

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220163

Konservativ versus invasiv behandling af patienter med kronisk lukket kranspulsåre

Emil Nielsen Holck^{1, 2, 3}, Hans-Henrik Tilsted⁴, Karsten Tange Veien^{1, 5} & Evald Høj Christiansen^{1, 2}

1) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 3) Regionspsykiatrien Randers, 4) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V03220163

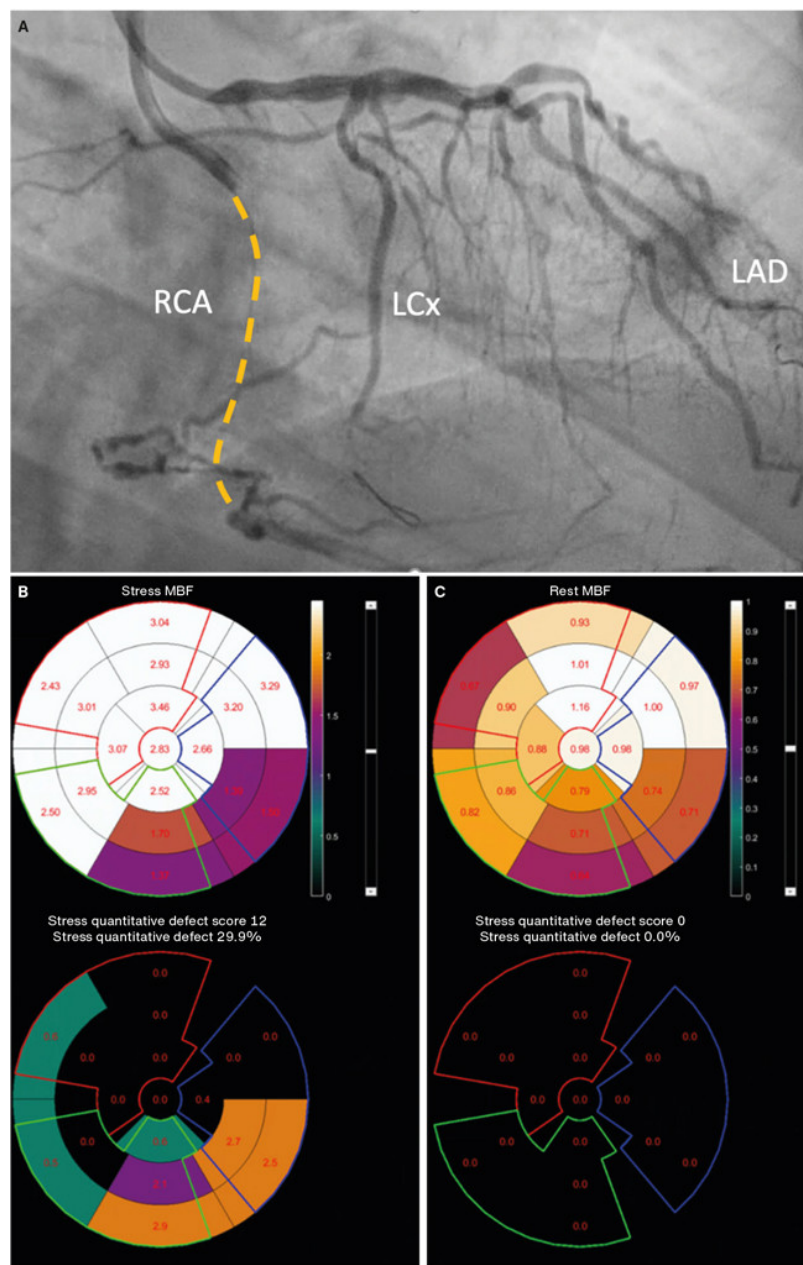
HOVEDBUDSKABER

- Medicinsk behandling af kronisk lukkede kranspulsårer er førstevalg.
- Indikation for invasiv behandling med ballonudvidelse eller koronar bypass afgøres i tæt samarbejde mellem kardiologer og thoraxkirurger.
- Optimering af medicin og hjerterehabilitering efter invasiv behandling forbedrer prognosen.

Hvert år diagnosticeres der i Danmark ca. 17.000 patienter med iskæmisk hjertesygdom. Halvdelen debuterer med en blodprop i kranspulsårerne, og den anden halvdel debuterer med symptomer som f.eks. anstrengelsesudløste brystmerter og/eller åndenød (kronisk koronart syndrom (KKS)) [1]. Invasiv diagnostik med koronararteriografi (KAG) viser, at 15% af patienterne har en kronisk lukket kranspulsåre (chronic total occlusion (CTO)) [1, 2]. CTO er defineret som en total aflukning af kranspulsåren i mere end tre mdr. (Figur 1). Ofte vil man opbygge blodforsyning med fysiologiske kollaterale anastomoser, som holder hjertemuskulaturen perfunderet i hvile. Ved belastning vil anastomoserne ikke være i stand til at opretholde tilstrækkelig perfusion, og derfor kan der opstå myokardiel iskæmi. Patienter med CTO har en højere langtidsdødelighed end patienter, som ikke har CTO [2]. Dette kan skyldes, at patienter med CTO har større komorbiditet og kompleksitet af åreforkalkning i kranspulsårerne [3, 4]. Ved invasiv behandling af patienter med CTO er der en lidt højere risiko for procedurerelaterede komplikationer og en betydelig lavere sandsynlighed for succesfuld behandling ved ballonudvidelse med stentimplantation (PCI) end ved behandling af simple kranspulsåreforsnævninger. På centre med et stort volumen af CTO-procedurer, hvor man anvender moderne teknikker, er sandsynligheden for succesfuld behandling 85-90%. Dette står i stor kontrast til centre med lav ekspertise og volumen, hvor succesraten er 45-55% [5, 6].

I det følgende vil vi gennemgå evidensen for udrednings- og behandlingsalgoritmen for CTO-behandling i Danmark.

FIGUR 1 Kronisk okkluderet højre kranspulsåre. **A.** Koronararteriografi med kronisk okkluderet højre koronararterie (RCA), hvor der ses kollateral forsyning fra ramus interventricularis anterior (LAD) og ramus circumflexus (LCx) fra venstre kranspulsåre. **B + C.** Perfusionsundersøgelse af hjertet med ^{15}O - H_2O -PET i hhv. stress (B) og hvile (C). Hos denne patient er der 29,9% reversibel iskæmi.



BEHANDLINGSMULIGHEDER

Ved nydiagnosticeret KKS er den ideelle førstevalgsbehandling optimal medicinsk behandling (OMT). OMT bør bestå af både antianginøse præparater og anden form for forebyggende medicin som f.eks. statiner. Herefter kan man if. gældende europæiske retningslinjer tilbyde revaskularisering i form af PCI eller koronar bypassoperation (CABG), hvis patienten stadig har symptomer på myokardiel iskæmi [7]. Revaskularisering alene forbedrer ikke prognosen hos patienter med KKS uden hovedstammesygdom eller trekarssygdom. Dette blev undersøgt i ISCHEMIA trial, hvor man fandt, at patienter med mere end 10% iskæmi af hjertemuskulaturen

ikke fik forbedret deres prognose efter invasiv håndtering. Man fandt en lindring af angina og forbedring af livskvaliteten [8, 9]. I de undersøgelser, som ligger til grund for internationale retningslinjer, har der kun været inkluderet få patienter med CTO. Revaskularisering af CTO-læsioner for at forbedre prognosen følger som udgangspunkt anbefalingerne for patienter uden CTO-læsioner. Principielt kan patienter med CTO blive tilbudt en af tre behandlinger: OMT alene, PCI eller CABG. Man har foretaget PCI af CTO-læsioner siden 1985, men det er først inden for de seneste år, at teknik og utensilier har medført en succesrate, som er høj nok til, at man kan undersøge prognosen efter behandling [10].

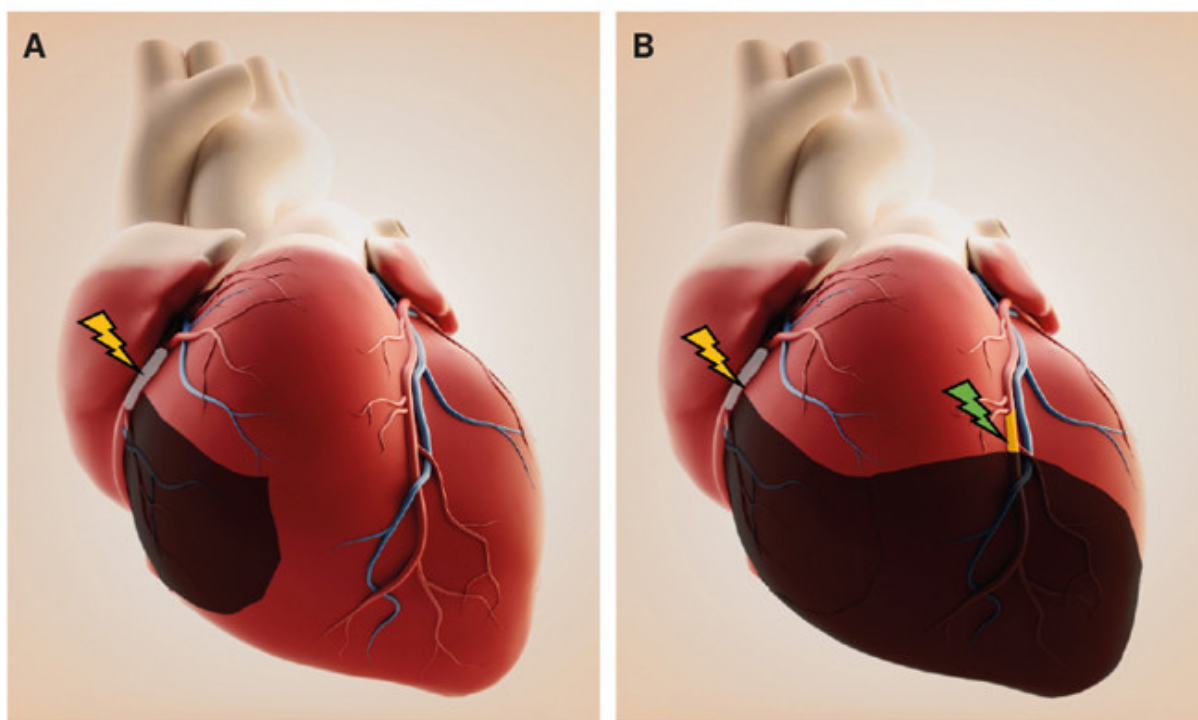
UDREDNING

Indikation for revaskularisering af CTO stilles efter en grundig udredning. Først kortlægges patientens symptombyrde f.eks. vha. Canadian Cardiovascular Society score, Rose Dyspnea Scale eller patientrapporteret outcome. Herefter bør man med udgangspunkt i de gældende retningslinjer [11] udrede, hvor stor en del af myokardiet, der er iskæmisk under belastning. I Danmark udføres dette ved en ^{82}Rb - eller ^{15}O -H₂O-PET. Afslutningsvist skal man kortlægge patientens koronaranatomi minutiøst. Hvis der ikke er kontraktion af hjertemuskulaturen i CTO-området, anbefales en viabilitetsundersøgelse (f.eks. FDG-PET eller MR-skanning). Ved sygdom i mere end én kranspulsåre, træffes, ved MDT-konference, beslutning om valg af behandling. Hvis der træffes beslutning om PCI, behandles ikke-CTO-læsioner typisk først.

INDIKATION FOR INVASIV BEHANDLING AF KRONISK LUKKET KRANSPULSÅRE

Det anbefales at revaskularisere medicinsk behandlede symptomatiske patienter, som har CTO, og som ikke opfylder kriterierne for prognostisk behandling [11]. Dette blev undersøgt i EURO-CTO-studiet, hvor 396 patienter blev randomiseret til PCI eller OMT. Man fandt en statistisk signifikant forbedring i symptombyrde og livskvalitet i PCI-gruppen [12]. I det eneste prospektive randomiserede studie, som var designet til at vise en statistisk forbedring på det kombinerede effektmål: død, akut myokardieinfarkt, stroke eller fornyet revaskularisering, fandt man ingen forskel mellem grupperne [13]. Dette skyldes muligvis, at studiet blev stoppet før tid pga. lav inklusionsrate, og en stor overkrydsning mellem grupperne. I »as-treated«-analysen fandt man en forbedring af prognosen hos patienter, som havde CTO og først fik OMT og derefter PCI sammenlignet med prognosen hos patienter, som udelukkende havde fået OMT. I et andet randomiseret studie fandt man en reduktion i myokardiel iskæmi ved PCI-behandling sammenlignet med OMT. Dette støttes op af andre prospektive undersøgelser [14-17]. Man har ligeledes observeret, at risikoen for at få stød af en ICD-enhed planteret på sekundær profylaktisk baggrund er større hos patienter med CTO, end hos patienter med koronar aterosklerose uden CTO [18]. Ovenstående ligger til grund for, at behandling med PCI anbefales med en IIa-anbefaling i guidelines. Dvs. at revaskularisering bør overvejes, men at der er ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale det [11]. Prognosen hos patienter med CTO bliver aktuelt undersøgt i ISCHEMIA-CTO-studiet (NCT03563417 udgående fra AUH), hvor 1.560 patienter randomiseres til OMT eller OMT + PCI. Hypotesen ved revaskularisering er bl.a., at den del af myokardiet, som er i risiko for at få iskæmi ved en akut blodprop i en af de andre kranspulsårer, er større, når man har CTO (Figur 2). Man vil desuden forvente, at risikoen for at udvikle symptomgivende CTO og iskæmisk betinget hjertesvigt er lavere.

FIGUR 2 Myokardie i risiko for iskæmi ved akut myokardieinfarkt. Sort skygge viser andelen af myokardie i risiko for iskæmi ved akut okklusion af højre koronararterie (RCA) (gult lyn) ved hhv. en patient uden (A) og med (B) en kronisk lukket ramus interventricularis anterior (LAD) (grønt lyn).



CTO = kronisk lukket kranspulsåre

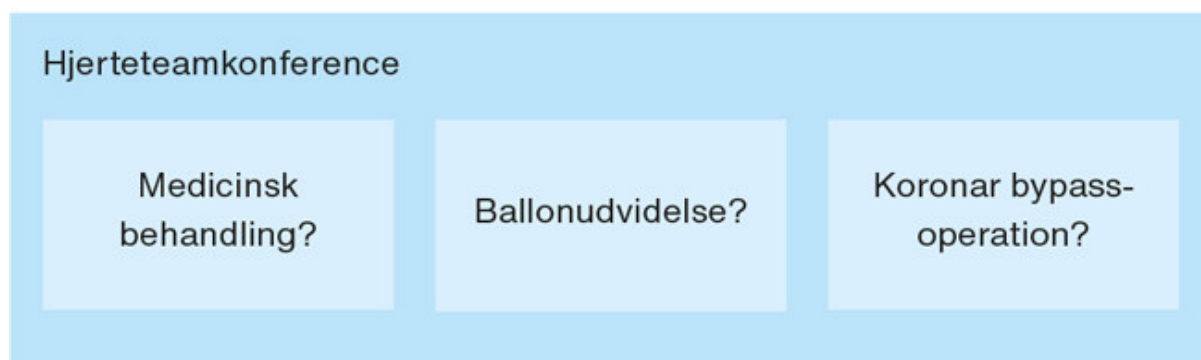
Valg af invasiv behandling

Som udgangspunkt tilbydes patienter, som opfylder kriterierne for prognostisk behandling, CABG. Andre symptomatiske patienter med myokardiel iskæmi vurderes ved MDT-konference. Første punkt er at evaluere anatomi og sygdomsbyrde. Patoanatomi er centralt ved valg af revaskulariserende behandling. Overordnet skal man tage stilling til: 1) risikoen ved proceduren, 2) blødningsrisiko ved efterfølgende behandling med trombocytæmmende og/eller antikoagulativ behandling og 3) sandsynligheden for succesfuld PCI-behandling. Patienter med proksimal ramus interventricularis anterior-stenose, trekars sygdom eller venstre hovedstammestenoze i kombination med CTO bør som udgangspunkt tilbydes CABG [11]. Værktøjer til udregning af patientens risiko ved hjertekirurgi (STS-SCORE, EUROSCORE og EUROSCORE II [19]) og blødningsrisiko ved blodpladehæmmende behandling (eks. PRECISE-DAPT) anvendes. Desuden inddrages patientens eget ønske (Figur 3). I vurderingen indgår forskellige prædiktionsmodeller til vurdering af sandsynligheden for succesfuld PCI-behandling (f.eks. jCTO, PROGRESS, CL og CASTLE). Udfordringen med disse værktøjer er, at de har en lav prædiktiv værdi ved patienter med kompleks sygdom [20, 21]. Forskning i udviklingen af disse værktøjer bør prioriteres i fremtiden, så man kan øge succesraten samt sænke procedurerelaterede omkostninger og komplikationer.

FIGUR 3 Beslutningsstøtte ved kronisk total okkluderet kranspulsåre. Seks trin, man skal igennem, inden man beslutter, hvilken behandling patienten med CTO skal tilbydes.



1. Verificeret kronisk koronar syndrom?
2. Symtomatisk efter opstart af OMT?
3. Koronar arteriografi med fund af CTO?
4. Fund af iskæmi i CTO-arteriens område?
5. Hvad fejler patienten udover sin CTO?
6. Hvilken behandling er patienten egnet til?



CTO = kronisk lukket kranspulsåre; OMT = optimal medicinsk behandling.

Behandling af kronisk lukket kranspulsåre med perkutan koronar intervention

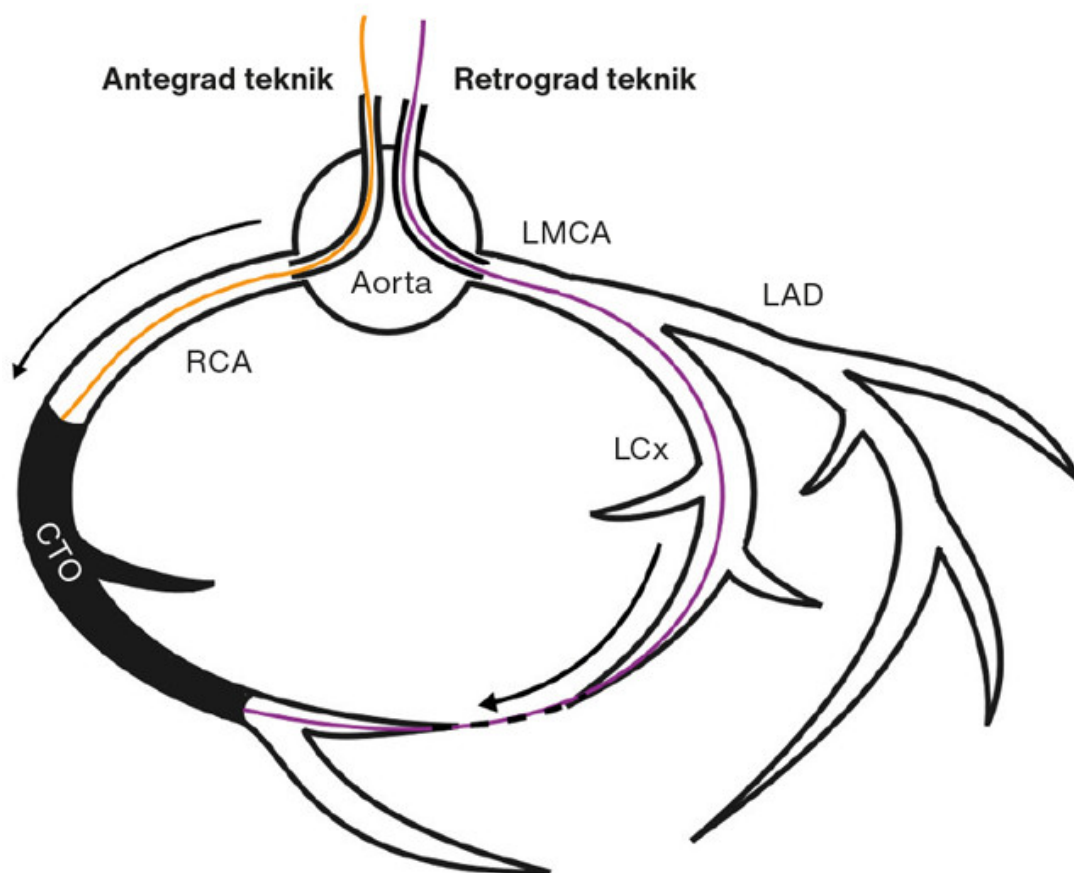
Hvis det bliver besluttet at tilbyde PCI, er det vigtigt at optimere rammerne for at sikre et succesfuldt resultat. I Danmark foretages der fordelt på seks PCI-centre årligt PCI hos 300-400 patienter med CTO. Det er vigtigt at samle procedurerne på få hænder, da man har påvist en stor forbedring i succesrate efter de første 40-60 cases [6]. Man har også vist, at succes- og komplikationsraten for operatører med sparsom erfaring forbedres, hvis de er på et center med en høj volumen [22]. Ved PCI-behandlingen er det vigtigt, at man behersker forskellige teknikker for at optimere succesraten i komplekse CTO-læsioner [23]. Man skal være i stand til: 1) at udføre dobbeltkontrastinjektion (Figur 1), 2) tolkning og udførelse af intrakoronar UL-skanning samt at udføre 3) antegrade teknikker, 4) retrograde teknikker og 5) teknikker, som dissekerer kranspulsårens lamina intima. Den antegrade teknik minder om den, som benyttes ved konventionel PCI-behandling, og er defineret ved, at man

fører en ledetråd proksimalt til distalt i den kranspulsåre, som behandles. Forskellen ved CTO-behandling er, at fremrykning af wiren støttes af mikrokatre og kræver høj teknisk ekspertise. Ved den retrograde teknik fører man en ledetråd fra en af de andre kranspulsårer igennem en kollateral anastomose til den distale ende af CTO-læsionen for herefter at passere læsionen proksimalt (Figur 4). I RECHARGE-registreret afprøvede man en hybridalgoritme, som startede med den mindst risikofyldte strategi (antegrad), og efterfølgende opeskalerede man til den retrograde strategi. Ved anvendelse af hybridalgoritmen observerede man en meget høj succesrate på 88% og en lav komplikationsrate [5]. Hvis man anvender andre strategier end den antegrade, er proceduren defineret som en kompleks CTO-behandling med høj risiko for komplikationer. Disse må ifølge Sundhedsstyrelsens visitationsretningslinjer kun udføres på centre med thoraxkirurgisk assistance og niveau 3-intensiv afdeling (dvs. Aalborg, Aarhus, Odense og Rigshospitalet). Lavrisikoprocedurer, hvor man anvender den antegrade teknik i en selekteret patientgruppe, udføres i Roskilde og Gentofte. Risikoen for alvorlig komplikation (død, akut bypassoperation, akut myokardieinfarkt eller stroke) er 3,1% (95% konfidens-interval: 2,4-3,7). Risikoen er primært drevet af procedurerelaterede myokardieinfarkter, som man ikke kender den prognostiske værdi af [24]. Risikoen for komplikation er 2,0% hos en samlet PCI-population [25]. Man har ikke lavet undersøgelser, hvor man sammenligner komplikationsrater hos de to grupper.

OPFØLGNING EFTER REVASKULARISERENDE BEHANDLING

Efter fuldendt revaskularisering skal patienten have tilpasset sin medicinske behandling og tilbydes hjerterehabilitering med sin praktiserende læge som tovholder for at sikre kontinuitet og fastholdelse. Medicinsk behandling inkluderer: 1) antitrombisk behandling, 2) lipidsænkende behandling, 3) antianginøs behandling, 4) antihypertensiv behandling og evt. 5) antikongestiv behandling som hos enhver anden patient med KKS. Disse patienter er i meget højere risiko for at dø af kardiovaskulær sygdom, end patienter uden iskæmisk hjertesygdom er. Derfor bør de behandles til et P-LDL-kolesterolniveau i overensstemmelse med den nationale behandlingsvejledning [26]. Man bør efter endt behandling være opmærksom på, om patienten har brug for symptomatisk behandling og evt. justere denne for at undgå overbehandling. Det er vigtigt at henvise til hjerterehabilitering, da man ved, at fysisk træning sænker risikoen for kardiovaskulær død og genindlæggelser [27]. Patienter, som har CTO og ubehandlede forsnævninger, vil inden henvisning til rehabilitering blive vurderet af en kardiolog, så det kan blive besluttet, om de skal gennemgå fysisk træning i kommunen eller på hospitalet [28]. Ved alle patienter med KSS hviler der et stort ansvar på både primær- og sekundærsektoren for at sikre den tværsektorielle overgang. Den prognoseforbedrende behandling bør som udgangspunkt foregå i primærsektoren for at sikre fastholdelse og kontinuitet, men i et tæt samarbejde med sekundærsektoren, hvis der er behov for specialiseret viden. Man bør være ekstra opmærksom på de patienter, som har tilbageværende CTO-læsioner efter udskrivelsen. Der kan være flere årsager til tilbageværende læsioner, som f.eks. hvis patienten vurderes at være uegnet til invasiv behandling, hvis det ikke er teknisk muligt, eller hvis patienten ikke ønsker at tage risikoen. Her bør patientens faste læge yde en stor indsats for at sænke patientens andre risikofaktorer og hermed progression af åreforkalkning.

FIGUR 4 Antegrad og retrograd PCI-teknik. Skematisk illustration af »krydsning« af en kronisk lukket læsion i RCA ved den antegrade teknik, som forudsætter, at læsionen wires direkte gennem RCA (orange rute), og den retrograde teknik, som forudsætter, at man wirer igennem kollateral cirkulation via f.eks. LCx af venstre kranspulsåre (lilla rute).



CTO = kronisk lukket kranspulsåre; LMCA = venstre koronararteries hovedstamme; LCx = ramus circumflexus; PCI = ballonudvidelse med stentimplantation; RCA = højre kranspulsåre.

KONKLUSION

Patienter med CTO er højrisikopatienter. Sygdommen kan behandles medicinsk, med PCI eller CABG, alt efter symptombyrde, graden af myokardiel iskæmi, patoanatomy og patientens komorbiditeter. Ved overgangen til primærsektoren efter diagnostik og igangsættelse af behandling er det vigtigt at revurdere medicinsk behandling og fastholde patienten i hjerterehabilitering.

Korrespondance *Emil Nielsen Holck*. E-mail: eh@clin.au.dk

Antaget 30. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. august 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03220163

SUMMARY

Conservative versus invasive treatment of the patient with chronic occluded coronary arteries

Emil Nielsen Holck, Hans-Henrik Tilsted, Karsten Tange Veien & Evald Høj Christiansen

Ugeskr Læger 2022;184:V03220163

Patients with chronic total occluded coronary arteries (CTO) have worse prognosis than patients who do not have CTO. Medical therapy before embarking on invasive treatment is recommended. Invasive management with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting is reserved for patients who receive medical treatment and have resistant angina and reversible ischaemia. Treatment should always be decided in collaboration with the patient, cardiologists, and cardio-thoracic surgeons. Follow-up treatment in the primary sector should include cardiac rehabilitation and reconsideration of medical therapy.

REFERENCER

1. Pedersen TGB, Sundbøl J, Becker SW et al. Kronisk koronar syndrom. Ugeskr Læger. 2021;183:V01210028.
2. Råmunddal T, Hoebers LP, Henriques JP et al. Chronic total occlusions in Sweden – a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). PLoS One. 2014;9(8):e103850.
3. Råmunddal T, Hoebers LP, Henriques JP et al. Prognostic impact of chronic total occlusions: a report from SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(15):1535-44.
4. 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.
5. Maeremans J, Walsh S, Knaapen P et al. The hybrid algorithm for treating chronic total occlusions in Europe: the RECHARGE Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;68(18):1958-70.
6. Young MN, Secemsky EA, Kaltenbach LA et al. Examining the operator learning curve for percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(8):e007877.
7. 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):407-477.
8. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1395-407.
9. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1408-19.
10. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Reeder GS et al. Angioplasty in total coronary artery occlusion. J Am Coll Cardiol. 1984;3(3):845-9.
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.
12. 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. Eur Heart J. 2018;39(26):2484-93.
13. Lee S-W, Lee PH, Ahn J-M. Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion. Circulation. 2019;139(14):1674-1683.
14. Obedinskiy AA, Kretov EI, Boukhris M et al. The IMPACTOR-CTO Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(13):1309-11.

15. Schumacher SP, Kockx M, Stuijzand WJ et al. Ischaemic burden and changes in absolute myocardial perfusion after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2020;16(6):e462-e471.
16. Schumacher SP, Driessen RS, Stuijzand WJ et al. Recovery of myocardial perfusion after percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions is comparable to hemodynamically significant non-occlusive lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(6):1059-66.
17. Safley DM, Koshy S, Grantham JA et al. Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(3):337-43.
18. Nombela-Franco L, Iannaccone M, Anguera I et al. Impact of chronic total coronary occlusion on recurrence of ventricular arrhythmias in ischemic secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator recipients (VACTO Secondary Study): insights from coronary angiogram and electrogram analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):879-88.
19. Ad N, Holmes SD, Patel J et al. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons Risk Score in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):573-9.
20. Salinas P, Gonzalo N, Moreno VH et al. Choice of CTO scores to predict procedural success in clinical practice. *PLoS One*. 2021;16(4):e0245898.
21. Li J, Wang R, Tesche C et al. CT Angiography-derived RECHARGE score predicts successful percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion. *Korean J Radiol*. 2021;22(5):697-705.
22. Zein R, Seth M, Othman H et al. Association of operator and hospital experience with procedural success rates and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(8):e008863.
23. Wu EB, Brilakis ES, Mashayekhi K et al. global chronic total occlusion crossing algorithm: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(8):840-53.
24. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):128-36.
25. Kinnaird T, Kwok CS, Kontopantelis E et al. Incidence, determinants, and outcomes of coronary perforation during percutaneous coronary intervention in the United Kingdom between 2006 and 2013: an analysis of 527 121 cases from the British Cardiovascular Intervention Society Database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(8):e003449.
26. <https://nbv.cardio.dk/dyslipidaemi> (9. aug 2022).
27. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;67(1):CD001800.
28. <https://nbv.cardio.dk/hjerterehabilitering> (9. aug 2022).