	Messmethoden der Endpunkte	Selektionierte Veröffentlichung der Daten	Gesamtrisiko für Verzerrung
EXPLORE	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
REVASC	Einige Bedenken	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Einige Bedenken	Einige Bedenken
IMPACTOR	Einige Bedenken	Hoch	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Hoch
DECISION	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Einige Bedenken	Hoch
EURO-CTO	Niedrig	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Niedrig	Niedrig	Einige Bedenken
COMET-CTO	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig

*Tabelle 6 Risk of bias-Assessment RCTs*

Risk of bias	Konfounding	Patientenselektion	Klassifikation der Intervention	Abweichungen von der initialen Intervention	Fehlende Daten	Messung der Endpunkte	Selektionierte Veröffentlichung der Daten	Gesamtrisiko für Verzerrung
Álvarez-Contreras 2021	Kritisch	Moderat	Moderat	Ernst	Moderat	Niedrig	Moderat	Kritisch
Budrys 2021	Ernst	Moderat	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Moderat	Ernst
CTO KUGH registry 2018	Moderat	Moderat	Moderat	Ernst	Niedrig	Niedrig	Moderat	Ernst
Choo 2019	Moderat	Moderat	Niedrig	Ernst	Niedrig	Niedrig	Moderat	Ernst
Gong 2021	Ernst	Moderat	Moderat	Ernst	Moderat	Niedrig	Moderat	Ernst
Guo 2021	Moderat	Moderat	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Moderat	Moderat
Kook 2021	Ernst	Moderat	Moderat	Ernst	Niedrig	Niedrig	Moderat	Ernst
Ladwiniec 2015	Moderat	Moderat	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Moderat	Moderat
SAMSUNG CTO registry	Moderat	Moderat	Niedrig	Niedrig	Moderat	Niedrig	Moderat	Moderat
IRCTO	Moderat	Moderat	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Moderat	Moderat
Qin 2022	Moderat	Moderat	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Moderat	Moderat
Wu 2022	Ernst	Moderat	Moderat	Ernst	Moderat	Niedrig	Moderat	Ernst
Yan 2020	Moderat	Moderat	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Moderat	Moderat

*Tabelle 7 Risk of bias-Assessment NRSI*

## 5.4 Patientencharakteristika und prozedurale Daten

Insgesamt wurden 11260 Patienten mit KHK und mindestens einer CTO in die Analyse eingeschlossen. Davon wurden 1890 (16,8%) in RCTs und 9370 (83,2%) in NRSI behandelt. 5712 (50,7%) Patienten wurden der CTO-PCI zugewiesen, 5548 (49,3%) erhielten eine konservative Behandlung mittels OMT. Das mediane bzw. mittlere Alter lag zwischen 58,0 und 69,6 Jahren. Die Mehrzahl – konkret 70,6% bis 90,1% der Patienten - war männlich.

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren hatten 14,9% bis 53,2% Diabetes mellitus, 6,5% bis 81% hatten eine Dyslipidämie, 39,9% bis 91,6% hatten eine arterielle Hypertonie und 20,2% bis 87,9% waren entweder noch aktive Raucher oder abstinente vom Tabakkonsum. CTO-Läsionen waren vor allem in nativen Koronararterien zu finden. Die Mehrzahl dieser CTO-Läsionen wurde in LAD, RCX und RCA diagnostiziert. Patienten mit CTO-Läsionen im Hauptstamm der LCA oder in kleineren Ästen wurden kaum in den hier analysierten Studien berücksichtigt. Eine RCA-CTO wurde in 40% bis 78% der Patienten dokumentiert. Dementsprechend war dies die häufigste Lokalisation, gefolgt von einer LAD-CTO mit 10% bis 44,8% und einer RCX-CTO mit 10,2% bis 41,7%.

Die Rate der erfolgreichen Rekanalisation schwankte von 60,2% bis 100%. Die mittlere Durchleuchtungszeit während der Fluoroskopie betrug 29,4 bis 49,6 Minuten. Das mittlere Kontrastmittelvolumen schwankte in den Studien zwischen 280 und 340,7 Milliliter. Wenn die Rekanalisationstechnik angegeben wurde, handelte es sich in 60,4% bis 88% der Fälle um eine antegrade Technik. Diese Daten sind jedoch auf die RCTs limitiert. Detaillierte Daten zu Patientencharakteristika, Läsionen sowie prozedurale Informationen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

## 5.5 Primärer Endpunkt

### ***MACE-Äquivalent***

Zwölf Studien mit insgesamt 5324 Patienten wurden in die Analyse des Endpunktes MACE-Äquivalent eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden 2752 einer CTO-PCI unterzogen und 2572 erhielten eine OMT. Die Eventrate betrug 14,6% in der CTO-PCI Gruppe und 20,1% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 6, OR 0,66; 95%-KI 0,50 bis 0,88,  $p=0,005$ ,  $I^2 = 67\%$ , favorisiert PCI, moderate Heterogenität).

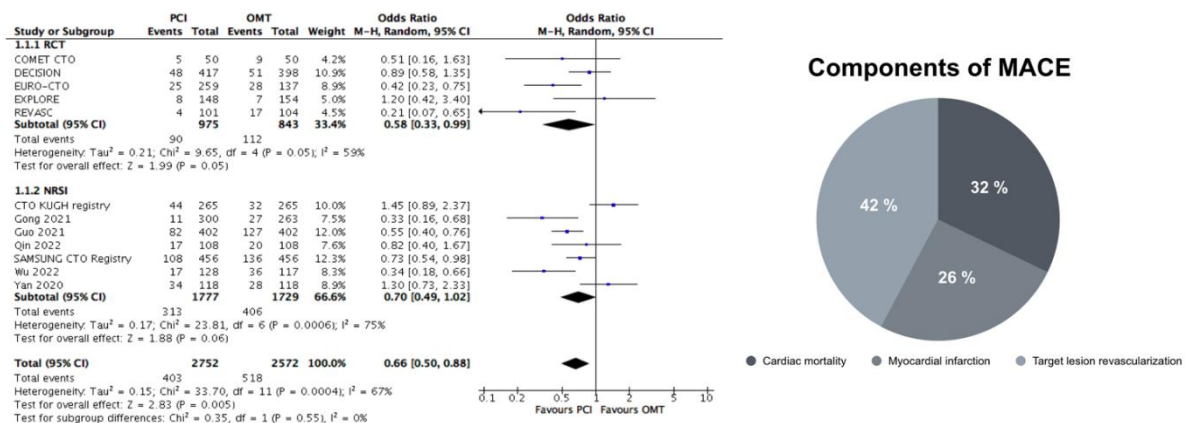


Abbildung 6: MACE-Äquivalent

In der näheren Analyse der Ereignisse des primären Endpunktes zeigte sich, dass 296 (32%) ein kardial bedingter Tod, 236 (26%) ein Myokardinfarkt und 389 (42%) ein TVR/TLR-Ereignis waren. In der Untergruppe der RCTs waren 61% der MACE-Events TVR/TLR, 24% ein kardial bedingter Tod und 15% ein Myokardinfarkt.

Die visuelle Funnel plot-Analyse des primären Endpunktes zeigte eine leichte Asymmetrie, diese ist potenziell hinweisgebend auf einen Publikationsbias (s. Abb. 7).

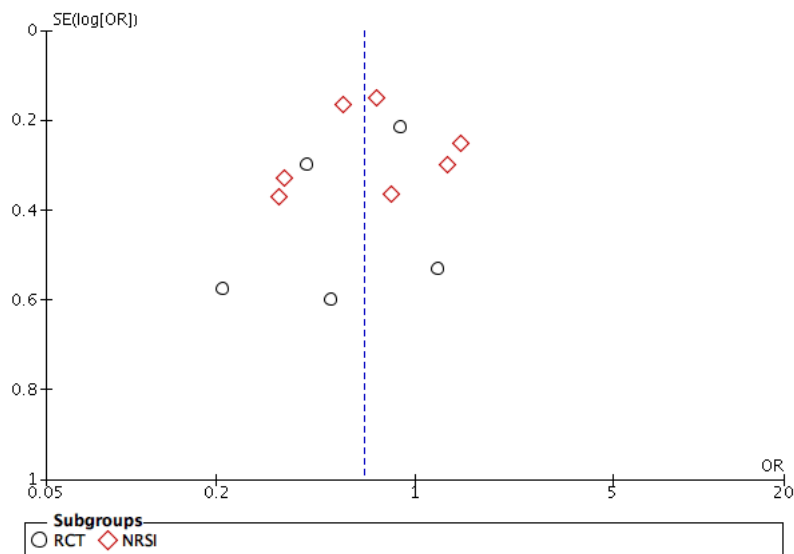


Abbildung 7: Funnel plot-Analyse des primären Endpunktes

## Mortalität&MI

Zwölf Studien mit 5324 Patienten wurden in die Mortalität&MI-Analyse eingeschlossen. Die kumulative Eventrate war 7,7% in der CTO-PCI und 12,4% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 8, OR 0,60; 95%-KI 0,47 bis 0,76,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 25\%$ , favorisiert PCI, vernachlässigbare Heterogenität).

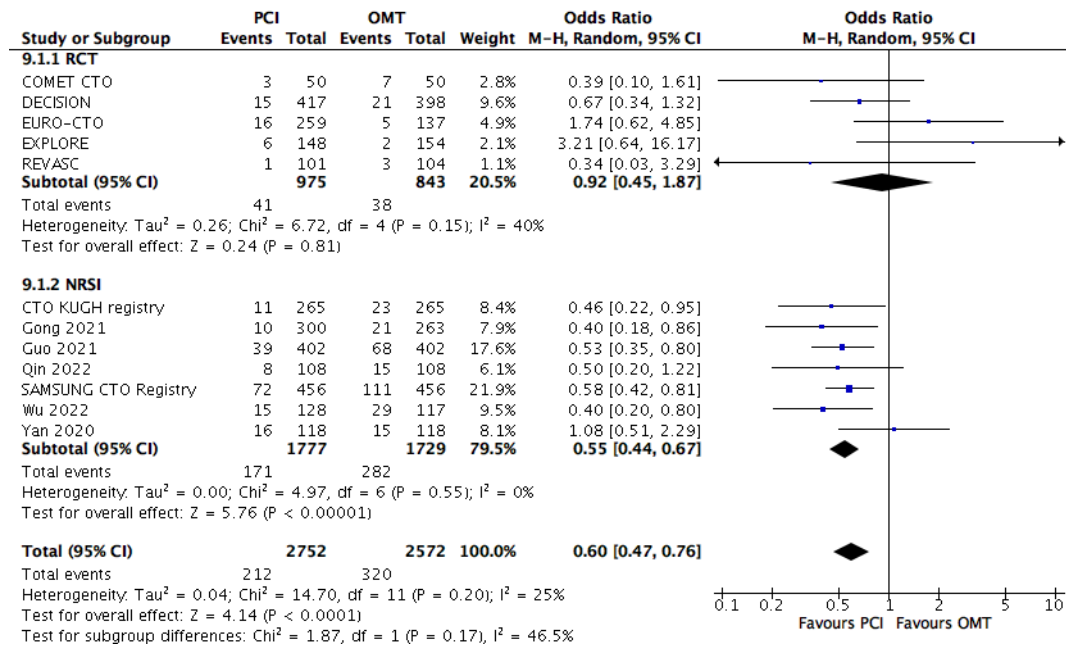
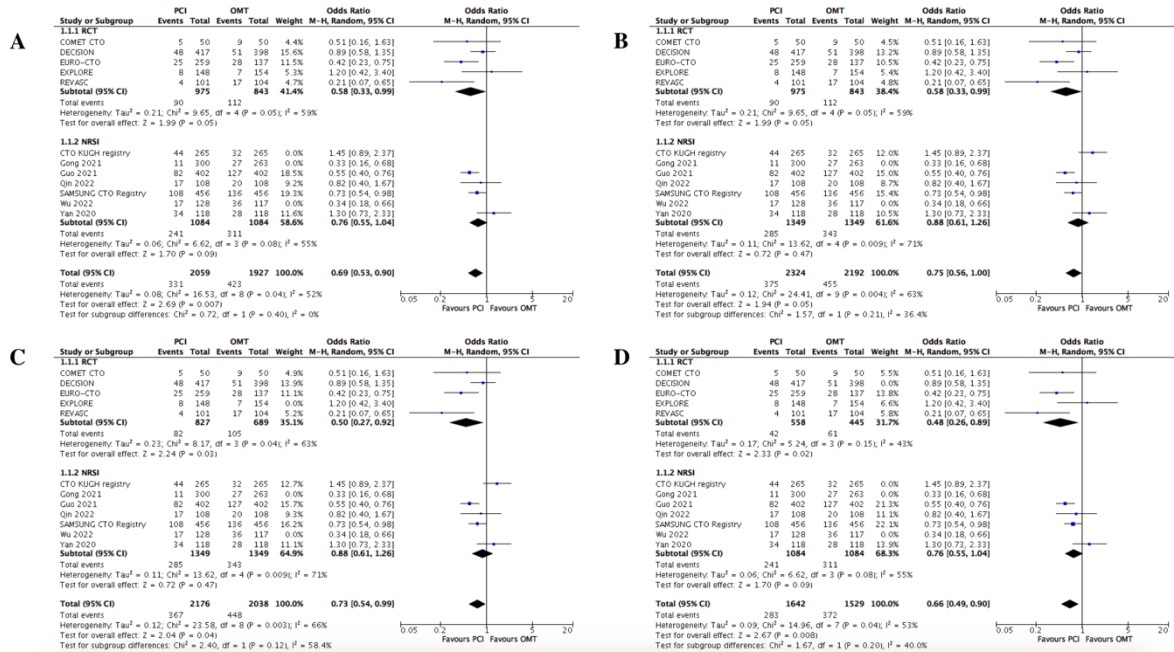


Abbildung 8: Mortalität&MI

## Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes MACE

Acht Studien verblieben nach dem RoB-Assessment für eine Sensitivitätsanalyse. Die Eventrate war 17,2% in der CTO-PCI- und 24,3% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 9, OR 0,66; 95%-KI 0,49 bis 0,90,  $p = 0,008$ ,  $I^2 = 53\%$ , moderate Heterogenität). Der beobachtete Therapieeffekt zugunsten der CTO-PCI war konsistent in der Sensitivitätsanalyse.





**Abbildung 9: Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse. A: Subgruppenanalyse: Intention-to-treat-Prinzip, B: Subgruppenanalyse: Ausschluss nicht-adjustierter Studien, C: Subgruppenanalyse: Ausschluss von Studien, die Patienten mit begleitendem ACS eingeschlossen haben, D: Sensitivitätsanalyse: entsprechend dem Risk of bias-Assessment.**

## Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt MACE

Eine Einteilung nach dem Studiendesign zeigte eine Reduktion des primären Endpunktes in der CTO-PCI-Gruppe in den RCTs (s. Abb. 3, OR 0,58; 95%-KI 0.33 bis 0.99,  $p=0.05$ ). Dieser Effekt war jedoch nicht in den NRSI zu sehen (OR 0,70; 95%-KI 0.49 bis 1.02,  $p=0.06$ ).

Die Reduktion des primären Endpunktes zugunsten der CTO-PCI war bei den Patienten, die nach dem ITT-Prinzip therapiert wurden (s. Abb. 6, OR 0,69; 95%-KI 0,53 bis 0,90,  $p=0,007$ ), sowie bei Patienten nur mit CCS (OR 0,73; 95%-KI 0,54 bis 0,99,  $p=0,04$ ) konsistent.

Nach Ausschluss von Studien ohne adjustierte Gruppen zeigte sich zwischen NRSI mit PSM und RCTs allenfalls ein statistisch geringer Unterschied (s. Abb. 6, OR 0,75; 95%-KI 0,56 bis 1,00,  $p=0,05$ ).

## 5.6 Sekundäre Endpunkte

### Kardiale Mortalität

Zur Analyse der kardialen Mortalität wurden siebzehn Studien berücksichtigt. Insgesamt konnten so die Daten von 10354 Patienten analysiert werden. Von diesen Patienten wurden 5285 mit CTO-PCI therapiert und 5069 erhielten eine OMT. Die Eventrate war 3,7% in der CTO-PCI und 9,9% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 10, OR 0,41; 95%-KI 0,34 bis 0,49,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 49\%$ , favorisiert PCI, moderate Heterogenität).

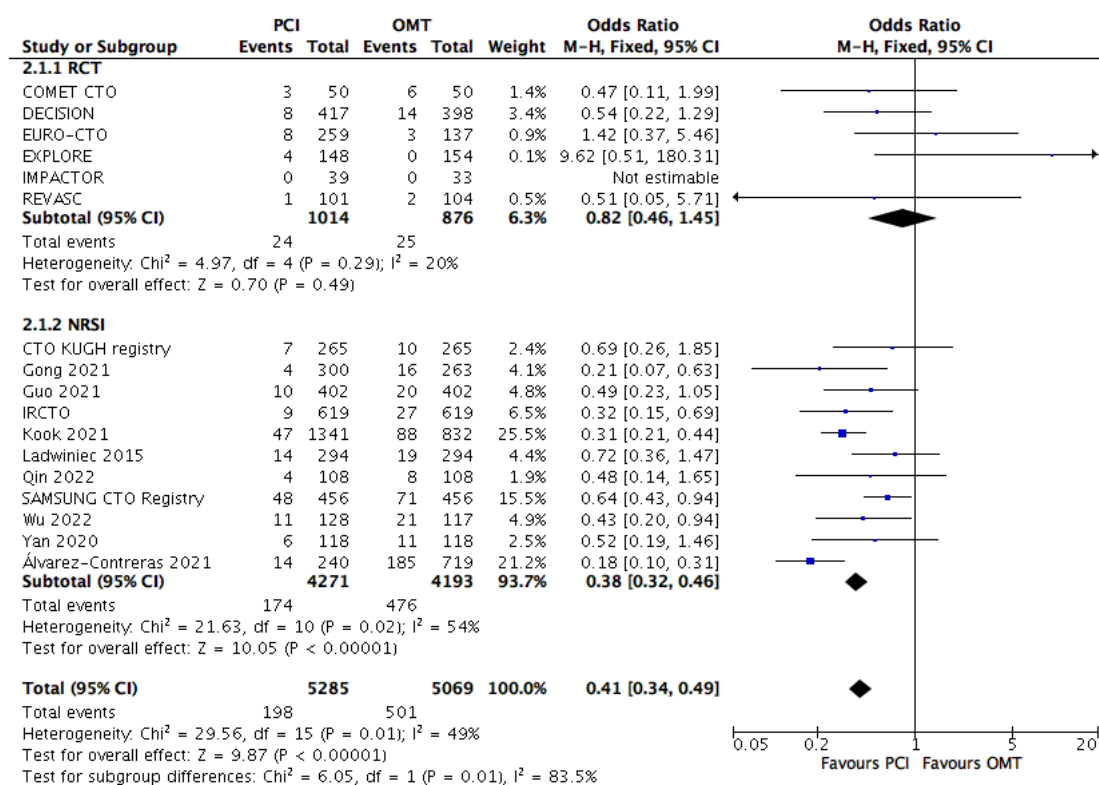


Abbildung 10: Kardiale Mortalität

## Myokardinfarkt

In die Analyse des Endpunktes Myokardinfarkt wurden siebzehn Studien berücksichtigt. So konnten 10660 Patienten analysiert werden. Davon erhielten 5409 eine CTO-PCI und 5251 eine OMT. Die Eventrate war 2,9% in der Gruppe der CTO-PCI und 4,8% in der Gruppe der OMT (s. Abb. 11, OR 0,70; 95%-KI 0,57 bis 0,86,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 5\%$ , nicht-relevante Heterogenität).

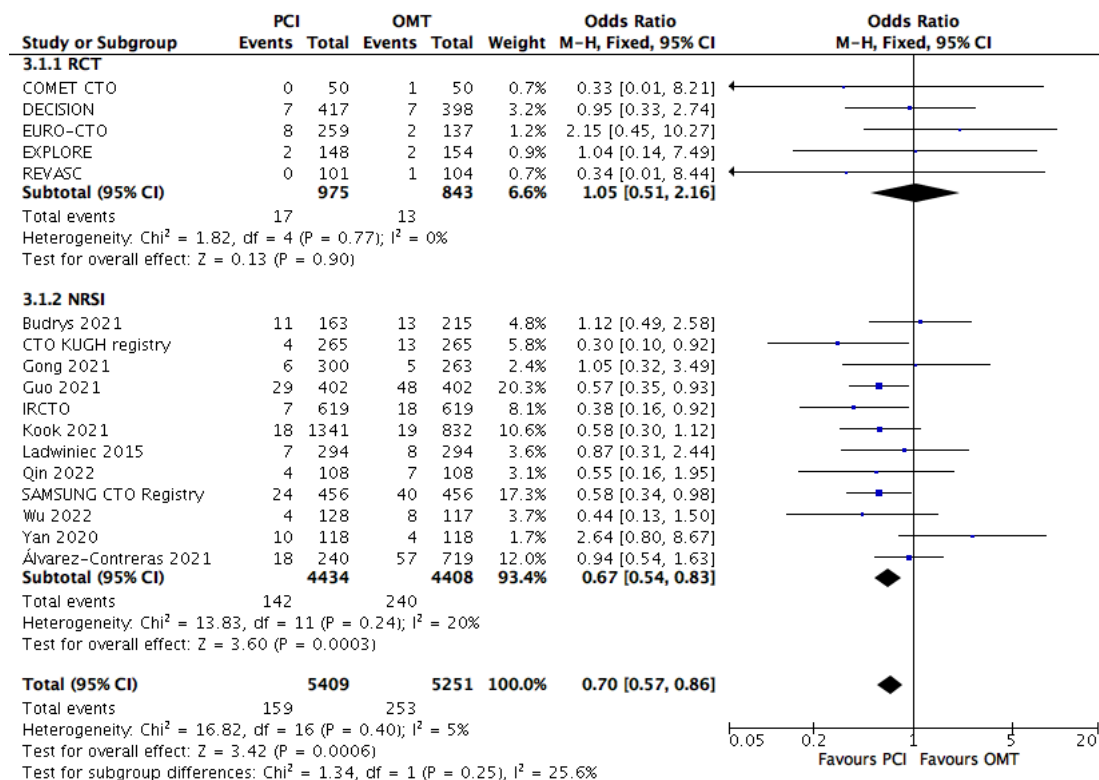


Abbildung 11: Myokardinfarkt

## TVR

Vierzehn Studien wurden zur Analyse des Endpunktes der wiederholten Revaskularisation des Zielgefäßes berücksichtigt. Insgesamt konnten so die Daten von 5774 Patienten analysiert werden. Davon erhielten 2954 Patienten eine CTO-PCI und 2820 Patienten eine OMT. Die Eventrate war 6,6% in der CTO-PCI und 7,1% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 12, OR 0,80; 95%-KI 0,48 bis 1,34,  $p = 0,40$ ,  $I^2 = 75\%$ , substanzielle Heterogenität).

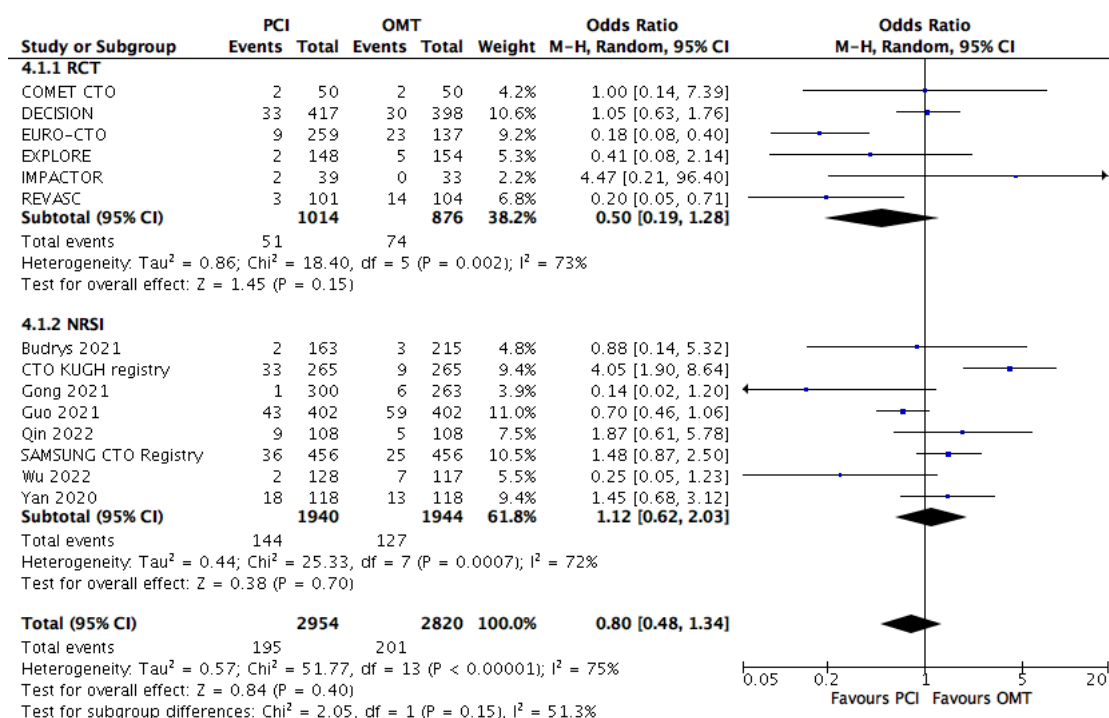


Abbildung 12: Wiederholte Revaskularisation des CTO-Gefäßes

## TLR

Zur Analyse des Endpunktes der wiederholten Revaskularisation der Zielläsion wurden vier Studien berücksichtigt. Insgesamt konnten so 2083 Patienten analysiert werden. Davon erhielten 1108 eine CTO-PCI und 975 eine OMT. Die Eventrate war 6,8% in der CTO-PCI und 6,5% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 13, OR 0,75; 95%-KI 0,19 bis 2,99,  $p=0,69$ ,  $I^2 = 91\%$ , beträchtliche Heterogenität).

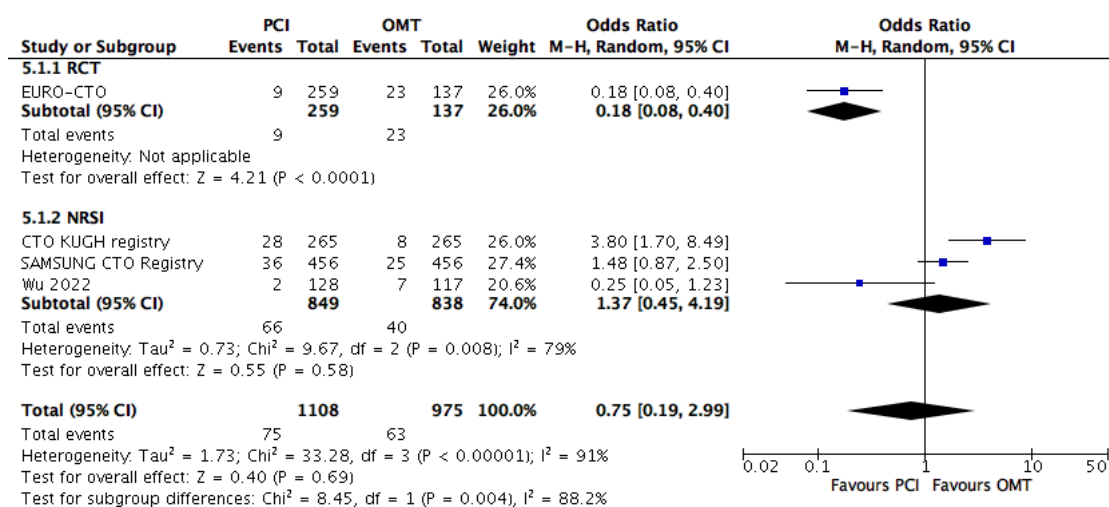


Abbildung 13: Wiederholte Revaskularisation der CTO-Läsion

## Gesamtsterblichkeit

Um den Endpunkt Gesamtsterblichkeit zu analysieren, wurden sechzehn Studien berücksichtigt. Insgesamt konnten so die Daten von 8916 Patienten analysiert werden. Davon erhielten 4543 eine CTO-PCI und 4373 eine OMT. Die Eventrate war in der CTO-PCI 8,7% und 19% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 14, OR 0,53; 95%-KI 0,41 bis 0,68,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 63\%$ , favorisiert PCI, moderate Heterogenität).

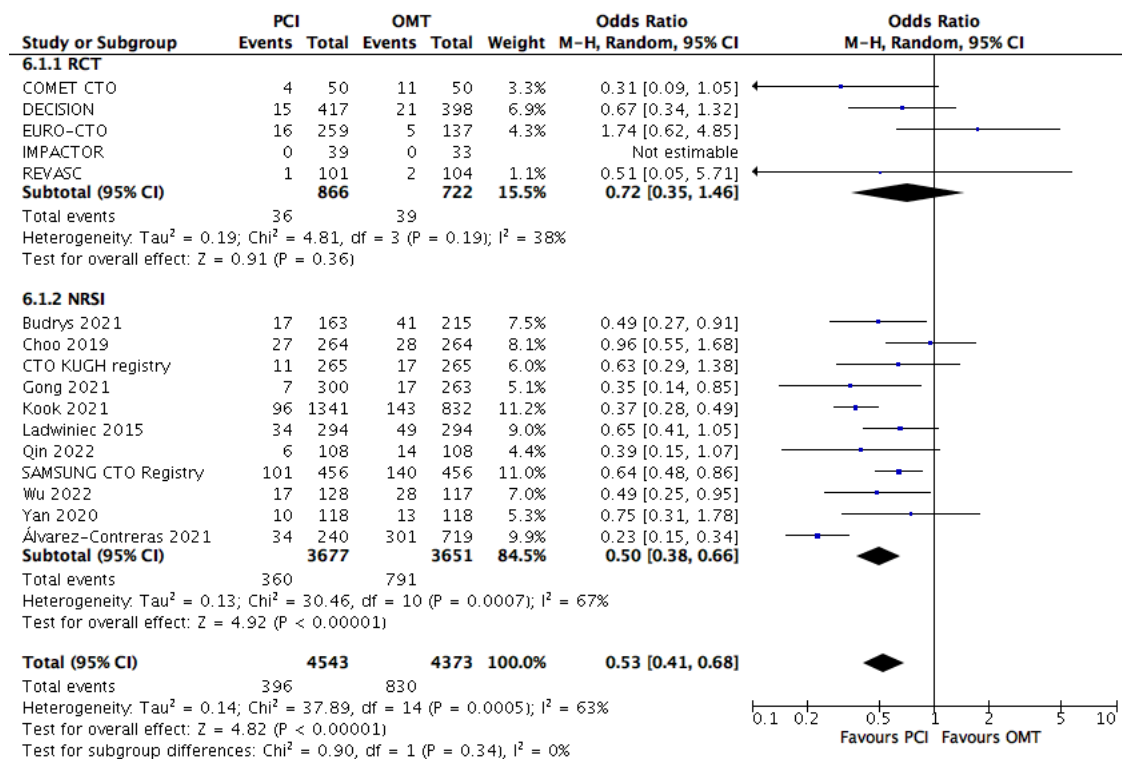


Abbildung 14: Gesamtsterblichkeit

## Schlaganfall

Zehn Studien wurden zur Analyse des Endpunktes Schlaganfall berücksichtigt. Insgesamt konnten so 4783 Patienten analysiert werden. Davon erhielten 2457 eine CTO-PCI und 2326 eine OMT. Die Eventrate war in der CTO-PCI- 0,8% und 1,5% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 15, OR 0,54; 95%-KI 0,30 bis 0,99,  $p=0,05$ ,  $I^2 = 0\%$ , favorisiert PCI, nicht relevante Heterogenität).

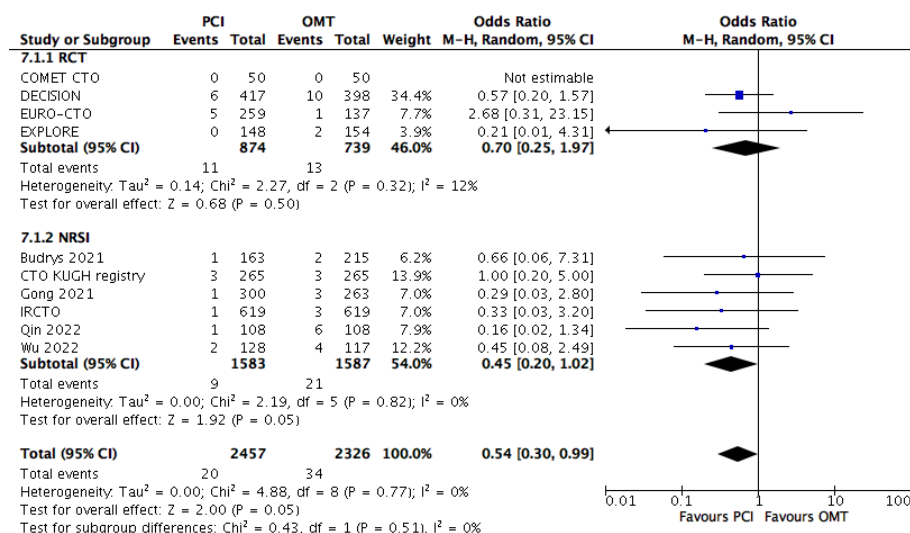


Abbildung 15: Schlaganfall

## MACCE-Äquivalent

Acht Studien wurden zur Analyse des Endpunktes MACCE-Äquivalent berücksichtigt. Insgesamt konnten so die Daten von 3167 Patienten analysiert werden. Davon erhielten 1675 Patienten eine CTO-PCI und 1492 Patienten eine OMT. Die Eventrate war 11,5% in der CTO-PCI und 16% in der OMT-Gruppe (s. Abb. 16, OR 0,62; 95%-KI 0,42 bis 0,92,  $p=0,02$ ,  $I^2 = 67\%$ , favorisiert PCI, moderate Heterogenität).

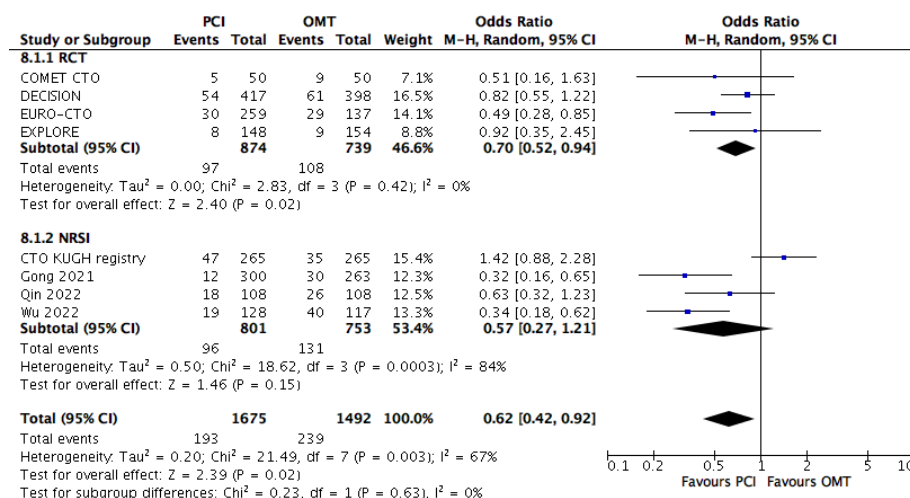


Abbildung 16: MACCE-Äquivalent

## 6. Diskussion

Diese Metaanalyse hat den therapeutischen Effekt einer PCI im Vergleich zu einer OMT bei Patienten mit CTO umfassend analysiert. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Die CTO-PCI ist mit einer 34% niedrigeren Wahrscheinlichkeit eines MACE-Äquivalent assoziiert. Diese Reduktion war in den RCTs konsistent und nach Adjustierung der Verzerrung, in der ITT-Subgruppenanalyse und nach Ausschluss von Studien mit ACS-Patienten reproduzierbar.
- Die Reduktion des kombinierten primären Endpunktes lag vor allem an der Reduktion von TVR/TLR.
- Die CTO-PCI war mit einer 47% geringeren Wahrscheinlichkeit für Tod assoziiert. Die kardiale Mortalität sank um 53% und die Rate eines Myokardinfarktes wurde um 30% reduziert.
- Die CTO-PCI war mit einer 47% niedrigeren Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls assoziiert. Konsekutiv sank die MACCE-Äquivalent-Rate um 38%.
- Die Rate von TVR/TLR unterschied sich zwischen den beiden Interventionen nicht.

Während die Analyse gepoolter Daten die unbestrittene Stärke einer Metaanalyse ist, ist bei der Interpretation des Gesamteffektes Vorsicht geboten. In diesem Kontext war die CTO-PCI mit den oben genannten Vorteilen assoziiert. Im Gegensatz dazu zeigten bisherige Metaanalysen ein gebessertes Outcome nach CTO-PCI in der Analyse gepoolter Daten bzw. unter NRSI, aber nicht in den RCT-Analysen.<sup>94,95,96</sup> Die Funnel-Plot-Analyse zeigte diesbezüglich eine leichte Asymmetrie, was auf einen Publikationsbias und Heterogenität zwischen den Studien hinweisen könnte. Des Weiteren könnte diese Differenz auf die unterschiedlichen Follow-Up-Zeiten von EURO-CTO<sup>70,71</sup> und COMET-CTO<sup>70</sup> zurückzuführen sein.

Weitere mögliche Gründe für die Abweichung zu vorherigen Meta-Analysen könnten divergierende Definitionen der Endpunkte und deren Erfassung sein. Beispielsweise haben Simsek et al.<sup>94</sup> den Endpunkt MACE nicht spezifisch definiert und Abo-Aly et al.<sup>95</sup> haben MACE auf Basis der jeweiligen Definition der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Während des Prozesses der Datenextraktion haben die Autoren dieser Metaanalyse verschiedene Definitionen von MACE innerhalb der eingeschlossenen Studien identifiziert. Bereits in den sechs RCTs konnten beispielsweise fünf unterschiedliche Definitionen dokumentiert werden:

- Tod, Myokardinfarkt, klinisch begründete Revaskularisation (REVASC, IMPACTOR)
- Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, jegliche Revaskularisation (DECISION)
- Kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, CABG (EXPLORE)
- Kardiale Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Ischämie-bedingte TLR (EURO-CTO)
- Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, jegliche Revaskularisation (COMET CTO)

Dabei ist zu beachten, dass eine erneute Revaskularisation je nach Studiendesign nicht zwingend das Gefäß mit der ursprünglichen CTO-Läsion betroffen hat.

## 6.1 Endpunkte

In der kardiovaskulären Fachliteratur fehlt es an einer Standardisierung der Definition von MACE, was eine Limitation der gepoolten Analyse solcher zusammengesetzten Endpunkte darstellt.<sup>97</sup> Bosco et al. konnten in einem systematischen Review zeigen, dass es eine erhebliche Heterogenität bei den Definitionen von MACE gibt. Dadurch lassen sich die Ergebnisse von Studien insbesondere im Rahmen einer Metaanalyse oder eines systematischen Reviews nur eingeschränkt miteinander vergleichen.<sup>97</sup> Freemantle et al. schrieben bereits 2003, dass zusammengesetzte Endpunkte zu der Annahme führen könnten, dass ein Vorteil bspw. beim Endpunkt MACE gleichermaßen alle Komponenten, die unter MACE zusammengefasst sind, betreffe.<sup>98</sup> Eine Studie kann so mit einem zusammengesetzten Endpunkt eher statistisch signifikante Ergebnisse liefern, da davon auszugehen ist, dass mindestens einer der Endpunkte erreicht werden wird. In der Interpretation von Studienresultaten kann es jedoch zu Problemen kommen, wenn die einzelnen Komponenten eines zusammengesetzten Endpunktes nicht miteinander vergleichbar sind oder die Prävalenz der Einzelkomponenten sich deutlich unterscheidet. Wird eine der Komponenten nicht durch eine Therapie beeinflusst, kann es dem zusammengesetzten Endpunkt an statistischer Signifikanz fehlen. Selbst wenn ein Therapieeffekt auf einen zusammengesetzten Endpunkt mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden kann, bedeutet das nicht, dass sich dieser Vorteil auch bei allen Komponenten des Endpunktes und insbesondere nicht balanciert zeigt.<sup>98</sup>

Dementsprechend definierten die Autoren dieser Metaanalyse ein MACE-Äquivalent angelehnt an bereits vorhandene Publikationen zu CTO.<sup>96</sup> Anstatt heterogene Zusammensetzungen der einzelnen Komponenten zu akzeptieren, wurden die Eventdaten der einzelnen Punkte erfasst und ein eigener MACE-Endpunkt namens MACE-Äquivalent



konstruiert. Pro Patient sind also statt einem Event (Time-to-first-Event-Ansatz) mehrere Ereignisse möglich. Dies erlaubt eine patientenorientiertere Analyse, denn bspw. ein Myokardinfarkt wird so auch nach einer TLR erfasst und ist aus der Patientenperspektive das bedeutsamere Ereignis. In der Time-to-first-Event-Analyse würde nur das erste Ereignis gezählt und die Krankheitsbelastung unterschätzt werden.

So beschreiben auch Rauch et al.<sup>99</sup>, dass sich Time-to-first-Event-Analysen von solchen unterscheiden, die wiederkehrende oder weitere Events erfassen. Dementsprechend generieren diese Modelle auch unterschiedliche statistische Ergebnisse. Da sich, so Rauch et al., nach einem Event das Risiko für weitere Events eher erhöhen würde, könnten Modelle, die solche aufeinander folgende Events erfassen, das reale Gesamtrisiko besser erfassen. Da eine CTO-PCI einen Effekt auf verschiedene Bereiche im Leben eines Patienten hat, ist davon auszugehen, dass sowohl direkte als auch indirekte Effekte die Risikoberechnung beeinflussen. In einem solchen Fall empfehlen Rauch et al. die Erfassung solcher aufeinander folgender Events.<sup>99</sup> Aus Patientensicht wird somit der tatsächliche Morbiditäts- und Mortalitätsburden adäquat abgebildet.

Zukünftige Metaanalysen auf Patientenlevel könnten diesem Ansatz folgen und eine präzisere Analyse gegenüber dem Studienlevel erlauben.

Die Unterschiede bei MACE konnten vor allem auf TVR bzw. TLR zurückgeführt werden. Dies konnte sowohl in der Gesamtanalyse als auch in der Subgruppe der RCTs beobachtet werden. Zwar sind diese Revaskularisationen weithin akzeptierte kardiovaskuläre Endpunkte,<sup>57,100</sup> jedoch ist eine Standardisierung von Indikationen und Interpretationen in Studien beim Vergleich von CTO-PCI und OMT schwierig. Während eine Revaskularisation in der OMT-Gruppe möglicherweise aufgrund therapierefraktärer Angina pectoris indiziert war, könnte sie bei der Gruppe der CTO-PCI auch durch eine Fehlfunktion des implantierten Materials oder durch ein unzureichendes Revaskularisationsergebnis notwendig geworden sein. Dieses Risiko gibt es in der konservativ behandelten Gruppe per se nicht und begründet eine Imbalance. Um diesem Umstand zu begegnen, wurde der kombinierte Endpunkt Mortalität&MI konstruiert.

Demnach war die CTO-PCI mit einer 40% niedrigeren Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt oder einen kardial bedingten Tod in der Gesamtanalyse des kombinierten Endpunktes Mortalität&MI assoziiert, in den Subgruppen der RCTs war dieser Vorteil jedoch nicht reproduzierbar. Vor dem Hintergrund der insgesamt niedrigeren Eventrate in den RCTs im Vergleich zu den NRSI (4,3% versus 15,2%) könnte dieser Analyse die diskriminative statistische Power gefehlt haben.<sup>94</sup>

Die Beobachtungen sind jedoch nicht universell, stattdessen gibt es auch abweichende Resultate hierzu in der publizierten Literatur: In einer Metaanalyse konnten Ma et al. 2018

zeigen, dass eine CTO-PCI im Vergleich zu einer OMT die Gesamtmortalität sowie MACE signifikant reduzieren könne.<sup>101</sup> Die Reduktion der Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall war in ihrer Analyse statistisch nicht signifikant. Eine der von Ma et al. eingeschlossenen Studien war EXPLORE.<sup>72</sup> In dieser Studie zeigten Henriques et al. indes, dass kein signifikanter Unterschied beim Endpunkt Myokardinfarkt zwischen CTO-PCI und OMT bestehen würde. Die eingeschlossenen Patienten bei EXPLORE hatten jedoch häufiger eine Dyslipidämie oder arterielle Hypertonie, weshalb ihr Risiko für Atherosklerose inhärent erhöht gewesen sein könnte.<sup>72</sup> Des Weiteren wurden in die EXPLORE-Studie Patienten nach einem ACS mit primärer PCI und anschließender CTO-PCI eingeschlossen. Ulvenstam et al. konnten jedoch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie herausarbeiten, dass das Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse wie bspw. einen MI nach einem ACS signifikant erhöht ist,<sup>102</sup> auch wenn in der Studie von Ulvenstam et al. jedoch nicht alle Patienten einer Revaskularisation zugeführt wurden. Dementsprechend lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Patienten, die ein ACS hatten und anschließend eine PCI aufgrund einer CTO erhalten, nicht geeignet sind, um eine OMT mit einer CTO-PCI hinsichtlich des Endpunktes kardiovaskuläre Ereignisse zu vergleichen, da die Zahl der Myokardinfarkte allein bedingt durch das ACS bereits erhöht ist und nicht unbedingt ein Zusammenhang zur PCI bestehen muss. Da Ma et al. in ihrer Metaanalyse insgesamt nur fünf Studien eingeschlossen haben, könnte EXPLORE mit dem Ergebnis bzgl. des MI in der Analyse stärker ins Gewicht gefallen sein und so den Vergleich der Endpunkte nach einer PCI oder einer OMT bei Vorliegen einer CTO erschwert haben. Ma et al. konnten zudem keinen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Endpunktes Schlaganfall herausarbeiten. Dabei haben sie von den fünf eingeschlossenen Studien nur drei zur Analyse dieses Endpunktes herangezogen, nämlich Tomasello et al.,<sup>69</sup> Arslan et al.<sup>103</sup> und Choi et al.<sup>104</sup> In der Studie von Arslan et al. von 2006 mag die Schlaganfall-Rate statistisch signifikant gewesen sein, ist jedoch bei absoluten Zahlen von 3 Schlaganfällen in der Gruppe der erfolgreichen CTO-PCI und 2 bei OMT in ihrer Relevanz kritisch zu hinterfragen. Choi et al. zeigten zwar einerseits eine Reduktion von MACE, jedoch war die niedrigere Rate an Schlaganfällen nur knapp an der Grenze zur statistischen Signifikanz (95%-KI: 0,045-1,009). Tomasello et al. verglichen CTO-PCI mit OMT und CABG. Da bei letztem Verfahren die Rate an Schlaganfällen höher war, kann es sein, dass dies in der Analyse von Ma et al. ausschlaggebend gewesen sein könnte. Eine weitere Abweichung zur Metaanalyse von Ma et al. ist, dass nun auch längere Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt werden konnten.

Die Analyse gepoolter Daten zeigte eine um circa 50% geringere Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Endpunkte Tod und kardial bedingter Tod nach CTO-PCI. Dieser Effekt war in den Subgruppen der RCTs jedoch statistisch nicht signifikant. Zunächst hatten die RCTs bei sehr niedriger Eventrate nicht genug statistische Power, um Unterschiede in der Mortalität zu

nachzuweisen.<sup>94</sup> Die Patienten in den RCTs hatten ein günstigeres Risikoprofil und auch weniger komplexe CTO-Läsionen im Vergleich zu Patienten aus NRSI und Registern.<sup>105</sup> Letztere haben dementsprechend ein höheres Risiko für prozedurale und langfristige kardiovaskuläre Komplikationen. So zeigte sich auch in dieser Metaanalyse auch numerisch eine höhere kardial bedingte Mortalität in den NRSI als in den RCTs (7,7% versus 4,2%). Dies legt – wie bereits auch in der Literatur diskutiert – vor allem Unterschiede auf Basis von Confounding und Sampling zwischen Registern und randomisierten Studien mit expliziten Ein- und Ausschlusskriterien nah<sup>106</sup>

Ein weiterer Punkt, der zur Diskrepanz der Ergebnisse zwischen RCTs und NRSI geführt haben könnte, ist die unterschiedliche lange Nachbeobachtungszeit. So betrug diese bei den RCTs zwischen 4 und 56 Monaten, während die Patienten der NRSI zwischen 1,0 und 7,9 Jahren nachbeobachtet wurden. Dies lässt als weiteren Gedanken die Frage zu, ob die CTO-PCI einen zeitabhängigen Vorteil bei der Sterblichkeit bietet. Andererseits bleibt auch die bereits diskutierte Patientenselektion als ursächlicher Faktor. Dementsprechend sollten längere Nachbeobachtungen der existierenden RCTs erfolgen, um diese Fragen zu adressieren zu können.

Mehran et al. konnten in der Analyse multinationaler Register die Relevanz einer erfolgreichen CTO-PCI im Vergleich zu einer erfolglosen CTO-PCI herausarbeiten.<sup>107</sup> Dabei war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Endpunkte Tod, kardial bedingter Tod und die Notwendigkeit eines CABG signifikant niedriger nach erfolgreicher Intervention im Vergleich zu einer nicht erfolgreichen CTO-PCI. Die Autoren merken jedoch einschränkend an, dass symptomatische Patienten nach einer erfolglosen CTO-PCI eher einer CABG-OP zugeführt werden und nicht erst noch medikamentös therapiert werden.<sup>107</sup> Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten, bei denen die CTO-PCI nicht erfolgreich war, mehr Komorbiditäten haben, sodass die vorteilhaften Ergebnisse einer erfolgreichen CTO-PCI aufgrund dieses Confounding gegebenenfalls überschätzt werden könnten. Nichtsdestotrotz unterstreicht auch diese Arbeit die Notwendigkeit, dass Patienten aus einer CTO-PCI-Gruppe nach erfolgloser Intervention nicht in die Gruppe der OMT wechseln sollten, da sie nach nicht erfolgreicher PCI ein erhöhtes Risiko für das Erreichen der klinisch relevanter Sicherheitsendpunkte haben und so die Studienergebnisse verzerren könnten.

Diese Erkenntnis ist jedoch in Bezug auf die Therapieindikation wenig hilfreich, da der Erfolg einer CTO-PCI in der Regel präinterventionell nicht vorhergesagt werden kann. Zwar konnten Mehta et al. zeigen, dass der J-CTO-Score (Multicenter CTO Registry of Japan)<sup>41</sup> und angiographische Charakteristika wie die Länge der CTO-Läsion eine Möglichkeit zur Einschätzung des Erfolgs einer Intervention sein können, sie geben jedoch auch zu, dass

diese Erkenntnisse aufgrund der niedrigeren Zahl an Patienten in der Nachbeobachtung sowie der Fähigkeiten des Operators nur eingeschränkt übertragbar sind.<sup>108</sup>

Daher sind Studien, die OMT und CTO-PCI direkt miteinander vergleichen, relevant, um Informationen zu liefern, die die Therapieindikation evidenzbasiert unterstützen können. Jang et al. verglichen in ihrer retrospektiven nicht-randomisierten Beobachtungsstudie Patienten mit OMT und einer Revaskularisation ihrer CTO-Läsion.<sup>88</sup> Dabei konnten sie herausarbeiten, dass insbesondere Patienten mit einer guten koronaren Kollateralisierung (nach Rentrop:<sup>109</sup> Grad 3) von einer Revaskularisation in Form von CABG oder CTO-PCI profitieren würden.<sup>88</sup>

## **6.2 Zusammenhang zwischen Schlaganfallrate und CTO-PCI**

Die Autoren dieser Analyse konnten zeigen, dass eine CTO-PCI zu einer niedrigeren Auftretenswahrscheinlichkeit des Endpunktes Schlaganfall im Vergleich zu einer OMT führen kann. Um dieses Ergebnis auch ätiopathogenetisch erklären zu können, wird im Folgenden ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verbesserten linksventrikulären Funktion und einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls postuliert.

Aufgrund der Kollateralisierungen im Rahmen einer CTO hat eine Revaskularisation der Läsion auch Auswirkungen auf die anderen Koronararterien und damit auf die myokardiale Funktion. Beispielhaft zeigte sich in EXPLORE nach vier Monaten, dass Patienten mit einer CTO-Läsion in der LAD, die mit einer CTO-PCI therapiert wurde, in der Nachkontrolle eine signifikant bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion hatten.<sup>72</sup> Physiologisch lässt sich diese Beobachtung mit dem Steal-Phänomen erklären, das vor einer Revaskularisation stattfindet.<sup>110</sup> Dabei kommt es bei Belastung durch Vasodilatation zu einer Reduktion des Blutflusses über die Kollateralen, wodurch das Myokard, das auf die Versorgung durch die Kollateralen angewiesen ist, unterversorgt wird.<sup>110</sup> Dies sei unter anderem durch eine mikrovaskuläre Dysfunktion und damit erhöhtem mikrovaskulärem Widerstand zu erklären.<sup>110</sup>

Keulards et al. untersuchten die physiologischen Veränderungen des CTO-Gefäßes und des davon versorgten Myokards.<sup>111</sup> Sie konnten zeigen, dass nach erfolgreicher CTO-PCI der epikardiale Widerstand sowie die mikrovaskuläre Dysfunktion abnahmen. Beide Phänomene führen dazu, dass der koronare Blutfluss sowie die mikrozirkulatorische Funktion des Myokards, das von dem CTO-Gefäß versorgt wurde, verbessert werden.<sup>111</sup> Eine CTO-PCI führt nach diesen Studienergebnissen also durch eine Verbesserung der myokardialen Mikrozirkulation zu einer gesteigerten LVEF.

Mehrere Studien konnten unabhängig von dem zugrunde liegenden Mechanismus diese Beobachtung eines positiven Einflusses einer CTO-PCI auf die linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LVEF) untermauern. Bucciarelli-Ducci et al. haben bei 32 von 50 CTO-Patienten im MRT ein stressinduziertes Perfusionsdefizit mit myokardialer Viabilität detektieren können. Diese Patienten wurden einer CTO-PCI zugeführt. Nach drei Monaten

erfolgte eine erneute bildgebende Untersuchung mit der MRT, bei der sich eine verbesserte LVEF und ein komplettes oder annähernd komplettes Verschwinden des Perfusionsdefizits zeigte.<sup>112</sup>

Patienten mit einer reduzierten LVEF von weniger als 35% vor einer CTO-PCI profitierten laut Galassi et al. ebenfalls von einer CTO-PCI und zeigten nach der Intervention eine signifikant verbesserte LVEF.<sup>113</sup>

Patienten mit reduzierter LVEF können auch bei anderen Endpunkten von einer Revaskularisation profitieren. Ishida et al. verglichen Patienten mit mindestens einer CTO und einer LVEF <40% in den Gruppen OMT, CABG und PCI. Dabei zeigte sich, dass die Revaskularisation ein besseres Outcome hatte, insbesondere bei den Endpunkten MACE, Tod und kardial bedingter Tod.<sup>114</sup>

Auch Patienten mit erhaltener LVEF können von einer PCI profitieren. Sikora-Frac et al. untersuchten dabei Patienten mit einer stabilen KHK und einer LVEF über 50% drei Monate nach einer PCI und konnten dabei verbesserte echokardiografische Parameter hinsichtlich der LVEF sehen.<sup>115</sup> Hinsichtlich der Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse und Tod zeigen jedoch die Ergebnisse der ISCHEMIA-Studie keinen Vorteil einer invasiven Strategie gegenüber einer konservativen Therapie bei stabiler KHK mit Zeichen einer reversiblen moderaten oder schweren Ischämie.<sup>116</sup>

Mashayekhi et al. untersuchten mithilfe von magnetresonanztomographischer Bildgebung sechs Monate nach einer CTO-PCI die Veränderung der segmentalen Wandverdickung im Territorium der CTO. Dabei konnten sie insbesondere bei Patienten, die lediglich eine CTO und keine weiteren Koronarpathologie aufwiesen, einen positiven Effekt der Intervention auf die ventrikuläre Wandbewegung zeigen.<sup>66</sup>

Unsere Metaanalyse hat nun eine reduzierte Auftretenswahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls als Endpunkt nach einer CTO-PCI gezeigt. Diese Erkenntnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen bisheriger Studien, die das Erreichen von Endpunkten nach einer CTO-PCI mit OMT vergleichen. Wie bereits ausgeführt hat eine CTO-PCI einen positiven Einfluss auf die LVEF. Das ist insofern relevant, als dass eine linksventrikuläre Dysfunktion ein unabhängiger Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall ist.<sup>117</sup> Hays et al. konnten zeigen, dass bereits eine reduzierte LVEF von 41-50% mit einem erhöhten Risiko eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert ist.<sup>117</sup> Dieser Umstand könnten neben der alleinigen Analyse des Endpunktes Schlaganfall und nicht als Komponente eines zusammengesetzten Endpunktes eine Erklärung für die hier gezeigte niedrigere Rate von Schlaganfällen nach CTO-PCI im Vergleich zur OMT sein. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei dieser Argumentation lediglich um eine Hypothese handelt, die weiterer Forschung bedarf.

### 6.3 Stentmaterial

Bei der PCI gibt es verschiedene Möglichkeiten, eine Stenose zu erweitern. Bei einer Angioplastie wird ein Katheter bis zur Stenose vorgeschoben und dort ein Ballon aufgeblasen, der die Engstelle erweitert.<sup>118</sup> Da die Stenose bei dieser Methode nicht durch einen Stent offengehalten wird, ist die Rate an TVR nach einer reinen Ballonangioplastie erhöht.<sup>119</sup> Um die Rate an TVR zu reduzieren, wird nach Erweiterung der Engstelle ein Stent zum Offenhalten eingesetzt. Diese Stents können mit Medikamenten beschichtet (engl.: drug eluted stent = DES) sein, die eine überschießende Gewebeneubildung verhindern. Die eingesetzten Medikamente sind vor allem die Immunsuppressiva Paclitaxel, Sirolimus oder Everolimus. Dem gegenüber stehen Stents ohne Beschichtung (engl.: bare metal stents = BMS). Dabei haben sich in der Therapie koronarer Stenosen vor allem DES durchgesetzt.<sup>118</sup>

So verglichen De Felice et al. die Nutzung von BMS und DES bei CTO-Patienten und konnten zeigen, dass in der DES-Gruppe weniger Patienten den zusammengesetzten Endpunkt MACE, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und TLR erreichten. Die Reduktion ist vor allem auf eine geringere Rate an TLR zurückzuführen.<sup>120</sup> Dementsprechend sollten Patienten auch bei einer CTO-PCI eine Angioplastie mit DES erhalten, um so einerseits ein besseres Outcome zu haben und andererseits die bestmöglichen Bedingungen für einen Vergleich mit einer OMT im Rahmen von Studien zu schaffen. Die in diese Analyse eingeschlossenen Studien nutzten sowohl BMS<sup>103</sup> als auch DES.<sup>77</sup> Dies könnte die Vergleichbarkeit einschränken und zu weniger positiven Ergebnissen in Bezug auf eine CTO-PCI führen.

### 6.4 Strahlenexposition

Auch die Zeit der Durchleuchtung und damit die Belastung durch ionisierende Strahlung für die Patienten und das medizinische Personal sollte betrachtet werden, da sie möglicherweise als Entscheidungskriterium bei der Frage nach der Therapie einer CTO dienen kann. In den Studien, die in diese Metaanalyse eingeschlossen wurden, wurde die Strahlendosis während einer CTO-PCI jedoch nicht regelhaft publiziert. Dabei haben Stecker et al. bereits 2009 Grenzwerte für die Strahlenbelastung ermittelt, ab denen ein Follow-Up zur Erfassung eventueller Strahlenschäden erfolgen sollte.<sup>121</sup> Individuelle Faktoren, die das Risiko für Strahlenschäden erhöhen können, können jedoch zu einer niedrigeren Schwellendosis führen, sodass auch hier eine patientenzentrierte Betrachtung nötig ist.

Zwar ist die Strahlenbelastung in den letzten Jahren rückläufig,<sup>122</sup> dennoch ist sie bei einer CTO-PCI nach wie vor höher als bei einer Non-CTO-PCI.<sup>123</sup> Ab einer kumulativen Strahlendosis von mehr als 10 Gray muss mit Hautschäden, aber auch anderen Folgen wie bspw. Katarakt, Knochenmarksdysfunktion oder Infertilität gerechnet werden, welche in der Regel wenige Wochen nach der Intervention in Erscheinung treten können.<sup>124</sup> Dabei kann in Fällen komplexer CTO-Intervention die Strahlenbelastung bis zu 10 Gray erreichen.<sup>125</sup>

Prädiktoren für eine verlängerte Durchleuchtungszeit während einer CTO-PCI sind laut Michael et al. eine vorherige CABG-Operation, eine CTO-Läsion in der RCA, die Erfahrung des Operators und die Anwendung retrograder Techniken.<sup>126</sup>

Auch das medizinische Personal ist einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt. Grund dafür ist, dass ein Teil der Strahlung vom Patienten reflektiert wird und so das Personal treffen kann. Des Weiteren kann die Strahlung auch nachdem sie den Patienten passiert hat noch die Mitarbeitenden treffen.<sup>124</sup> Dementsprechend gibt es Empfehlungen zur Reduktion der Strahlenbelastung während einer Koronarangiografie. Diese sollten insbesondere bei Interventionen an CTO-Läsionen umgesetzt werden, um die Sicherheit für alle Beteiligten zu erhöhen.<sup>127</sup> So kann bspw. die Verwendung bestimmter Techniken während einer CTO-PCI die Belastung durch ionisierende Strahlung senken.<sup>123</sup> Eine regelhafte Erfassung der Strahlenbelastung und der Langzeitfolgen in zukünftigen Studien könnte also mehr Daten für eine bessere Vergleichbarkeit der Therapiestrategien einer CTO liefern. Anhand dieser Daten könnte dann eine individualisierte Therapieentscheidung getroffen und mithilfe bereits bestehender Maßnahmen zum Strahlenschutz eine sichere Therapie durchgeführt werden.

## **6.5 Lebensqualität**

Eine weiterer Indikator, der bei der Entscheidung zur CTO-Therapiestrategie eine Rolle spielen sollte, ist die Lebensqualität des Patienten. Bisher ist der klinische Hauptanwendungsbereich der CTO-PCI im Alltag die symptomatische Therapie bei refraktärer Angina pectoris.

Um die Symptomlast aus Sicht der Patienten quantifizieren und erfassen zu können, wurde 1995 von Spertus et al. das Seattle Angina Questionnaire (SAQ) entwickelt und publiziert.<sup>128</sup> In fünf Dimensionen wird der funktionelle Status und damit der Grad der Einschränkung der Patienten durch eine KHK erfasst: körperliche Einschränkung, Stabilität der Angina pectoris, Frequenz der Angina pectoris, Therapiezufriedenheit und die Wahrnehmung der Krankheit.<sup>128</sup> Auch wenn der SAQ einige Limitationen aufweist, bspw. werden Angina pectoris-Äquivalente oder Dyspnoe nicht erfasst,<sup>129</sup> gibt es explizite Vorteile.

So zeigten Shafiq et al., dass es ohne Nutzung solcher Instrumente Unterschiede bei der Erfassung von Angina pectoris durch ärztliches Personal und durch die Patienten im Behandlungsalltag gibt.<sup>130</sup> Dabei wurden die Symptome der Patienten durch ärztliches Personal tendenziell nicht gänzlich erfasst, sodass man davon ausgehen kann, dass die Patienten nicht adäquat therapiert wurden.<sup>130</sup> Systematische Tools wie der SAQ erlauben somit ein günstigeres Abbild der Symptomreduktion und stellen eine Vergleichbarkeit her.

Da in den Studien, die in diese Metaanalyse eingeschlossen wurden, die Lebensqualität der Patienten nicht regelhaft erfasst wurde, konnten die Autoren dieser Metaanalyse keine strukturierte Analyse dieses patientenzentrierten Endpunktes durchführen.

In ausgewählten Studien wurden Änderungen der Lebensqualität prinzipiell erfasst. So zeigte sich in EURO-CTO, dass Patienten nach einer CTO-PCI nach einem Jahr eine Verbesserung des SAQ im Bereich der Lebensqualität, Frequenz der Angina pectoris und teilweise auch gar keine Angina pectoris mehr berichteten.<sup>74</sup> Ähnliche Resultate berichteten die Autoren der COMET-CTO-Studie.<sup>75</sup> Borgia et al. zeigten, dass Patienten auch vier Jahre nach einer erfolgreichen CTO-PCI in mehreren Bereichen des SAQ eine Verbesserung berichteten.<sup>131</sup>

Um den Erfolg einer CTO-PCI zu messen, haben Safley et al. Patienten nach einer CTO-PCI mit denen nach einer nicht-CTO-PCI (v. a. bei instabiler Angina pectoris oder NSTEMI) verglichen und sechs Monate nach der Intervention die Auswirkungen auf die Lebensqualität erfasst. Es zeigte sich im SAQ sowohl nach einer CTO-PCI als auch nach einer nicht-CTO-PCI eine Verbesserung in allen Dimensionen.<sup>132</sup>

Wijesundera et al. verglichen in ihrer prospektiven Kohortenstudie Patienten mit OMT, nicht-CTO-PCI, CTO-PCI und CABG.<sup>133</sup> Sie konnten zeigen, dass nach einem Jahr die Revaskularisation mit CTO-PCI oder CABG im CTO-Territorium zu einer Verbesserung in allen Dimensionen des SAQ geführt hat. Bei Patienten, die eine nicht-CTO-PCI erhielten, beschränkten sich im Gegensatz zu Safley et al.<sup>132</sup> die Verbesserungen lediglich auf die Dimensionen Frequenz der Angina pectoris und die Krankheitswahrnehmung. CTO-Patienten, die eine OMT erhielten, hatten ein Jahr nach Beginn der Therapie keine Verbesserung in den Dimensionen des SAQ.<sup>133</sup>

In der IMPACTOR-CTO-Studie<sup>65</sup> nutzten die Autoren das Short Form Health Survey (SF-36). Das SF-36 erfasst die Gesundheit der Patienten in acht Bereichen, bspw. Einschränkungen der sozialen oder körperlichen Aktivität.<sup>134</sup> In den Bereichen der 6 Minuten-Gehstrecke und der Lebensqualität zeigten sich auch hier signifikante Verbesserungen nach einer CTO-PCI im Vergleich zu einer OMT.<sup>65</sup> Diese Verbesserung der Lebensqualität konnte dabei nachgewiesen werden, auch wenn sich die Rate von MACE nicht verbesserte.<sup>65,72</sup>

Dies bleiben jedoch ausschnittsweise Betrachtungen.

Die oben zitierten Studien sowie auch Metaanalysen wie die von Kucukseymen et al.<sup>135</sup> beschreiben signifikante Verbesserungen der Lebensqualität nach einer Revaskularisation einer CTO-Läsion mit einer CTO-PCI. Auch deswegen müssen Änderungen der Lebensqualität als Endpunkt in zukünftigen Studien eine Rolle spielen und bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Vor dem Hintergrund der zurzeit noch fehlenden Langzeitdaten zum Vergleich zwischen CTO-PCI und OMT, könnten die Auswirkungen dieser Therapieentscheidung auf die Lebensqualität ein Faktor bei der Therapieindikation sein.



## 6.6 Patientenselektion

Da die CTO-PCI eine komplexe Intervention mit einer höheren Komplikationsrate als eine nicht-CTO-PCI ist,<sup>23</sup> ist es umso wichtiger, eine gründliche Patientenselektion durchzuführen. Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt, die Indikation zur PCI bei CTO-Patienten nach den gleichen Kriterien zu stellen wie bei Patienten mit nicht-CTO-Läsionen.<sup>93</sup> Der Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass laut der Leitlinie beide Patientengruppen ähnliche klinische Vorteile hätten.<sup>93</sup> Prognostisch günstig seien dabei eine Stenose des Hauptstammes, der LAD, Mehrgefäßerkrankungen oder eine Ischämie des linken Ventrikels, die mehr als 10% des Myokards einnimmt.

Zur Quantifizierung dieser Faktoren empfehlen Neumann et al. in der Leitlinie vor allem nicht-invasive Diagnostik und bei Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion zusätzlich eine Viabilitätstestung.<sup>93</sup>

Auch wenn die Befunde präinterventioneller Testung teilweise untersucherabhängig sein können, kann eine gründliche Patientenselektion eine individualisierte Therapie ermöglichen und damit das Outcome gegebenenfalls verbessern.

Aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage ist die Indikationsstellung nach wie vor herausfordernd. So konnte diese Metaanalyse zwar eine Reduktion bestimmter Endpunkte aufzeigen, vor dem Hintergrund anderer Studienergebnisse, die von dieser Metaanalyse bereits kritisch diskutiert wurden, stellt sich die Frage, welche Patienten am ehesten von einer CTO-PCI profitieren könnten.

Zhao et al. untersuchten in einer prospektiven Studie Patienten, die eine elektive CTO-PCI erhielten und teilten sie in zwei Subgruppen ein: In einer Gruppe hatten die Patienten zusätzlich die Diagnose Diabetes mellitus, wobei eine differenzierte Klassifikation bspw. in Insulin-abhängig oder nicht-Insulin-abhängig in der Studie ausbleibt. Die andere Gruppe hatte keinen Diabetes mellitus. Ein Jahr nach CTO-PCI zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen hinsichtlich der Endpunkte MACE, Mortalität jeglicher Ursache und der Lebensqualität. Die genaue Betrachtung beider Subgruppen zeigt, dass die Gruppe der Diabetiker häufiger eine arterielle Hypertonie, einen Schlaganfall, Mehrgefäßerkrankungen, bereits eine PCI und einen höheren J-CTO-Score hatte. Damit zeigt sich nicht nur eine Nichtunterlegenheit dieser insgesamt multimorbiden Subgruppe gegenüber der Gruppe ohne Diabetes mellitus. Man kann ferner spekulieren, dass multimorbide Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko prinzipiell auch von einer CTO-PCI profitieren können.<sup>136</sup> Khariton et al.<sup>137</sup> analysierten Patienten aus dem OPEN-CTO Registry<sup>138</sup> in Bezug auf die Änderung der Lebensqualität vor und nach einer CTO-PCI. Sie unterteilten die Patienten hinsichtlich ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion dabei in drei Subgruppen: LVEF  $\geq 50\%$ , LVEF 30-49% und LVEF  $< 30\%$ . Ein Jahr nach der Intervention zeigte sich, dass es in allen

Gruppen zu einer Verbesserung der Lebensqualität kam, die zwar bei niedrigerer LVEF geringer ausfiel, dennoch bei symptomatischen Patienten signifikant war.<sup>137</sup>

Beide Studien<sup>136,137</sup> weisen also darauf hin, dass auch Patienten mit mehr kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits eingeschränkter LVEF von einer CTO-PCI symptomatisch profitieren können.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die genannten Studien nur die Auswirkungen auf die Lebensqualität untersucht haben und somit lediglich den bereits bekannten symptomatischen Vorteil der CTO-PCI gegenüber der OMT verdeutlicht haben.

In einer Konsensusstellungnahme wiesen Galassi et al. 2024 erneut auf die fehlenden Daten bezüglich der Prognoseverbesserung durch eine CTO-PCI hin und empfehlen eine Rekanalisation einer CTO zunächst nur bei therapierefraktärer Angina pectoris oder Dyspnoe.<sup>139</sup>

Letztlich sollte, auch vor dem Hintergrund verschiedenster erschwerender Faktoren wie die Komplexität der CTO-Läsion, chirurgische und Blutungsrisiken die Evaluation und Indikationsstellung laut der Stellungnahme am besten gemeinsam im Heart Team getroffen werden.<sup>139</sup>

Die aktuell durchgeführte Untersuchung untermauert jedoch die Bemühungen, Evidenz zur CTO-PCI zu schaffen und gibt erste Hinweise auf Vorteile bei harten klinischen Endpunkten. Auch andere Studien konnten bereits einen Vorteil der CTO-PCI bzgl. sogenannter harter Endpunkte wie Schlaganfall und TVR/TLR im Vergleich zur OMT zeigen. Daher muss man kritisch hinterfragen, inwiefern in der Zukunft RCTs ohne die Möglichkeit eines Therapiewechsels von OMT zu CTO-PCI nach Randomisierung ethisch vertretbar sein werden.

## **6.7 Ausblick**

Zurzeit laufen zwei neue randomisierte Studien, die OMT und CTO-PCI als Therapieoptionen in größeren Patientengruppen miteinander vergleichen. NOBLE CTO (NCT03392415) wird 2000 Patienten einschließen und soll im Juli 2030 beendet werden. Der primäre Endpunkt der Studie ist Tod nach  $\geq 6$  Monaten.

ISCHEMIA CTO (NCT03563417)<sup>140</sup> plant den Einschluss von 1560 Patienten, um nach fünf Jahren Unterschiede beim Endpunkt MACCE zwischen OMT und CTO-PCI zu erfassen. Das Ende der Studie ist für den November 2032 geplant.

Die Ergebnisse dieser Studien könnten weitere Erkenntnisse bezüglich therapeutischer Entscheidungen bei der CTO liefern – die Stärke dieser Studien ist die jeweils hohe Patientenzahl.

## 6.8 Limitationen und Stärken

Da es sich hierbei um eine Metaanalyse handelt, sind die generierten Daten abhängig von denen der zugrunde liegenden Studien. Um dennoch wertvolle Erkenntnisse liefern zu können, wurden Störfaktoren (Bias) und die Heterogenität zwischen den einzelnen Studien adressiert. Die Intervention variierte je nach Studie und schränkt so die Möglichkeit der Verallgemeinerung der Ergebnisse ein. Die Mehrheit der Patienten wurde in Zentren mit dezidierter Expertise im Bereich der CTO-PCI therapiert. Auch die Daten der meisten Studien stammen von einzelnen Zentren.

Ein substanzieller Faktor für mögliches Confounding bei den NRSI ist zudem die Therapieentscheidung und schließlich variierte je nach Studie die Indikationsstellung zur Behandlungsstrategie. Ein Überlebensvorteil der PCI könnte beispielsweise auf einer Positivselektion von Patienten mit weniger Komorbiditäten und ohne prognoselimitierender Grunderkrankung, anstatt auf der Revaskularisationsmaßnahme selbst zu beruhen.

In DECISION könnte das Design der einfachen Verblindung zu einem Wechsel der Therapiestrategie beigetragen haben – insgesamt trat ein Crossover bei einem Fünftel der Patienten auf. Die Adhärenz der Patienten zur zugeteilten Therapie ist hier die Problemstellung, die in der klinischen Realität kaum zu überwinden ist.

Im Falle einer Notwendigkeit einer wiederholten Revaskularisation der CTO-Läsion bzw. des -Gefäßes herrschte vor allem in den OMT-Gruppen eine Unsicherheit bezüglich der Therapieindikation. Dies stellt eine weitere Limitation dar.

Die unterschiedlichen Perioden der Nachbeobachtung machen es schwierig, allgemeingültige Aussagen über das Überleben in den beiden Studiengruppen zu treffen und in die Realität zu übertragen. Sowohl medikamentöse Behandlungsstrategien als auch interventionelle Verfahren sind in der Zeit stetig weiterentwickelt worden.

Um diese Quellen des Bias bei Patientenselektion, Datenerfassung und Performance zu adjustieren, wurden sowohl Subgruppen- als auch Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Die Autoren dieser Metaanalyse hatten keinen Zugang zu individuellen Patientendaten, dementsprechend konnten nur Daten auf Studienlevel ausgewertet werden. Eine Auswertung individueller Patientendaten hätte eine genauere Analyse des Therapieeffektes zwischen CTO-PCI und OMT erlaubt.

Folgende Faktoren hätten so präziser erfasst werden können:

- Kollateralisierung versus insuffiziente Kollateralisierung im CTO-Territorium
- Kalzifikation versus keine Kalzifikation
- Therapieregime

- Stenttyp
- Intravaskuläre Bildgebung
- Antegrader versus retrograder Zugang
- Drahtpassagetechnik
- Erfolgreiche versus erfolglose CTO-PCI

Prozedurale Komplikationen wurden nicht konsistent berichtet und konnten so in diesem Review nicht analysiert werden. Zudem wurde der periprozedurale Myokardinfarkt vom Typ 4a nicht berücksichtigt.<sup>6</sup> Dadurch könnte das Outcome der CTO-PCI-Gruppe so besser erscheinen als das der OMT-Gruppe. Andererseits besteht dieses Risiko per definitionem bei Protokolladhärenz nur in der PCI-Gruppe, dieser Nachteil hätte das Behandlungsergebnis somit fälschlicherweise Zugunsten der OMT-Gruppe ausfallen lassen können.

Zwei Patientenkohorten zeigten eine unklare Überlappung,<sup>84,89</sup> die sich auch durch eine genaue Betrachtung der Manuskripte und deren Anhänge nicht klären ließ. In der Analyse des primären Endpunktes wurde dann nur eine Studie<sup>89</sup> berücksichtigt, um ein Duplikat zu vermeiden.

Die große Stärke dieser Metaanalyse ist die systemische Beschreibung und die Diskussion möglicher Verzerrungen, die Demonstration von Schwächen und Lücken der Evidenz und die adjustierte Analyse aktuell verfügbarer Langzeitdaten.

## 6.9 Schlussfolgerung

In dieser Metaanalyse zeigt sich, dass die CTO-PCI im Vergleich zur OMT den konstruierten, kombinierten Endpunkt bestehend aus kardialer Mortalität, Myokardinfarkt und TVR/TLR reduziert. Die Reduktion des primären Endpunktes war in der Subgruppen-, Sensitivitäts- und ITT-Analyse reproduzierbar.

Dieser Vorteil war hier insbesondere durch geringere TVR- bzw. TLR-Raten geprägt. Kardial bedingte Mortalität, Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall waren in der Gruppe der CTO-PCI jedoch auch seltener. Diese Beobachtungen lassen sich vor allem auf den Effekt gepoolter Daten aus Beobachtungsstudien zurückführen.

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse haben vordringlich einen Hypothesen-generierenden Charakter. Zukünftige RCTs mit adäquater Teststärke sollten die Frage nach der optimalen Therapiestrategie der CTO weiter aufgreifen. Standardisierte Endpunktdefinitionen sollten gewählt werden, um die direkte Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Standring S. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed; 2021: 1074-84.
2. Standring S. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed; 2021: 1092-4.
3. Standring S. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed; 2021: 1089-92.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; **41**(3): 407-77.
5. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; **44**(38): 3720-826.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018; **138**(20).
7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; **42**(14): 1289-367.
8. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5): 650-5.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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). *Eur Heart J* 2018; **39**(2): 119-77.
10. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; **116**(4): 253-62.
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2009; **361**(11): 1045-57.
12. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; **32**(23): 2922-32.
13. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; **2**(8607): 349-60.
14. Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; **8**(1 Pt B): 166-74.
15. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; **28**(13): 1566-73.
16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; **358**(9281): 527-33.
17. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; **40**(2): 87-165.
18. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). . Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Version 6.0, 2022.
19. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 2005; **112**(15): 2364-72.
20. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**(11): 991-7.

21. Azzalini L, Jolicoeur EM, Pighi M, et al. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol* 2016; **118**(8): 1128-35.
22. van Veelen A, Claessen BEPM, Houterman S, et al. Incidence and outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in the Netherlands: data from a nationwide registry. *Neth Heart J* 2021; **29**(1): 4-13.
23. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; **8**(2): 245-53.
24. Paradies V, Waldeyer C, Laforgia PL, Clemmensen P, Smits PC. Completeness of revascularisation in acute coronary syndrome patients with multivessel disease. *EuroIntervention* 2021; **17**(3): 193-201.
25. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *European Heart Journal* 2012; **33**(6): 768-75.
26. Gok M, Kurtul A, Taylan G, et al. Impact of chronic total occlusion in a non-infarct-related coronary artery on contrast-associated nephropathy in acute ST-elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2023; **78**(1): 118-23.
27. An X, Yang J, Dou K, Yang Y. The 11-Year Prognostic Impact of Chronic Total Occlusion in the Noninfarct-Related Coronary Artery on Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Interventional Cardiology* 2021; **2021**: 1-8.
28. Hoebers LP, Vis MM, Claessen BE, et al. The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure* 2013; **15**(4): 425-32.
29. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; **145**(3).
30. Wiemer M, Schäufele T, Schmitz T, et al. Herzkatheter: Diagnostik und Intervention über die Arteria radialis. *Der Kardiologe* 2018; **12**(4): 268-76.
31. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995; **129**(1): 146-72.
32. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; **1**(8058): 263.
33. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica* 1953; **39**(5): 368-76.
34. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, et al. [Manual of the working on interventional cardiology (AGIK) of the German Cardiac Society (DGK): Part 1: Performance of diagnostic cardiac catheterization]. (1864-9718 (Print)).
35. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Büttner H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; **6**(1): 10-9.
36. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, et al. High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2018; **11**(10).
37. Allali A, Richardt G, Toelg R, et al. High-speed rotational atherectomy versus modified balloons for plaque preparation of severely calcified coronary lesions: two-year outcomes of the randomised PREPARE-CALC trial. *EuroIntervention* 2023; **18**(16): e1365-e7.
38. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009; **5**(1): 50-6.
39. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; **45**(36): 3415-537.
40. Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2019; **140**(5): 420-33.

41. Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. 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 Cardiovasc Interv* 2011; **4**(2): 213-21.
42. Ybarra LF, Rinfret S, Brilakis ES, et al. Definitions and Clinical Trial Design Principles for Coronary Artery Chronic Total Occlusion Therapies: CTO-ARC Consensus Recommendations. *Circulation* 2021; **143**(5): 479-500.
43. Kandzari DE, Grantham JA, Karpaliotis D, et al. Safety and efficacy of dedicated guidewire and microcatheter technology for chronic total coronary occlusion revascularization: principal results of the Asahi Intecc Chronic Total Occlusion Study. *Coron Artery Dis* 2018; **29**(8): 618-23.
44. Karpaliotis D, Michael TT, Brilakis ES, et al. Retrograde coronary chronic total occlusion revascularization: procedural and in-hospital outcomes from a multicenter registry in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; **5**(12): 1273-9.
45. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**(3): 308-21.
46. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **60**(15): 1438-54.
47. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; **11**(2): R31.
48. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **69**(6): 679-91.
49. Lindsey JB, Kennedy KF, Stolker JM, et al. Prognostic implications of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention: results from the Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; **4**(5): 474-80.
50. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, von Birgelen C, et al. Impact of Periprocedural Myocardial Biomarker Elevation on Mortality Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; **12**(19): 1954-62.
51. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *The American Journal of Cardiology* 2003; **92**(8): 930-5.
52. Kinnaird T, Anderson R, Ossei-Gerning N, et al. Vascular Access Site and Outcomes Among 26,807 Chronic Total Coronary Occlusion Angioplasty Cases From the British Cardiovascular Interventions Society National Database. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; **10**(7): 635-44.
53. Demir OM, Lombardo F, Poletti E, et al. Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion Versus Non-Occlusive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018; **122**(11): 1837-42.
54. Kinnaird T, Anderson R, Ossei-Gerning N, et al. Legacy Effect of Coronary Perforation Complicating Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusive Disease. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2017; **10**(5): e004642.
55. Bachar BJ MB. Coronary Artery Bypass Graft. *StatPearls* 2022.
56. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021: n71.
57. Spitzer E, McFadden E, Vranckx P, et al. Critical Appraisal of Contemporary Clinical Endpoint Definitions in Coronary Intervention Trials: A Guidance Document. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; **12**(9): 805-19.
58. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation* 2021; **143**(8): 790-804.

59. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; l4898.
60. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; i4919.
61. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4 ed; 2023.
62. Rha S-W, Choi BG, Baek MJ, et al. Five-Year Outcomes of Successful Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents versus Medical Therapy for Chronic Total Occlusions. *Yonsei Medical Journal* 2018; **59**(5): 602.
63. Ladwiniec A, Cunnington MS, Rossington J, et al. Collateral Donor Artery Physiology and the Influence of a Chronic Total Occlusion on Fractional Flow Reserve. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2015; **8**(4): e002219-e.
64. Lee S-W, Lee PH, Ahn J-M, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. *Circulation* 2019; **139**(14): 1674-83.
65. Obedinskiy AA, Kretov EI, Boukhris M, et al. The IMPACTOR-CTO Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**(13): 1309-11.
66. Mashayekhi K, Nührenberg TG, Toma A, et al. A Randomized Trial to Assess Regional Left Ventricular Function After Stent Implantation in Chronic Total Occlusion: The REVASC Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**(19): 1982-91.
67. Qin Q, Chen L, Ge L, Qian J, Ma J, Ge J. A comparison of long-term clinical outcomes between percutaneous coronary intervention (PCI) and medical therapy in patients with chronic total occlusion in noninfarct-related artery after PCI of acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 2022; **45**(1): 136-44.
68. Álvarez-Contreras L, Flores-Umanzor E, Cepas-Guillen P, et al. Clinical Impact of Medical Therapy Versus Revascularization in Patients With Chronic Coronary Total Occlusions. *J Invasive Cardiol* 2021; **33**(1): E2-e8.
69. Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *European Heart Journal* 2015; **36**(45): 3189-98.
70. Juricic SA, Stojkovic SM, Galassi AR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic total coronary artery occlusion previously randomized to treatment with optimal drug therapy or percutaneous revascularization of chronic total occlusion (COMET-CTO). *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2023; **9**.
71. Werner GS, Hildick-Smith D, Martin Yuste V, et al. Three-year outcomes of A Randomized Multicentre Trial Comparing Revascularization and Optimal Medical Therapy for Chronic Total Coronary Occlusions (EuroCTO). *EuroIntervention* 2023; **19**(7): 571-9.
72. Henriques JPS, Hoebbers LP, Råmunddal T, et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; **68**(15): 1622-32.
73. Van Dongen IM, Elias J, García-García HM, et al. Value of the SYNTAX Score in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients With a Concomitant Chronic Total Coronary Occlusion(from the EXPLORE Trial). *The American Journal of Cardiology* 2019; **123**(7): 1035-43.
74. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *European Heart Journal* 2018; **39**(26): 2484-93.
75. Juricic SA, Tesic MB, Galassi AR, et al. Randomized Controlled Comparison of Optimal Medical Therapy with Percutaneous Recanalization of Chronic Total Occlusion (COMET-CTO). *International Heart Journal* 2021; **62**(1): 16-22.
76. Budrys P, Bajoras V, Rees M, et al. Treatment of chronic total occlusion with percutaneous coronary intervention is associated with improved survival as compared to medical treatment alone: insights from a single-centre registry. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2021; **22**(4): 1629.
77. Choi SY, Choi BG, Rha SW, et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy for Chronic Total Coronary Occlusion With Well-Developed Collaterals. *Journal of the American Heart Association* 2017; **6**(9).



78. Choi JY, Rha S-W, Choi BG, et al. Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion in Single Coronary Arteries. *Texas Heart Institute Journal* 2021; **48**(2).
79. Choo EH, Koh Y-S, Seo SM, et al. Comparison of successful percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion. *Journal of Cardiology* 2019; **73**(2): 156-62.
80. Gong X, Zhou L, Ding X, Chen H, Li H. The impact of successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention on long-term clinical outcomes in real world. *BMC Cardiovascular Disorders* 2021; **21**(1).
81. Guo L, Meng S, Lv H, et al. Long-Term Outcomes of Successful Recanalization Compared With Optimal Medical Therapy for Coronary Chronic Total Occlusions in Patients With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; **8**.
82. Guo L, Zhong L, Chen K, Wu J, Huang RC. Long-term clinical outcomes of optimal medical therapy vs. successful percutaneous coronary intervention for patients with coronary chronic total occlusions. *Hellenic J Cardiol* 2018; **59**(5): 281-7.
83. Li Z, Zhou Z, Guo L, et al. Effect of complete percutaneous revascularization on improving long-term outcomes of patients with chronic total occlusion and multi-vessel disease. *Chin Med J (Engl)* 2023; **136**(8): 959-66.
84. Kook H, Yang JH, Cho JY, et al. Differential clinical impact of chronic total occlusion revascularization based on left ventricular systolic function. *Clinical Research in Cardiology* 2021; **110**(2): 237-48.
85. Ladwiniec A, Allgar V, Thackray S, Alamgir F, Hoyer A. Medical therapy, percutaneous coronary intervention and prognosis in patients with chronic total occlusions. *Heart* 2015; **101**(23): 1907-14.
86. Ahn JH, Yang JH, Song YB, et al. Impact of Chronic Total Coronary Occlusion Location on Long-term Survival After Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019; **72**(9): 717-23.
87. Hwang JW, Yang JH, Choi SH, et al. Optimal medical therapy may be a better initial strategy in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery. *Int J Cardiol* 2016; **210**: 56-62.
88. Jang WJ, Yang JH, Choi SH, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; **8**(2): 271-9.
89. Park TK, Lee SH, Choi KH, et al. Late Survival Benefit of Percutaneous Coronary Intervention Compared With Medical Therapy in Patients With Coronary Chronic Total Occlusion: A 10-Year Follow-Up Study. *Journal of the American Heart Association* 2021; **10**(6).
90. Yang JH, Kim BS, Jang WJ, et al. Optimal Medical Therapy vs. Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Coronary Chronic Total Occlusion - A Propensity-Matched Analysis -. *Circulation Journal* 2016; **80**(1): 211-7.
91. Wu X, Cai J, Zhang Q, Huang H. Assessing the Clinical Influence of Chronic Total Occlusions (CTOs) Revascularization and the Impact of Vascularization Completeness on Patients with Left Ventricular (LV) Systolic Dysfunction. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2022; **2022**: 1-11.
92. Yan Y, Yuan F, Liu H, et al. Percutaneous Coronary Intervention Offers Survival Benefit to Stable Patients With One Single Chronic Total Occlusion and Diabetes: A Propensity Score-Matched Analysis. *Angiology* 2020; **71**(2): 150-9.
93. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019; **40**(2): 87-165.
94. Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Patients Undergoing Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol* 2022; **34**(11): E763-E75.
95. Abo-Aly M, Misumida N, Backer N, et al. Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent Versus Optimal Medical Therapy for Chronic Total Occlusion: Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2019; **70**(10): 908-15.
96. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Piazza F, et al. Optimal medical therapy vs. coronary revascularization for patients presenting with chronic total occlusion: A meta-analysis of

randomized controlled trials and propensity score adjusted studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; **93**(6): E320-e5.

97. Bosco E, Hsueh L, Mcconeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 2021; **21**(1).

98. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2003; **289**(19): 2554.

99. Rauch G, Kieser M, Binder H, Bayes-Genis A, Jahn-Eimermacher A. Time-to-first-event versus recurrent-event analysis: points to consider for selecting a meaningful analysis strategy in clinical trials with composite endpoints. *Clinical Research in Cardiology* 2018; **107**(5): 437-43.

100. Garcia-Garcia HM, Mcfadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation* 2018; **137**(24): 2635-50.

101. Ma Y, Li D, Li J, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for patients with chronic total occlusion: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis* 2018; **10**(5): 2960-7.

102. Ulvenstam A, Graipe A, Irewall A-L, Söderström L, Mooe T. Incidence and predictors of cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in a population-based cohort study. *Scientific Reports* 2023; **13**(1).

103. Arslan U, Balcioglu AS, Timurkaynak T, & Ccedil;Engel A. <b>The Clinical Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Chronic Total Coronary Occlusion</b>. *International Heart Journal* 2006; **47**(6): 811-9.

104. Choi IJ, Koh YS, Lim S, et al. Impact of Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion in Non-Infarct-Related Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (from the COREA-AMI Registry). *Am J Cardiol* 2016; **117**(7): 1039-46.

105. Megaly M, Buda K, Mashayekhi K, et al. Comparative Analysis of Patient Characteristics in Chronic Total Occlusion Revascularization Studies: Trials vs Real-World Registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; **15**(14): 1441-9.

106. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 1999; **319**(7205): 312-5.

107. Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; **4**(9): 952-61.

108. Mehta AB, Mehta N, Chhabria R, et al. Predictors of success in percutaneous Coronary intervention for chronic total occlusion. *Indian Heart J* 2018; **70 Suppl 3**(Suppl 3): S269-S74.

109. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**(3): 587-92.

110. Werner GS, Fritzenwanger M, Prochnau D, et al. Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions donor artery, collateral, and microvascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**(1): 51-8.

111. Keulards DCJ, Karamasis GV, Alsanjari O, et al. Recovery of Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance After Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: An Exploratory Study. *Journal of the American Heart Association* 2020; **9**(9).

112. Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C, et al. CMR Guidance for Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; **9**(5): 547-56.

113. Galassi AR, Boukhris M, Toma A, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions in Patients With Low Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; **10**(21): 2158-70.

114. Ishida K, Martin-Yuste V, Prat S, Cardona M, Ferreira I, Sabaté M. Prognosis of Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction and Chronic Total Occlusion According to Treatment Applied. *Cardiovasc Revasc Med* 2021; **27**: 22-7.

115. Sikora-Frac M, Zaborska B, Maciejewski P, Budaj A, Bednarz B. Improvement of left ventricular function after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary

artery disease and preserved ejection fraction: Impact of diabetes mellitus. *Cardiology Journal* 2021; **28**(6): 923-31.

116. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(15): 1395-407.

117. Hays AG, Sacco RL, Rundek T, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population. *Stroke* 2006; **37**(7): 1715-9.

118. Abubakar M, Javed I, Rasool HF, et al. Advancements in Percutaneous Coronary Intervention Techniques: A Comprehensive Literature Review of Mixed Studies and Practice Guidelines. *Cureus* 2023.

119. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, et al. Primary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1999; **100**(3): 236-42.

120. De Felice F, Fiorilli R, Parma A, et al. 3-year clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**(12): 1260-5.

121. Stecker MS, Balter S, Towbin RB, et al. Guidelines for Patient Radiation Dose Management. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2009; **20**(7): S263-S73.

122. Januszek RA, Bryniarski L, Siudak Z, et al. Predictors and trends of contrast use and radiation exposure in a large cohort of patients treated with percutaneous coronary interventions: Chronic total occlusion analysis based on a national registry. *Cardiology Journal* 2021.

123. N. Pavlidis A, A. Jones D, Sirker A, Mathur A, J. Smith E. Reducing radiation in chronic total occlusion percutaneous coronary interventions. *Current Cardiology Reviews* 2016; **12**(1): 12-7.

124. Tran P, Phan H, Shah S, Latif F, Nguyen T. Radiation Safety During Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion. *Current Cardiology Reviews* 2015; **11**(4): 314-6.

125. Teramoto T, Tsuchikane E, Matsuo H, et al. Initial success rate of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in a native coronary artery is decreased in patients who underwent previous coronary artery bypass graft surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; **7**(1): 39-46.

126. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, et al. Temporal trends of fluoroscopy time and contrast utilization in coronary chronic total occlusion revascularization: Insights from a multicenter united states registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015; **85**(3): 393-9.

127. Ison GR, Allahwala U, Weaver JC. Radiation Management in Coronary Angiography: Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion at the Frontier. *Heart Lung Circ* 2019; **28**(10): 1501-9.

128. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**(2): 333-41.

129. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. *JAMA Cardiol* 2021; **6**(5): 593-9.

130. Shafiq A, Arnold SV, Gosch K, et al. Patient and physician discordance in reporting symptoms of angina among stable coronary artery disease patients: Insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *American Heart Journal* 2016; **175**: 94-100.

131. Borgia F, Viceconte N, Ali O, et al. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol* 2012; **161**(1): 31-8.

132. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014; **84**(4): 629-34.

133. Wijeyesundera HC, Norris C, Fefer P, et al. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention* 2014; **9**(10): 1165-72.

134. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; **30**(6): 473-83.

135. Kucukseymen S, Iannaccone M, Grantham JA, et al. Association of Successful Percutaneous Revascularization of Chronic Total Occlusions With Quality of Life. *JAMA Network Open* 2023; **6**(7): e2324522.
136. Zhao S, Chen Y, Wang Q, et al. Benefits of successful percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion patients with diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2022; **21**(1).
137. Khariton Y, Airhart S, Salisbury AC, et al. Health Status Benefits of Successful Chronic Total Occlusion Revascularization Across the Spectrum of Left Ventricular Function. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018; **11**(22): 2276-83.
138. Sapontis J, Marso SP, Cohen DJ, et al. The Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency IN Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures registry: rationale and design. *Coron Artery Dis* 2017; **28**(2): 110-9.
139. Galassi AR, Vadalà G, Werner GS, et al. Evaluation and management of patients with coronary chronic total occlusions considered for revascularisation. A clinical consensus statement of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC, the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the ESC, and the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. *EuroIntervention* 2024; **20**(3): e174-e84.
140. Råmunddal T, Holck EN, Karim S, et al. International randomized trial on the effect of revascularization or optimal medical therapy of chronic total coronary occlusions with myocardial ischemia - ISCHEMIA-CTO trial - rationale and design. *Am Heart J* 2023; **257**: 41-50.
141. Macherey-Meyer S, Salem K, Heyne S, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Optimal Medical Therapy in Patients with Chronic Total Occlusion: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2024; **13**(10): 2919.

## 8. Anhang

### Suchstrategie

Medline via Pubmed

**(<chronic total occlusion> OR <CTO> OR <chronic coronary occlusion>) AND (<percutaneous coronary intervention> OR <PCI>) AND (<optimal medical treatment> OR <conservative treatment>)**

((("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("total"[All Fields] OR "totaled"[All Fields] OR "totaling"[All Fields] OR "totalled"[All Fields] OR "totalling"[All Fields] OR "totals"[All Fields]) AND ("dental occlusion"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "dental occlusion"[All Fields] OR "occlusion"[All Fields] OR "occluded"[All Fields] OR "occlusions"[All Fields] OR "occlusive"[All Fields] OR "occlusives"[All Fields])) OR ("gms curr top otorhinolaryngol head neck surg"[Journal] OR "cells tissues organs"[Journal] OR "cardiovasc thorac open"[Journal] OR "cto"[All Fields]) OR (("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("coronary occlusion"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "coronary occlusion"[All Fields]))) AND ("percutaneous coronary intervention"[MeSH Terms] OR ("percutaneous"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "intervention"[All Fields]) OR "percutaneous coronary intervention"[All Fields] OR "PCI"[All Fields]) AND (((("optimal"[All Fields] OR "optimality"[All Fields] OR "optimally"[All Fields] OR "optimization"[All Fields] OR "optimizations"[All Fields] OR "optimize"[All Fields] OR "optimized"[All Fields] OR "optimizer"[All Fields] OR "optimizers"[All Fields] OR "optimizes"[All Fields] OR "optimizing"[All Fields]) AND ("medic"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "medicalization"[MeSH Terms] OR "medicalization"[All Fields] OR "medicalizations"[All Fields] OR "medicalize"[All Fields] OR "medicalized"[All Fields] OR "medicalizes"[All Fields] OR "medicalizing"[All Fields] OR "medically"[All Fields] OR "medicals"[All Fields] OR "medicated"[All Fields] OR "medication s"[All Fields] OR "medics"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields] OR "medications"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) OR ("conservative treatment"[MeSH Terms] OR ("conservative"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "conservative treatment"[All Fields]))

## **Translations**

**chronic:** "chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]

**total:** "total"[All Fields] OR "totaled"[All Fields] OR "totaling"[All Fields] OR "totalled"[All Fields] OR "totalling"[All Fields] OR "totals"[All Fields]

**occlusion:** "dental occlusion"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "dental occlusion"[All Fields] OR "occlusion"[All Fields] OR "occluded"[All Fields] OR "occlusions"[All Fields] OR "occlusive"[All Fields] OR "occlusives"[All Fields]

**CTO:** "GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg"[Journal: \_\_jid101275966] OR "Cells Tissues Organs"[Journal: \_\_jid100883360] OR "Cardiovasc Thorac Open"[Journal: \_\_jid101735643] OR "cto"[All Fields]

**chronic:** "chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]

**coronary occlusion:** "coronary occlusion"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "coronary occlusion"[All Fields]

**percutaneous coronary intervention:** "percutaneous coronary intervention"[MeSH Terms] OR ("percutaneous"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "intervention"[All Fields]) OR "percutaneous coronary intervention"[All Fields]

**optimal:** "optimal"[All Fields] OR "optimality"[All Fields] OR "optimally"[All Fields] OR "optimization"[All Fields] OR "optimizations"[All Fields] OR "optimize"[All Fields] OR "optimized"[All Fields] OR "optimizer"[All Fields] OR "optimizers"[All Fields] OR "optimizes"[All Fields] OR "optimizing"[All Fields]

**medical:** "medic"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "medicalization"[MeSH Terms] OR "medicalization"[All Fields] OR "medicalizations"[All Fields] OR "medicalize"[All Fields] OR "medicalized"[All Fields] OR "medicalizes"[All Fields] OR "medicalizing"[All Fields] OR "medically"[All Fields] OR "medicals"[All Fields] OR "medicated"[All Fields] OR "medication's"[All Fields] OR "medics"[All Fields] OR "pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields] OR "medications"[All Fields]

**treatment:** "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment's"[All Fields]

**conservative treatment:** "conservative treatment"[MeSH Terms] OR ("conservative"[All Fields] AND "treatment"[All Fields]) OR "conservative treatment"[All Fields]

*Web of Science*

(<chronic total occlusion> OR <CTO> OR <chronic coronary occlusion>) AND (<percutaneous coronary intervention> OR <PCI>) AND (<optimal medical treatment> OR <conservative treatment>)

*Cochrane Library*

(<chronic total occlusion> OR <CTO> OR <chronic coronary occlusion>) AND (<percutaneous coronary intervention> OR <PCI>) AND (<optimal medical treatment> OR <conservative treatment>) in Title Abstract Keyword

## **9. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Am 15.05.2024 fand eine Vorabveröffentlichung der Ergebnisse dieser Metaanalyse statt.<sup>141</sup>

*Macherey-Meyer, S.; Salem, K.; Heyne, S.; Meertens, M.M.; Finke, K.; Mauri, V.; Baldus, S.; Adler, C.; Lee, S. Percutaneous Coronary Intervention versus Optimal Medical Therapy in Patients with Chronic Total Occlusion: A Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2024, 13, 2919. <https://doi.org/10.3390/jcm131029>*