



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Perkutan koronar intervensjon av kronisk okkluderte koronararterier

En retrospektiv kvalitetssikringsstudie

—

Amar Sunde Singh

MED-3950 Masteroppgave profesjonsstudiet i medisin – Kull 2012 // Juni 2017



1 Forord

Jeg kom i kontakt med min hovedveileder Terje Steigen gjennom den kardiiovaskulære forskningsgruppen ved Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet (UiT). Kardiologi har fått min interesse under studiet, og jeg tenkte det kunne være spennende å skrive om fagfeltet i min masteroppgave. Terje foreslo å skrive om perkutan koronar intervensjon av kronisk okkluderte koronararterier. Dette er et relativt nyoppstartet behandlingstilbud ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) Tromsø. Min biveileder er Thor Trovik, og er den som har vært drivkraften i etableringen av behandlingstilbudet. Det er ikke gjort noen studier med fokus på dette ved UiT siden oppstarten av behandlingstilbudet i 2013. Formålet med denne masteroppgaven er å kvalitetssikre arbeidet som gjøres, og øke kunnskapen om fagfeltet.

En stor takk rettes til Terje som har gitt mange gode råd underveis i prosessen, og veiledet meg svært godt i skrivearbeidet. Han har alltid vært tilgjengelig når det har dukket opp nye spørsmål og problemer. Takk for mange interessante diskusjoner! Videre rettes en takk til Thor som har laget CTO kvalitetssikringsregisteret oppgaven er basert på. Bjarne Koster Jacobsen ved UiT har gitt mange gode råd til valg av analyser og tolkning av resultat. Til slutt vil jeg takke Jan Mannsverk ved UNN Tromsø, Reinhard Seifert og Svein Rotevatn ved Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC) sentralt for hjelp til å hente ut datafiler fra deres register.

Tromsø, juni 2017.

Amar Sunde Singh

Innholdsfortegnelse

1	Forord.....	I
2	Sammendrag.....	IV
2.1	Begrepsavklaring og forkortelser.....	V
3	Innledning.....	1
4	Materiale og metode	6
5	Resultater.....	11
5.1	Demografi.....	11
5.2	Prosedyren	13
5.3	Komplikasjoner og nytteverdi	16
6	Diskusjon.....	18
7	Konklusjon.....	25
8	Referanser.....	26
9	Grade-vurdering.....	30
10	Tabell- og figurliste	36

2 Sammendrag

Bakgrunn: Perkutan koronar intervensjon (PCI) av kronisk okkluderte kransarterier (CTO) er et omdiskutert tema på grunn av det lave evidensnivået av prosedyrens resultater. Inngrepet har blitt vanligere de siste årene på grunn av nytt utstyr og nye teknikker. Pasienter som får denne behandlingen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) Tromsø registreres i et CTO kvalitetssikringsregister. Formålet med oppgaven var å kartlegge pasientgruppen, kvaliteten på behandlingen og hvordan det gikk i etterkant.

Material og metode: 122 pasienter (126 lesjoner) fikk totalt utført 137 PCI av CTO i perioden januar 2013 ut april 2016. CTO i bypassgraft ble ekskludert. Pasientdata ble innhentet fra CTO kvalitetssikringsregisteret, DIPS og Norsk register for invasiv kardiologi. Journalgjennomgang ble gjort inntil 12 måneder postprosedyre for å kartlegge eventuelle komplikasjoner og nytteverdi.

Resultater: 76% av pasientene var menn, med mange risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer: 85% hadde kjent hypertensjon, 84% dyslipidemi, 21% diabetes mellitus, 79% var røykere eller tidligere røykere, gjennomsnittlig BMI var 28. 20% var tidligere aortokoronar bypass (ACB)-operert. Angiografisk suksessrate på førstegangsforsøk var 80,2%. Røykere utgjorde en signifikant større andel av pasientene i den mislykkede sammenliknet med den vellykkede gruppen (56% mot 29%, $p=0,011$). 30 dagers mortalitet var 2,5%. 23% av pasientene fikk ≥ 1 MACCE (død, hjerteinfarkt, hjerneslag, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, revaskularisering av samme lesjon) i løpet av 12 måneder. Ytterligere 4,4% fikk tamponade, og 2,2% måtte behandles med maskinell sirkulasjonsstøtte. 73,5% hadde en symptomatisk bedring. Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon steg gjennomsnittlig 6,5% postprosedyre ($p=0,01$). Det var vanskelig å følge opp pasientene i etterkant.

Konklusjon: CTO PCI ved UNN Tromsø har suksess- og komplikasjonsrater på høyde med annen publisert faglitteratur. Flertallet fikk en bedring i symptomer etter inngrepet. Det er en potensielt farlig prosedyre som kun bør tilbys pasienter på rett indikasjon. Hvis effekten av prosedyren skal evalueres må pasientene følges opp bedre i etterkant.

2.1 Begrepsavklaring og forkortelser

ACB	Aortokoronar bypassoperasjon
BMI	Body mass index, kroppsmasseindeks.
BMS	Bare-metal stent
CAG	Koronar angiografi
CCS (1)	Canadian Cardiovascular Society gradering av angina pectoris (klasse I-IV) I: Ingen begrensning i normal fysisk aktivitet. Angina ved hard fysisk belastning. II: Lett begrensning i fysisk aktivitet. Angina ved rask gange eller rask trappegang. III: Betydelig begrenset fysisk kapasitet. Angina ved gangdistanse 1-2 kvartal eller 1 etasje IV: Angina i hvile eller all form for fysisk aktivitet.
CK-MB	Kreatinkinase MB, hjertemarkør. Normalt <5 µg/L
CTO	Chronic total occlusion. Kronisk okkluderte koronararterier
CX	Ramus circumflex
DES	Drug-eluting stent
ECMO	Ekstrakorporal membranoksygenering
EF	Venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonshastighet, normalt over 90 ml/min/1,73 m ²
EKKO	Ekkokardiografisk undersøkelse
ESC	European Society of Cardiology
IABP	Intraaorta ballongpumpe
IQR	Interkvartilbredde
LAD	Left anterior descending artery
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events. Større kardio- og cerebrovaskulære hendelser.
MACE	Major adverse cardiac events. Større kardiovaskulære hendelser.
NORIC	Norsk register for invasiv kardiologi
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction. Ikke-ST-elevasjons infarkt.
NYHA (2)	New York Heart Association funksjonalitetsklassifisering av hjertesvikt (klasse I-IV) I: Hjertesvikt uten begrensninger i vanlig fysisk aktivitet II: Hjertesvikt med lett begrensning i fysisk aktivitet III: Hjertesvikt med markert begrensning i fysisk aktivitet IV: Hjertesvikt som ikke tillater noen form for fysisk aktivitet uten at det gir ubehag
OMT	Optimal medikamentell behandling
PCI	Perkutan koronar intervensjon
POBA	Plain old balloon angioplasty, utblokking uten stent
RCA	Right coronary artery, høyre koronararterie
SD	Standardavvik
S-EKKO	Strain-EKKO
STEMI	ST-elevation myocardial infarction. ST-elevasjons infarkt
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TnT	Troponin T, hjertemarkør. Normalt <14 ng/L
UNN	Universitetssykehuset i Nord-Norge

3 Innledning

Perkutan koronar intervensjon (PCI) av pasienter med kronisk okkluderte koronararterier (CTO) er et omdiskutert tema blant intervensjonskardiologer verden rundt. Nye teknikker og nytt utstyr har gjort prosedyren mer vanlig de siste årene, og den er blitt et alternativ til medikamentell behandling og bypasskirurgi. CTO tilkommer gradvis over tid, slik at pasientene ofte utvikler en betydelig kollateralsirkulasjon som kompensasjon. På denne måten kan myokard holde seg viabel, i motsetning til hva som skjer ved en akutt okklusjon hvor det resulterer i hjerteinfarkt. Denne sirkulasjonen kan være tilstrekkelig i hvile og moderat aktivitet, men ved høyere grad av aktivitet kan pasientene få symptomer som angina pectoris og dyspné. Pasientene får som følge av dette redusert fysisk kapasitet som kan forringe livskvaliteten. Ikke-randomiserte studier viser at vellykket rekanalisering av CTO er assosiert med bedre livskvalitet, bedring av symptomer, økt funksjonsnivå, færre innleggelser for hjertesvikt, bedre toleranse ved eventuelle nye hjerteinfarkt, og færre tilfeller av livstruende arytmi og død(3-5).

European Society of Cardiology (ESC) definerer CTO som komplett okklusjon i en kransarterie med thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 0 flow, som har estimert varighet ≥ 3 måneder. TIMI 0 flow er fravær av antegrad perfusjon etter en koronar okklusjon(6).

Det anslås at 5,5-33 % av pasienter som gjennomgår koronar angiografi (CAG) har en CTO (4, 6-8), men likevel utgjør PCI av CTO i USA kun 3,8 % av alle PCI inngrep(3). Dette skyldes at PCI av CTO er en nøye planlagt prosedyre med grundig seleksjon av pasientene basert på lesjon, om pasienten er egnet for inngrepet og har betydelige symptomer. Historisk sett er dette betraktet som en vanskelig prosedyre med høy risiko for komplikasjoner. Det har over lang tid vært, og det er fortsatt en del skepsis rundt disse inngrepene i fagmiljø verden rundt. Årsaken til dette er at man mangler randomiserte kontrollerte studier som omfatter denne problemstillingen. De siste årene har man fått en økt interesse rundt tematikken igjen, med utvikling av spesialtilpasset utstyr til PCI av CTO. I tillegg har man tatt i bruk flere teknikker for å nå den aktuelle

lesjonen. Dette kan være antegrad tilnærming, retrograd tilgang via kollateraler eller en kombinasjon av begge. Den proksimale delen av CTO-lesjoner er ofte hardere enn den distale delen, og et godt alternativ er derfor å nå lesjonen fra baksiden med retrograd metodikk(9). Videre har en også fått teknikker og utstyr hvor en dissekerer seg subintimalt mellom lagene i åreveggen forbi selve okklusjonen, for så å gå tilbake intraluminalt. Denne kombinasjonen av nytt utstyr og ny teknikk har åpnet for å intervensere på lesjoner man tidligere har holdt seg unna(8).

En ikke-randomisert italiensk prospektiv multisenterstudie, publisert i september 2015, sammenliknet PCI med aortokoronar bypassoperasjon (ACB-operasjon) og medikamentell behandling i behandlingen av CTO. Ettårsoppfølgingen av pasientene viste at de som gjennomgikk PCI hadde lavere forekomst av hjerterelaterte dødsfall (1,4 % vs 4,7 % $p<0,001$), hjerteinfarkt (1 % vs 3 % $p<0,05$) og reinnleggelser (1,9 % vs 3,9 % $p<0,05$) sammenliknet med medikamentelt behandlede pasienter. Sammenlikningen med PCI og ACB-operasjon viste at PCI hadde signifikant lavere forekomst av hjerterelaterte dødsfall (1,4 % vs 6,3 % $p<0,001$) og hjerneslag (0,1 % vs 5,1 % $p<0,001$)(7).

Av de med CTO er det likevel få som behandles med perkutan intervensjon da prosedyren ses på som omfattende, og det er fortsatt høyere komplikasjonsrater og lavere suksessrate sammenliknet med PCI av ikke-CTO. Videre ser man at det er høyere kontrastbruk, høyere stråledose, lengre prosedyretid og høyere kostnader både på grunn av tidsbruk, men også på grunn av stort forbruk av dyrt, spesialtilpasset utstyr(10, 11).

Under American College of Cardiology sin årlige konferanse ble det nå i mars 2017 presentert foreløpige data fra den første randomiserte kontrollerte studien som sammenlikner optimal medikamentell behandling (OMT) med eller uten PCI av CTO. Studien heter DECISION-CTO og er en prospektiv multisenterstudie i Asia, med hovedsete i Sør-Korea. Det var planlagt å inkludere 1284 pasienter i studien, men grunnet treg rekruttering stoppet de på 834 pasienter. Planen er å ha en 5 års oppfølging hvor man ser på MACE (Major adverse cardiac events, større kardiovaskulære hendelser, omfatter her: død, hjerteinfarkt, hjerneslag og

revaskularisering) i de to gruppene. Foreløpig er det ingen signifikant forskjell mellom PCI og OMT i løpet av oppfølgingstiden (MACE etter 3 år: 20,6 % mot 19,6 %, non-inferiority $p=0,008$), men det er fortsatt en del manglende data som må innsamles. Det er heller ingen forskjell mellom gruppene i venstre ventrikkels ejejsjonsfraksjon (EF), angina pectoris eller livskvalitet. Foreløpig konklusjon av denne studien, som er den første av sitt slag, er at det ikke er signifikante forskjeller i OMT med og uten PCI av CTO, og at man bør i større grad forsøke OMT før det intervenseres på CTO-lesjoner(12).

Årsrapport 2015 fra Norsk Register for invasiv kardiologi (NORIC) viser at Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) Tromsø gjorde 3335 koronare angiografier hvor 1499 også medførte PCI(13). Tall fra CTO kvalitetssikringsregisteret ved UNN viser at det i samme tidsperiode ble gjennomført 44 spesielt planlagte CTO-prosedyrer. Dette utgjør 2,9 % av alle PCI, noe som er litt lavere enn nivået i USA beskrevet i tidligere avsnitt. Dette tyder på at en betydelig andel av pasientene med CTO ikke egner seg for PCI-behandling, gitt at forekomsten er slik beskrevet tidligere.

En større retrospektiv observasjonsstudie i USA basert på data fra det nasjonale kardiovaskulære registeret, som omfatter 594 510 PCI-inngrep av pasienter med stabil koronarsykdom hvor 22 365 var CTO i tidsperioden 2009-2013, viser at suksessraten øker i takt med operatørerfaring. Suksessratene varierer fra 53 % hos de som gjør mindre enn 5 inngrep årlig til 81 % hos de som gjør mer enn 50 inngrep årlig. Studien viser også at CTO-inngrep har høyere forekomst av prosedyrerelaterte komplikasjoner (MACE CTO 1,6 % og MACE ikke-CTO 0,8 %, $p<0,001$) og lavere suksessrate enn ikke-CTO-inngrep (59 % mot 96 %, $p<0,001$). Her er MACE definert som død, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, hjerneslag eller tamponade. Studien har inkludert alle forsøk som er gjort på okkluderte kar, inkludert ad hoc forsøk på ikke spesialiserte CTO-senter. Dette reduserer både suksess- og komplikasjonsraten(3).

Det foreligger ikke per dags dato endelige resultater fra større randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner revaskularisering av CTO med optimal medikamentell behandling. Dette er nok den viktigste årsaken til at fagmiljø har et delt syn rundt problemstillingen. Ved søk i ClinicalTrials.gov (14, 15) finner man fire studier som fokuserer på dette, hvor to er i rekrutteringsfasen og de to siste er ferdig med

rekruttering. Det vil fortsatt ta en stund før disse studiene er ferdige, og sluttresultatene foreligger. Flere av studiene har hatt problemer med rekrutteringen, noe som ofte er et problem når man studerer behandlingsformer som er preget av tro eller skepsis blant fagfolk. Et tidligere eksempel er OAT-studien(16), som studerte rekanalisering av okkluderte koronarkar i tiden etter hjerteinfarkt. Her var det problemer med rekrutteringen da operatørene mente det var opplagt at behandlingen hadde positiv effekt. Studien ble negativ.

Kunnskapen man bygger CTO-behandlingen på i dag er i stor grad bygget på observasjonsstudier og meta-analyser av disse. Dette har et lavere evidensnivå enn man kan oppnå med randomiserte kontrollerte studier og følgende meta-analyser. På bakgrunn av dette sier ESC i sine gjeldende retningslinjer følgende: *PCI av CTO bør vurderes hos pasienter hvor det forventes redusert ischemi i myokard og/eller bedring av angina pectoris*(6). Kunnskapsnivået dette baseres på er klasse IIa, nivå B, noe som tilsvarer et middels evidensnivå. Det behøves derfor mer forskning med annerledes studiedesign på fagfeltet før man kan gå ut med en sterkere anbefaling om prosedyren. Videre hadde det vært fordelaktig å ha et velfungerende, prediktivt skåringssystem for å sele ut pasienter med størst sannsynlighet for et vellykket inngrep og effekt av behandlingen. J-CTO score er et skåringssystem som beregner sannsynligheten for at man kommer gjennom den okkluderte lesjonen med guidewire i løpet av 30 minutter, og er en god måte å predikere hvor vanskelig inngrepet blir(17). Men den sier ikke noe om effekt av behandlingen. Kunnskap om hvem som skal få hvilken behandling og hvorfor de skal få akkurat denne trengs for å gi best mulig hjelp på en trygg og effektiv måte. Det er først og fremst for pasientens og fagmiljøets interesse, men også av en helseøkonomisk gevinst, at man forsker mer på dette området.

For å utvikle et miljø med høy faglig kompetanse er utveksling av arbeidserfaringer og veiledning essensielt. Ved Hjertemedisinsk avdeling på UNN Tromsø har det vært arrangert CTO-dager hvor intervensjonskardiologer med stor kunnskap på området har kommet fra både inn- og utland for å undervise og utveksle erfaringer. Dette gir et viktig og godt grunnlag for å starte opp et CTO PCI-senter. Det er også et poeng å ha et senter av en viss størrelse slik at operatørene får et godt erfaringsgrunnlag, som igjen gir økt suksessrate for prosedyren.

Andelen pasienter med CTO er relativt høy i befolkningen. Det finnes forskjellige behandlingsmodaliteter for pasientgruppen, og man vet per dags dato ikke hva som er det beste alternativet for dem. Formålet med oppgaven er å kartlegge pasientgruppen som har vært behandlet med en spesialisert CTO-prosedyre ved UNN Tromsø, hvor god behandling de har fått og hvordan det går med dem i etterkant. Resultatene kan gi nytteverdi for pasienter med CTO fremover.

4 Materiale og metode

Pasienter som gjennomgår PCI for CTO ved UNN Tromsø føres inn i et lokalt kvalitetssikringsregister (heretter kalt CTO registeret) av intervensjonskardiologene som utfører inngrepet. I tillegg er det lovpålagt å føre inn prosedyrerelatert data i det nasjonale registeret Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC). CTO registeret oppdateres fortløpende, og inneholder pasientenes navn, kjønn, fødselsnummer, intervensjonsdato, innleggelsesårsak og kort informasjon om prosedyren. Pasientene som er gjennomgått i denne masteroppgaven har vært til behandling i tidsrommet januar 2013 ut april 2016, og er hentet ut fra dette registeret. Vi har ikke tatt stilling til hvordan pasientene er inkludert eller ekskludert fra CTO registeret, da dette gjøres av intervensjonskardiologene. Eksklusjonskriteriene brukt i denne studien er CTO av bypassgraft da dette er en annen gruppe pasienter, og bypassgraft har andre egenskaper enn native koronarkar. To pasienter er ekskludert fra registeret, den ene fikk gjort en CTO på et venegraft til høyre koronararterie (RCA), den andre fikk gjort POBA (Plain old balloon angioplasty, utblokking uten stent) på en okklusjon for å senere kunne komme retrograd gjennom denne for å åpne opp den aktuelle CTO. Ytterligere to pasienter bor ikke i regionen til Helse Nord, og vi vet derfor ikke noe om eventuell senere kontakt med helsevesenet.

Videre har vi brukt DIPS med *felles journaltilgang-brukeren*, slik at kontakt med spesialisthelsetjenesten i Helse Nord (Nordland, Troms og Finnmark) kan dokumenteres. For hver pasient har vi gått gjennom henvisninger, innkomstjournaler, journalnotat, Angiografi/PCI-beskrivelse, ekkokardiografiske (ekko) undersøkelser og epikriser i tidsrommet 12 måneder etter inngrepets dato.

New York Heart Association (NYHA) klassifisering av hjertesvikt og Canadian Cardiovascular Society (CCS) klassifisering av angina pectoris er hentet ut fra NORIC-databasen. I tilfellene der det ikke er oppgitt, er det forsøkt via journalgjennomgang å kartlegge symptomer før inngrepet og gradere pasientene i NYHA og/eller CCS-klassifisering. Videre er selve prosedyren blitt vurdert ved å se på om det er teknisk suksess (godt angiografisk resultat), prosedyrens varighet, kontrastbruk, kalsifiseringsgrad av lesjonen, litt om teknikk (antegrad eller retrograd tilnærming,

radial eller femoral tilgang), stentimplantasjon, om det er gjort intervensjon på ikke-CTO i samme omgang, og om det var en komplisert prosedyre. Kompliserende faktorer kan være disseksjon av koronarkar, tamponadeutvikling, og om pasienten må behandles med maskinell sirkulasjonsstøtte. Begrepet maskinell sirkulasjonsstøtte omfatter her intra aorta ballong-pumpe (IABP) og/eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO). Grad av kalsifisering er som regel ikke direkte beskrevet i angio/PCI-beskrivelsen. Den er vurdert av oss basert på prosedyrebeskrivelse om hvor hard lesjonen virker, og er delt inn i mild, moderat og alvorlig. Faktorer som er brukt til å klassifisere lesjonen er om operatørene plages mye med å komme gjennom den, bruk av flere forskjellige teknikker, kommenterer hardhet, om de må skifte wire eller annet utstyr, om det er et mislykket forsøk, lengden på prosedyren, stråledose, kontrastbruk og gjennomlysningstid.

Gjennomlysningstid, kontrastvolum og stråledose er hentet ut fra NORIC-databasen, hvis ikke oppgitt i angio/PCI-beskrivelsen. Syv pasienter har fått en annen type kontrastvæske enn de andre pasientene (Iomeron 350 mg/ml istedenfor Visipaque 320 mg/ml). Det er en ubetydelig forskjell mellom disse kontrastmidlene, og de syv pasientene er derfor medregnet i gjennomsnittlig forbruk av kontrastmiddel. Prosedyrens varighet, hvis ikke nøyaktig oppgitt, er regnet ut fra tidspunkt første medikament er gitt på intervensjonslaben til pasienten er ferdig med prosedyren, og leses av fra henholdsvis kurvearket og sykepleienotatet fra prosedyren. Høyde og vekt er hentet fra innkomstjournal eller kurveark. Antall liggedøgn er regnet ut fra innleggelsesdag til og med utskrivelsesdag fra sykehus. Større kardio- og cerebrovaskulære hendelser (MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events) er registrert, og omfatter pasienter som innen 12 måneder dør, får nytt hjerteinfarkt, hjertestans, hjerneslag, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, revaskularisering av samme lesjon.

Følgende blodprøvesvar er innhentet fra DIPS: kreatinin, eGFR, troponin T (TnT), kreatinkinase-MB (CK-MB). Det noteres siste blodprøvesvar før inngrep, og prøvesvar etter inngrepet er fullført. Hjertemarkørene er ønsket så ferske som mulig, og det er notert registrerte verdier inntil omtrent 2 uker før inngrepet og den høyeste verdien av hjertemarkører i dagene etter inngrepet noteres. I analysen er TnT-verdier <10 er gitt

verdien 5, CK-MB <1 er gitt verdien 1 og CK-MB >600 er gitt verdien 600. Målingene av nyrefunksjon er godtatt omtrent 3 måneder før og etter inngrepet, men helst så nært inngrepet som mulig. Eventuelle fall i GFR de neste 12 månedene er vurdert med tanke på varig nyreskade som følge av høyt kontrastforbruk. Kontrastindusert nyreskade defineres her som 25 % stigning i kreatininverdi i etterkant av prosedyren.

For å vurdere risikoprofil har vi tatt med alder, kjønn, hypertensjon, dyslipidemi, diabetes mellitus, røykestatus, kroppsmasseindeks (BMI), tidligere hjertesykdom i form av infarkter, CAG, PCI og ACB-operasjon. Hvis pasientene har kjent hypertensjon eller dyslipidemi i tidligere sykehistorie eller står på medikamentell behandling for dette før aktuell innleggelse, er de medregnet. eGFR er hentet ut fra laboratoriesvarene i DIPS, og hvis ikke oppgitt er det regnet ut basert på chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formelen i Norsk Elektronisk Legehåndboks eGFR-kalkulator(18).

Noen av de behandlede pasientene er fulgt opp av intervensjonskardiolog per telefon for å vurdere eventuell symptomlindring. Disse telefonnotatene i tillegg til henvisninger og notater fra reinnleggelser i etterkant av prosedyren er brukt til å vurdere om pasienten har hatt symptomatisk bedring av prosedyren.

I utgangspunktet var planen å lage et spørreskjema for å så ringe til pasienter som har gjennomgått PCI av CTO. Ved nærmere omtanke var dette vanskelig gjennomførbart blant annet grunnet manglende sammenliknbare data forut inngrepet, og forskjellig tid fra inngrep til telefonsamtale (varierende fra flere år til kun noen måneder). Mange av pasientene har gjennomgått mange PCI-inngrep, og det kan derfor være vanskelig å skille mellom disse tilbake i tid og når eventuell symptomlindring inntraff.

Telefonsamtale ville gitt subjektive data om bedring med relativt store feilkilder.

Istedenfor valgte vi å gjøre en journalgjennomgang av data 12 måneder etter inngrepet for å se på komplikasjoner og nytteverdi som beskrevet i tidligere avsnitt. Alle reinnleggelser av kardiovaskulær årsak eller andre MACCE er registrert, inkludert de som er lagt inn med brystmerter hvor undersøkelser har vært normale og en har konkludert med angstproblematikk eller liknende. Sistnevnte inkluderes da slike

innleggelser er en påkjenning for pasienten, og muligens hadde vært unngått hvis de ikke hadde vært behandlet for en CTO i utgangspunktet.

Antall forsøk er antall ganger det er forsøkt (inkludert ad hoc wireforsøk) å intervensere på aktuell lesjon. Dette inkluderer ad hoc-forsøk, og forsøk langt tilbake i tid når det er registrert i DIPS. *Antall planlagte CTO-prosedyrer* er antall forsøk pasienten har vært gjennom på aktuell CTO-lesjon som er registrert i CTO registeret. Disse forsøkene er som regel elektive, ikke-ad hoc, gjort på dagtid med et godt utvalg av utstyr tilgjengelig. De skiller seg også fra ordinære PCI-inngrep med at man har satt av ekstra tid og det er en spesialisert operatør som utfører prosedyren. Noen pasienter i CTO registeret har fått gjort revaskularisering av CTO under forløpet av en akutt innleggelse.

Ekkokardiografiske undersøkelser gjort i forkant av prosedyren og inntil 12 måneder postprosedyre er gjennomgått for å vurdere eventuell endring i EF. Hvis EF er oppgitt i et intervall, er gjennomsnittet av intervallet oppgitt. Normal EF er i intervallet 55-70 %, disse pasientene har fått verdien 62,5 %. Om vevet er viabelt eller ikke er vurdert med strain-ekko (s-ekko).

Ved å skille pasientene inn i vellykkede og ikke vellykkede prosedyrer, kan man undersøke om det er noen faktorer som kan predikere en vellykket prosedyre. Hvis man finner en god metode for å predikere utfall, vil det kunne gi en betydelig nytteverdi for pasientene. Da kan man være mer tilbakeholden med å tilby pasienter i høy-risikogrupper denne form for behandling, for å heller prøve en mer forsiktig tilnærming initialt.

Oppgaven er godkjent av Personvernombudet (PVO) ved UNN Tromsø. Videre er Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) kontaktet angående tillatelse for å gjennomføre arbeidet. Siden oppgaven er godkjent fra PVO som kvalitetssikringsstudie, er det ikke behov for å søke godkjenning hos REK. All pasientinformasjon er anonymisert ved å gi hver prosedyre et unikt identifikasjonsnummer som kun er koblet til en nøkkelfil. Denne filen ligger lagret i en kryptert mappe opprettet av PVO, på en av UNN sine servere.

Artikler brukt i oppgaven er oversendt fra veileder, funnet gjennom søk i PubMed (både med og uten MeSH-termer) eller gjennom referanselisten på allerede lest litteratur.

All data er innsamlet i et eget utviklet skjema i Microsoft Office Excel 2016, og videre analysert i Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Grafisk fremstilling av resultater er gjort med SPSS, Microsoft Office Word og Excel 2016. I tabeller er data fremstilt som n (%), gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) eller median (interkvartilbredde, IQR) hvis ikke annet er spesifisert. Hvor det åpenbart er skjevfordelte data har vi valgt å bruke median (IQR). Der vi har manglende verdier i datamaterialet, har vi gått ut i fra at disse er tilfeldig fordelt og at det derfor trolig ikke foreligger seleksjon. Funn regnes som statistisk signifikant forskjellige dersom p-verdi er på 5 % nivå eller lavere. Der det er aktuelt brukes krysstabeller med kji-kvadrattest, og hvis forventet verdi i celler er lavere enn fem brukes Fisher's exact test. Videre brukes independent samples t-test og binær logistisk regresjonsanalyse. Beregning av blodprøvesvar og EF gjøres med one sample t-test og ikke parametrisk testing i form av Wilcoxon signed ranks test.

I det opprinnelige skjemaet var noen pasienter ført opp flere ganger siden de har gjennomgått prosedyren i senere tid, enten på grunn av tidligere mislykkede forsøk eller på grunn av andre lesjoner. For å få en korrekt fremstilling av demografiske data er alle duplikater slettet (n=122). For å få en korrekt fremstilling av første gangs suksessrate, prosentvis fordeling av lokalisasjon av lesjon o.l., er førstegangsregistreringen av alle unike lesjoner i registeret beholdt, resten slettet (n=126). Det opprinnelige skjemaet er brukt for å vurdere komplikasjonsrate, prosedyrens karakteristika o.l. (n=137).

5 Resultater

5.1 Demografi

Tabell 1 forteller oss hvem pasientene som gjennomgår PCI av CTO er. Kvinner utgjør mindre enn en fjerdedel av pasientgrunnlaget. Videre ser man at pasientene har gjennomgående høy risiko for hjerte- og karsykdom. En stor andel av pasientene har historie med hypertensjon og dyslipidemi, omtrent hver femte pasient har diabetes mellitus, flertallet er røykere eller tidligere røykere, gjennomsnittlig BMI er over normalområdet og ligger i kategorien overvekt. 58,2 % av pasientene har gjennomgått et tidligere hjerteinfarkt. En relativt stor andel (17,2 %) av pasientene har redusert nyrefunksjon (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) allerede før inngrepet. Mange av pasientene har etablert hjerte- og karsykdom, og har gjennomgått PCI

eller ACB-operasjon tidligere. Fire pasienter (3,3 %) fikk gjort CTO prosedyren ad hoc etter koronar angiografi (CAG). 83,6 % av pasientene har gjort en ekkokardiografi i forkant av prosedyren. En relativt lav andel av pasientene (38,5 %) fikk gjort en grundig viabilitetsvurdering av myokard med strain-ekko forut intervensjon på den aktuelle CTO. En pasient har fått gjort viabilitetsvurdering med myokardscintigrafi.

Det var mulig å gradere CCS og/eller NYHA klasse på 108 av 122 pasienter. Blant disse var 96 pasienter (88,9 %) i CCS og/eller NYHA klasse ≥ 2 .

Tabell 1: Demografiske bakgrunnsdata

Alder (år)	62,9 \pm 10,6 *
Andel menn	93 (76,2) *
Hypertensjon	104 (85,2) *
Dyslipidemi	103 (84,4) *
Diabetes mellitus	26 (21,3) *
Røyk	
Ja	42 (34,4) *
Tidligere røyker	54 (44,3) *
Nei	26 (21,3) *
BMI	28,1 \pm 4,5 *
CCS	1,9 \pm 1,0 *
NYHA	2,2 \pm 0,7 *
Viabilitetsvurdering av myokard	47 (38,5) *
Tidligere hjerteinfarkt	71 (58,2) *
Antall tidligere hjerteinfarkt	0,9 \pm 1,1 *
Tidligere CAG	118 (96,7) *
Tidligere PCI	94 (77,0) *
Tidligere ACB-operert	24 (19,7) *
eGFR <60 før prosedyre	21 (17,2) *
Innleggelsesårsak	
Stabil CAD	89 (70,6) †
NSTEMI	19 (15,1) †
Hjertesvikt/kardiomyopati	9 (7,1) †
Ustabil angina pectoris	7 (5,6) †
STEMI	1 (0,8) †
Arytmi	1 (0,8) †
EF % før prosedyre	
≥ 50	60 (58,8) ††
30-49	29 (28,4) ††
<30	13 (12,7) ††

Tabell 1: tall er oppgitt som gjennomsnitt \pm SD eller n (%).

*Alle duplikater er fjernet, n=122

†Alle 1. gangsforsøk på lesjoner, n = 126

†† Kun 102 av 122 pasienter har oppgitt EF %, prosentvis fordeling ut i fra dette.

Ved gjennomgang av CTO registeret kommer det frem at noen pasienter er ført opp flere ganger. 13 pasienter ble innlagt for et andre forsøk på samme lesjon, og to pasienter gjennomgikk hele tre planlagte CTO-prosedyrer for å åpne aktuell lesjon. Ved journalgjennomgang er det skrevet ned totalt antall ganger man tidligere har forsøkt å intervensere på aktuell lesjon. Ved 61 innleggelser var det første gang, 63 innleggelser andre gang, elleve innleggelser tredje gang og ved to tilfeller var det fjerde gangen en forsøkte å intervensere på samme lesjon. Disse forsøkene inkluderer ad hoc wireforsøk.

Tabell 2: Faktorer kjent på forhånd og utfall			
	Vellykket (n=97)	Mislykket (n=25)	P-verdi
Andel menn	72 (74,2)	21 (84,0)	0,306
BMI	28,0 ± 4,4	28,6 ± 4,6	0,534
Alder	63,3 ± 11,0	61,5 ± 9,3	0,408
Nåværende røyker	28 (28,9)	14 (56,0)	0,011
Hypertensjon	82 (84,5)	22 (88,0)	0,663
Dyslipidemi	80 (82,5)	23 (92,0)	0,242
Diabetes mellitus	19 (19,6)	7 (28,0)	0,360
Tidligere hjerteinfarkt	54 (55,7)	17 (68,0)	0,265
Antall hjerteinfarkt	0,8 ± 1,0	1,2 ± 1,4	0,148
Tidligere ACB-operert	19 (19,6)	5 (20,0)	0,580
eGFR <60	17 (17,5)	4 (16,0)	0,562
EF ≥50 % før prosedyre*	30 (37,0)	12 (57,1)	0,095

Tabell 2: Uten duplikater, n=122. Tall oppgitt som gjennomsnitt ± SD eller n (%).
*n=102, mangler EF % på de resterende pasientene

Tabell 2 sammenlikner faktorer man kjenner til før inngrepet, og viser om disse har noen betydning for om prosedyren blir vellykket eller ikke. Som man kan lese

av tabellen er røykestatus den eneste faktoren med signifikante funn. Blant mislykkede prosedyrer er det en signifikant større andel som er røykere sammenliknet med den vellykkede gruppen (56,0 % mot 28,9 %, p-verdi 0,011).

Videre analyser viser også at det ikke er noen signifikant forskjell mellom lesjonens lokalisasjon (RCA, CX, LAD) og om prosedyren blir vellykket eller ikke (p-verdi 0,646).

5.2 Prosedyren

Totalt er det 137 prosedyrer registrert i CTO registeret i tidsperioden januar 2013 og ut april 2016. Av disse er 126 prosedyrer registrert som førstegangsprosedyre i registeret, med en suksessrate på 80,2 %. Suksess er definert som godt angiografisk resultat.

Som nevnt tidligere kan PCI av CTO være svært krevende og omfattende prosedyrer. Gjennomsnittlig varighet på prosedyren er i denne studien 146 minutter, med korteste tid på 34 minutter og lengste tid på 390 minutter. Dette påvirker kontrastvolum, som i snitt ligger på 298 ml. Det laveste volum gitt er 100 ml, mens høyeste forbruk av kontrast er 680 ml. Gjennomsnittlig stråledose er 13926 μGym^2 , med laveste verdi 809 og høyeste på 68401. Gjennomlysningstiden varierer fra 9 minutter til 159 minutter, med et gjennomsnitt på 56 minutter. Median liggetid på sykehuset er 3 døgn, med korteste opphold på 1 døgn og lengste på 58. Videre har vi hentet ut tall fra NORIC om alle PCI utført ved UNN Tromsø i 2015 (n=1499).

Medianverdier (IQR) for stråledose er 4806 (2419-9056) μGym^2 , gjennomlysningstid 11,4 (7,1-18,3) minutter og kontrastvolum 170 (130-230) ml.

Det er vanligst å bruke en kombinasjon av tilgang via arteria radialis og femoralis, med retrograd metodikk og kontralateral kontrastinjeksjon. Alle pasientene fikk implantert drug-eluting stent (DES) bortsett fra to pasienter, som på grunn av annen underliggende sykdom og annen planlagt kirurgi fikk implantert bare-metal stent (BMS).

Tabell 3: Prosedyrerelaterte data

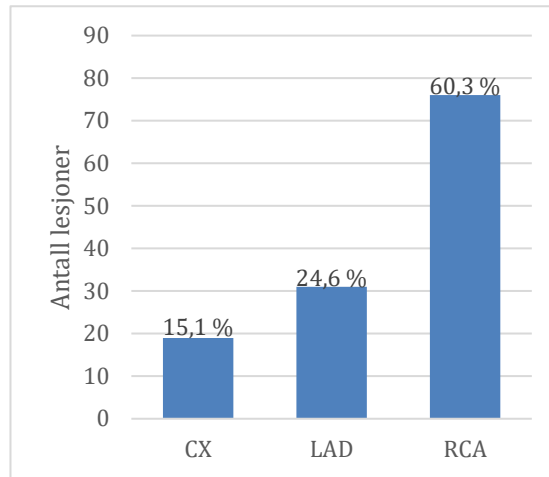
Vellykket prosedyre	101 (80,2) †
Okkludert koronarkar	
RCA	76 (60,3) †
LAD	31 (24,6) †
CX	19 (15,1) †
Antall døgn på sykehus	3 (2-7) ‡
Antall stenter	2,0 \pm 1,2 ‡
Okklusjonslengde (mm)	34 \pm 17 ‡
Stentlengde (mm)	68 \pm 33 ‡
Prosedyretid (min)	146 \pm 65 ‡
Kontrastvolum (ml)	298 \pm 116 ‡
Stråledose (μGym^2)	13926 \pm 11823 ‡
Gjennomlysningstid (min)	56 \pm 29 ‡
Tilgang	
Arteria femoralis	49 (35,8) ‡
Arteria radialis	24 (17,5) ‡
Begge	64 (46,7) ‡
Metodikk	
Retrograd	62 (45,3) ‡
Antegrad	52 (38,0) ‡
Kombinasjon	4 (2,9) ‡
Ikke oppgitt *	19 (13,9) ‡
Kalsifisering	
Mild	5 (3,6) ‡
Moderat	55 (40,1) ‡
Alvorlig	72 (52,6) ‡
Ikke oppgitt	5 (3,6) ‡
Intervenert på ikke-CTO samme prosedyre	31 (22,6) ‡
Kontralateral injeksjon	91 (66,4) ‡
Rotoblator	4 (2,9) ‡
Intravaskulær ultralyd	3 (2,2) ‡
Glykoprotein IIb/IIIa-hemmer	4 (2,9) ‡

Tabell 3: tall er oppgitt som gjennomsnitt \pm SD, median (IQR) eller n (%).

†Alle 1. gangsforsøk på lesjoner, n = 126

‡Alle oppføringer fra CTO register, n=137

*Metodikk er som regel ikke oppgitt hos mislykkede prosedyrer



Figur 1: Fordelingen av de ulike lesjonene i pasientpopulasjonen (n=126).

Når man ser på fordelingen av hvilken koronararterie som er okkludert, stikker høyre koronararterie (RCA) seg ut med hele 60,3 % av alle CTO som man har valgt å intervensere på. Se figur 1.

Tabell 4 viser prosedyrerelaterte faktorer og deres betydning på inngrepets resultat. Man leser av tabellen at hos de med alvorlig kalsifisering er prosedyren oftere mislykket (43,0 % mot 83,3 %, p-verdi <0,0004). Prosedyrens varighet sier ikke noe om hvordan utfallet til slutt blir. Det

har ingenting å si på utfallet om man velger å intervensere på ikke-CTO lesjoner under samme prosedyre i vårt pasientmateriale. Det er ingen forskjell i hvor mye symptomer pasienten har mellom de to gruppene, begge gruppene ligger gjennomsnittlig i CCS og NYHA klasse 2.

Tabell 4: Prosedyrerelaterte faktorer og utfall			
	Vellykket (n=106)	Mislykket (n=31)	P-verdi
Komplikasjoner *	13 (12,3)	7 (22,6)	0,128
1 års mortalitet †	3 (3,1)	3 (12,0)	0,100
Alvorlig kalsifisering ‡	40 (43,0)	20 (83,3)	<0,0004
Prosedyretime (min)	144 ± 67	151 ± 58	0,625
Kontrastvolum (ml)	293 ± 112	313 ± 127	0,413
Stråledose (mGy ²)	13679 ± 11737	14732 ± 12266	0,671
Gjennomlysningstid (min)	54 ± 31	61 ± 20	0,128
Intervensjon på ikke-CTO under samme prosedyre	25 (23,6)	6 (19,4)	0,621
CCS	2,0 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0,690
NYHA	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,5	0,710

Tabell 4: tall er oppgitt som n (%) eller gjennomsnitt ± SD
 * Hvis minst én av følgende er oppfylt: maskinell sirkulasjonsstøtte, disseksjon, tamponade, kontrastindusert nefropati og stråleskade i hud.
 † n=122
 ‡ n=117, 5 pasienter manglet informasjon om kalsifiseringsgrad.

Tabell 5 viser hvordan blodprøver og EF endrer seg i forhold til prosedyren. Kun pasienter hvor både før- og etterverdi er kjent, er inkludert i analysen. Hjertemarkørene TnT og CK-MB har en signifikant stigning i etterkant av prosedyren. Medianverdi er brukt da noen pasienter har svært høye verdier både før og etter, henholdsvis 56729-69100 ng/L for TnT og 600-285 µg/L for CK-MB. Det er ingen signifikant endring i nyrefunksjon før og etter inngrepet. Blant de 28 pasientene som har kjent EF før og etter inngrepet, er det en signifikant, gjennomsnittlig økning i EF på 6,5 %.

	Før prosedyre	Etter prosedyre	P-verdi
Troponin T *	12 (5-31)	145 (59-658)	<0,001
CK-MB †	2 (2-4)	7 (4-19)	<0,001
eGFR ‡	84 (66-96)	84 (71-96)	0,133
EF §	37,3 % (28-55)	43,8 % (39-60)	0,01

Tabell 5: tall er oppgitt som median (IQR)
 * n=110, referanseverdi <14 ng/L
 † n=109, referanseverdi <5 µg/L
 ‡ n=111, normalt >90 ml/min/1,73 m²
 § n=28, normalt 55-70 %

Ved å gjøre en subgruppeanalyse kan man få en mer representativ fremstilling av endring i hjertemarkørene hos de stabile pasientene med CTO. Tabell 6 inkluderer kun pasienter med innleggende diagnose stabil koronarsykdom (stabil CAD) og som har negative TnT- og CK-MB-verdier før inngrepet. Det er også en signifikant stigning i hjertemarkører etter prosedyren hos disse pasientene, men den er betydelig mindre sammenliknet med hele pasientpopulasjonen i tabell 5.

	Før prosedyre	Etter prosedyre	P-verdi
Troponin T	5 (5-10)	68 (17-277)	<0,001
CK-MB	2 (1,8-2,1)	5 (3-12)	0,001

Tabell 6: n=50, tall oppgitt som median (IQR).
 Referanseverdi TnT <14 ng/L
 Referanseverdi CK-MB <5 µg/L

5.3 Komplikasjoner og nytteverdi

Totalt fikk 20 pasienter (14,6 %) en eller annen form for komplikasjon etter prosedyren (behov for maskinell sirkulasjonsstøtte, tamponade, disseksjon, kontrastindusert nefropati og/eller hudskade). 17 pasienter fikk disseksjon av et koronarkar som følge av behandlingen. Dette utgjør 12,4 % av alle prosedyrene. Videre fikk 6 pasienter (4,4 %) tamponadeutvikling under prosedyren eller i løpet av innleggingsperioden. Andre alvorlige komplikasjoner er at tre pasienter (2,2 %) måtte behandles med maskinell sirkulasjonsstøtte som følge av prosedyren. Ytterligere to pasienter hadde allerede fått anlagt maskinell sirkulasjonsstøtte i forkant av den planlagte CTO-prosedyren, og hadde dette under inngrepet.

I løpet av den 12 måneder lange oppfølgingsperioden døde åtte (6,6 %) pasienter. To av disse pasientene døde som følge av andre årsaker (idiopatisk hjerneødem og endovaskulær behandling av et abdominalt aortaaneurysme med påfølgende nyresvikt og død). Disse pasientene ekskluderes derfor fra antall døde i oppfølgingsperioden. Man sitter da igjen med seks pasienter (4,9 %) som døde i løpet av oppfølgingsperioden på tolv måneder. Blant disse var det en pasient som døde på operasjonsbordet under prosedyren. Totalt døde tre pasienter i løpet av de første 30 dagene postoperativt, noe som gir en 30 dagers mortalitet for inngrepet på 2,5 %. En pasient fikk tamponade under prosedyren, med en påfølgende akutt ACB-operasjon og mange postoperative komplikasjoner som resulterte i et langvarig sykehusopphold og død. Når man regner disse fire dødsfallene som prosedyrerelatert så tilsvarer det 3,3 %.

Tabell 7 viser andelen av pasientene som får MACCE under eller i etterkant av prosedyren. Det er 122 pasienter (126 lesjoner) fordelt over 137 prosedyrer. Gjennom

Tabell 7: Større kardio- og cerebrovaskulære hendelser (MACCE)				
	MACCE 1 mnd	MACCE 6 mnd	MACCE 12 mnd	MACCE Total
Død *	4 (3,3)	2 (1,6)	0 (0)	6 (4,9)
Hjerteinfarkt	9 (6,6)	3 (2,2)	2 (1,5)	14 (10,2)
Ø-hjelp ACB-opr	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)
Hjerneslag	2 (1,5)	2 (1,5)	1 (0,7)	5 (3,6)
Revaskularisering av samme lesjon	2 (1,5)	0 (0)	3 (2,2)	5 (3,6)
Hjertestans	8 (5,8)	1 (0,7)	0 (0)	9 (6,6)
Totalt	26	8	6	40

Tabell 7: n=137. Tall er oppgitt som n (%). Viser andel pasienter som får MACCE under eller i etterkant av prosedyren.
* n=122

oppfølgingstiden på 12 måneder fikk totalt 28 av 122 pasienter (23,0 %) minst én av komponentene i MACCE i løpet av de 137 prosedyrene. I gruppen stabil CAD var tilsvarende MACCE 14 av 87 pasienter (16,1 %). Man ser at MACCE forekommer hyppigst innen 1 måned etter prosedyren, og avtar betraktelig etter det. Det må presiseres at enkeltpasienter kan representere flere av MACCE oppført i tabellen. Det er også viktig å beskrive to av hjertestansene og et av hjerteinfarktene ført opp i tabell 7. Den ene ble bradykard, hypotensiv og bevisstløs under prosedyren, og man gjorde kortvarig hjertekompresjoner før pasienten kviknet til. Det andre tilfellet var en pasient med primærprofylaktisk ICD (implantable cardioverter defibrillator, innoperert hjertestarter) som fikk stans innen 6 måneder postprosedyre. Et hjerteinfarkt oppført under MACCE 6 måneder var ifølge epikriser trolig et type 2 hjerteinfarkt sekundært til hypotensjon.

Det ble ikke registrert noen pasienter med stråleskade i huden som følge av høy stråledose. Det ble heller ikke registrert noen pasienter med varig nyreskade som følge av høyt kontrastforbruk. To pasienter hadde en stigning på ≥ 25 % i kreatinin. Den ene var innlagt med ukompensert hjertesvikt, nyresvikt og urinveisinfeksjon. Den andre pasienten var innlagt med trombolysbehandlet ST-elevasjons infarkt (STEMI) hvor det initialt var gjort rescue-PCI og anlagt IABP. Kreatininstigningen i dette tilfellet knyttes derfor ikke til selve CTO-prosedyren som var gjort i etterkant av alt dette. Begge pasientene oppfattes derfor ikke å ha nyreskade som følge av CTO-prosedyren.

Det var mulig å innhente informasjon om eventuell bedring etter prosedyren hos 68 av de totalt 106 vellykkede prosedyrene. 73,5 % av pasientene opplevde en bedring i symptomer etter prosedyren. Blant de 106 vellykkede prosedyrene ble 26 pasienter (24,5 %) reinnlagt på sykehus i løpet av oppfølgingsperioden.

6 Diskusjon

Resultatene fra de demografiske data viser at pasientgruppen som behandles for CTO ved UNN Tromsø i stor grad er menn, og at de har mange risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer. Det er ikke overraskende at de har slike risikofaktorer, da det er allment kjent at nevnte faktorer øker risikoen for hjerte- og karsykdommer, men det er likevel interessante funn. Videre ser man at suksessraten er meget god, og ligger på linje med høyvolum-operatører i USA (mer enn 50 inngrep årlig, suksessrate 81 %) beskrevet innledningsvis i oppgaven(3). Så mange som 73,5 % av pasientene hadde en bedring av symptomer i etterkant av en vellykket prosedyre. Før prosedyren var 88,9 % i NYHA og/eller CCS klasse ≥ 2 , dette funnet samsvarer godt med pasientpopulasjonen i en dansk studie nevnt tidligere (tilsvarende tall var her 87 %)(4).

En stor andel av pasientene har i forkant av prosedyren gjennomført en ordinær ekkokardiografi. Videre ser vi at en overraskende lav andel av pasientene har fått gjort en grundig viabilitetsvurdering i form av s-ekko i forkant av prosedyren. Det er mulig at resultatet fra den ordinære ekkokardiografiske undersøkelsen har vært tilstrekkelig, uten behov for ytterligere viabilitetsvurdering med strainmålinger. Dette har vi ikke tatt stilling til i datainnsamlingen, og er nok en systematisk feilkilde. Det er ikke registrert noen pasienter som har gjennomgått viabilitetsvurdering med MR. Vi har ikke gått gjennom røntgenbeskrivelser i DIPS, men det er ikke nevnt i faktisk gjennomgåtte dokumenter at slik utredning har vært utført. Dette kan være nok en systematisk feilkilde. På tross av mulige feilkilder fremstår systematikken i viabilitetsvurderingen uklar. Man gjør en viabilitetsvurdering med s-ekko for å se om området er infisert eller ikke, hvis det er tilfelle vil man ikke ha noe igjen for å intervensere på lesjonen. Da slipper pasienten å gjennomgå en prosedyre han eller hun sannsynligvis ikke har nytte av, med unødvendig risiko for komplikasjoner.

28 pasienter fikk gjort en ekkokardiografi i for- og etterkant av prosedyren. Disse pasientene har en gjennomsnittlig bedring i EF på 6,5 %. Om det er selve prosedyren som har ført til denne bedringen, eller om andre faktorer som medikamentell behandling har gjort det, vites ikke. Målingen av EF er i seg selv en undersøkelse med flere feilkilder. De er gjort med flere forskjellige maskiner, forskjellige ekkokardiologer,

og man kan bedømme EF både visuelt og med ulike beregningsmodaliteter. På tross av dette ser man likevel en signifikant bedring i venstre ventrikkels funksjon.

Mange pasienter har vært gjennom prosedyren flere ganger, og har vært utsatt for både høye stråledoser, stort kontrastvolum og lange prosedyre- og gjennomlysningstider. Man ser av resultatene at CTO PCI sammenliknet med ordinær PCI, har betydelig høyere stråledose, kontrastbruk og gjennomlysningstid. En slik varighet av prosedyren kan være belastende for den enkelte pasienten, og kontrastbruken kan gå ut over nyrefunksjonen. Videre er strålebelastningen stor for pasienten, men også den som utfører inngrepet. Likevel var det ingen pasienter som fikk påvist varig nyre- eller hudskade som følge av behandlingen. Det kan hende at noen pasienter har fått hudskader, men har latt være å oppsøke legehjelp for det eller at det er behandlet i primærhelsetjenesten eventuelt i privat praksis. Slike hudskader kommer gjerne sent, og oppdages som regel ikke hvis man ikke undersøker pasientene spesielt for dette i dager og uker etter prosedyren. Det kan likne solbrenthet eller presentere seg verre, som åpne sår, og øker kreftrisiko i området dersom oppstått(19). Ved kontrastindusert nefropati er nyrefunksjonsprøvene verst tre til fire dager etter prosedyren(20). Da kreatininmålinger gjort mye senere enn dette er inkludert i analysen, kan det hende at noen pasienter har gått under radaren. På tross av dette var det ingen epikriser som beskrev tilfeller av kontrastindusert nyreskade.

Komplikasjonsraten er på 14,6 %, noe som er relativt høyt for et elektivt inngrep. Det er viktig å ta i betraktning at definisjonen brukt i oppgaven er bred, og omfatter disseksjon, tamponade, stråleskade i huden, kontrastindusert nefropati og behov for maskinell sirkulasjonsstøtte. Videre fikk 23,0 % av pasientene en eller flere MACCE (død, hjerteinfarkt, hjerneslag, hjertestans, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, revaskularisering av samme lesjon). Dette tallet er betydelig lavere i pasientgruppen med stabil koronarsykdom. Det er uansett et viktig poeng at pasientene informeres grundig om inngrepets art, mulighet for og hyppighet av diverse komplikasjoner. Et elektivt inngrep bør ha så lav komplikasjonsrate som overhodet mulig.

En meta-analyse av 18 061 pasienter fra 65 ulike studier vurderte komplikasjoner i forbindelse med PCI av CTO. Sammenlikner man høyeste rapporterte komplikasjonsrate

i denne studien med våre funn, finner man at følgende komplikasjoner er innenfor: hjerteinfarkt, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, tamponade, kontrastnefropati og stråleskade i huden. Verdiene som avviker fra meta-analysen var forekomst av død (4,9 % mot 3,6 %), hjerneslag (3,6 % mot 0,7 %) og disseksjon (12,4 % mot 11,9 %). En viktig presisering er at meta-analysen ikke spesifiserer hvor lang oppfølgingstid det er på pasientene(5).

I denne studien er 30 dagers mortalitet 2,5 %, noe som tilsvarer tre pasienter. Hvis man ser nærmere på disse, viser det seg at to av dem var overflyttet til UNN Tromsø i forbindelse med STEMI hvor man forsøkte å åpne en CTO i løpet av innleggesperioden. Den siste pasienten ble innlagt med alvorlig, nyoppdaget hjertesvikt. Man kan derfor stille seg spørsmålet om pasientgruppen som er inkludert i denne studien er representativ for *den typiske CTO-pasienten*. Ideelt sett bør kun pasienter med CTO og stabil koronarsykdom som innlegges elektivt, inkluderes i materialet. Pasienter som ikke oppfyller disse vilkårene har muligens andre forutsetninger for teknisk suksess, komorbiditet og reservekapasitet. På denne måten kan man få en mer korrekt fremstilling av hvordan det går med pasientene. Trolig er den reelle mortaliteten og komplikasjonsraten for pasienter med CTO og stabil koronarsykdom lavere enn presentert i denne oppgaven.

24,5 % av pasientene med vellykket prosedyre ble i løpet av de påfølgende 12 månedene reinnlagt på sykehus. Dette inkluderer, som spesifisert tidligere, alle reinnleggelser av kardiovaskulær årsak eller andre MACCE, inkludert de som er lagt inn med brystmerter hvor undersøkelser har vært normale og man har konkludert med angstproblematikk eller liknende. Dette vitner i utgangspunktet om en syk pasientpopulasjon. Man kan spørre seg om de pasientene som ble reinnlagt og utskrevet uten funn, i utgangspunktet ville ha blitt lagt inn hvis de ikke hadde gjennomgått CTO-prosedyren. Det kan hende at man gjennom prosedyren sykelliggjør pasientene, og at de som følge av dette blir mer bekymret som igjen fører til unødvendige innleggelser. En innleggelse for den enkelte pasient kan være nokså belastende.

Blodprøvesvarene viser at pasientene får en signifikant økning i hjertemarkører etter CTO PCI, noe som viser seg spesielt på den meget sensitive markøren TnT. Hos stabile

pasienter med negative hjertemarkører før prosedyren, holdt medianen for TnT seg under referanseområdet for prosedyrerelatert hjerteinfarkt (hjerteinfarkt type 4a, ≥ 70 ng/L)(21). Det er forventet å ha en viss markørstigning etter en slik langvarig og kompleks prosedyre.

Hele 60,3 % av alle CTO i registeret er lokalisert til høyre koronararterie (RCA). Det er ikke lett å si om det skyldes fordi det er mer vanlig å ha en okkludert RCA, om det er tryggere å intervenere perkutant i dette segmentet eller om den i større grad gir opphav til symptomer. Det er likevel en interessant observasjon, og man har i andre studier også sett at RCA er hyppig representert(5, 22).

Kun 22 av 126 lesjoner har oppgitt okklusjonslengde. Gjennomsnittlig okklusjonslengde er 34 mm, noe som er ganske langt. J-CTO score gir ekstra poeng til lesjoner ≥ 20 mm, da disse regnes som mer utfordrende å intervenere på. Hele 45,3 % av inngrepene er gjort med retrograd metodikk, noe som skiller seg fra faglitteraturen hvor det ligger på 20-26,4 % (4, 5, 12). Retrograd tilnærming er i utgangspunktet mer komplisert enn antegrad, og det kan tenkes at lesjonene i denne studien er mer komplekse sammenliknet med andre studier.

Hver femte pasient i denne studien er tidligere ACB-operert. Slike operasjoner er omfattende, og mange pasienter kan ikke gjennomføre den på grunn av komorbiditet. Det kan tenkes at pasientene i denne studien ikke kan gjennomgå enda en ACB-operasjon, og at man derfor forsøker å intervenere perkutant. Flere studier viser omtrent samme forekomst av tidligere bypassopererte pasienter i studiepopulasjonen(3-5).

I denne studien utgjør kvinner en liten andel av pasientgrunnlaget. Hele 76,2 % av pasientene er menn. Årsaken til dette er uvisst, og man kan spørre seg om det foreligger en viss seleksjonsbias. Det kan tenkes at kvinner har mer atypiske symptomer, at de underrapporterer plagene sine eller at de har en annen forekomst av CTO. Tidligere siterte studier i denne oppgaven rapporterer liknende kjønnsfordeling, med en andel menn på 78-84,8 % (3-5, 7).

Det var vanskelig å følge opp pasientene i ettertid på grunn av varierende grad av dokumentasjon i journalene. I tillegg til dette var det få pasienter som ble fulgt opp i

etterkant av prosedyren med telefonsamtale angående eventuell bedring. Optimalt skulle man ha gjort en klassifisering av NYHA/CCS på bestemte tidspunkt før og etter inngrepet, og aller helst brukt anerkjente selvrapporterings skjema som Seattle Angina Questionnaire eller Short Form Survey Instrument (SF-36) til å vurdere nytteverdi. Informasjon om pasientens bedring er i denne studien stort sett innhentet av operatøren som gjorde prosedyren via telefonsamtale. Dette gir opphav til feilkilder da operatøren ubevisst kan underrapportere plager, symptomer eller komplikasjoner, og det kan være vanskelig for pasienten å svare helt ærlig under en telefonsamtale. Placeboeffekten er en viktig faktor da man gir en behandling som ikke er godt evidensbasert, men både operatør og pasient har et sterkt ønske om at dette skal bedre pasientens situasjon. En annen mulig feilkilde i studien er at operatøren selvrapporterer data om prosedyren inn i CTO registeret, f.eks. om teknisk suksess. Man har ikke gått inn i angiografifilmen for å bekrefte dette.

Alle data i studien baserer seg på journalgjennomgang. Det er ikke alt som tas opp mellom lege og pasient som faktisk dokumenteres, noe som er en svakhet når man skal vurdere nytteverdien av inngrepet. Det er på den andre siden en styrke ved oppgaven når det kommer til å beskrive komplikasjoner og MACCE i etterkant av prosedyren.

De faktorene som mest sannsynlig har størst betydning for teknisk suksess er anatomi. Dette omfatter lesjonens lokalisasjon, kollateralnettverk, lengde, kalsifiseringsgrad og hvor bøyd den er. Ved å inkludere gjennomgang av angiografifilm kunne dette blitt inkludert i større grad. Lesjonene i kategorien alvorlig skiller seg signifikant fra mild og moderat når det kommer til suksessrate. Dette funnet må man ikke stole blindt på da faktorer som er brukt i vurderingen av hardhet blant annet omfatter mislykket prosedyre. Det kan være en stor svakhet at undertegnede har vurdert dette, da det optimalt er operatøren som faktisk har kjent på hardheten selv, som bør gjøre det. For å kunne lettere sammenlikne lesjonene, ville skåringssystemer som J-CTO Score eller SYNTAX-score (Synergy between PCI with TAXUS drug-eluting stent and Cardiac Surgery) være alternativer(17, 23). Disse har i midlertid også sine svakheter, siden det er vanskelig å sette tall på kompleksiteten i prosedyrene.

Pasientgrunnet i denne oppgaven er ganske lite med en stor spredning i data. Dette gir opphav til stor usikkerhet ved statistiske analyser, og det skal ikke så mye til før man får et signifikant funn eller motsatt. Hver enkelt kasus teller derfor relativt mye, noe man kunne justert for ved å ha et større pasientgrunnlag med strengere kriterier for inklusjon og eksklusjon.

Etter gjennomgang av dataene som foreligger ser vi at en bedre dokumentasjon av pasientenes helhetlige situasjon, CCS klasse, NYHA klasse, viabilitet før og etter en omfattende CTO-prosedyre, er nødvendig for å vurdere indikasjoner og resultater av behandlingen. Studien gir mersmak til å forske videre på området, for eksempel i form av gullstandarden – en randomisert kontrollert studie som sammenlikner CTO PCI med optimal medikamentell behandling.

Vi mener det er viktig at man ved innkomst av nye pasienter undersøker hvilke symptomer de har, og graderer disse. Et viktig poeng å fremme er konsekvensene plagene har for den enkelte i dagliglivet. Man må veie opp risiko for komplikasjoner mot nytteverdi av inngrepet. Det kan tenkes at en stillesittende person i CCS 3 kan ha det helt greit i denne situasjonen, mens en svært aktiv, ung person i CCS 1 kan synes plagene er uholdbare i forhold til pasientens oppfattelse av livskvalitet og forventninger til egen ytelse. Prosedyren bør derfor kun tilbys dersom det foreligger en klar indikasjon. Videre bør det undersøkes om pasienten har fått gjort en viabilitetsvurdering av myokard i forkant av inngrepet. En gjennomgang av tidligere behandling pasienten har forsøkt og effekten av den må vurderes. Compliance av medikamentinntak undersøkes da den generelt er lav i befolkningen, spesielt ved tilstander som hypertensjon og dyslipidemi(24). Noen av pasientene får optimalisert den medikamentelle behandlingen av sin grunnsykdom under innleggelsesperioden. Dette gjelder blant annet de med hjertesvikt. Suboptimal medikamentell behandling av grunnsykdom kan utgjøre en del av plagene til pasientene, noe som bør undersøkes før man intervenserer på lesjonen. Det er viktig å understreke for pasienten betydningen av sekundærprofylakse også i etterkant av prosedyren.

De foreløpige resultatene fra DECISION-CTO viser ingen signifikant forskjell i livskvalitet, EF, angina pectoris eller komplikasjoner blant pasientene med CTO som

behandles medikamentelt eller med revaskularisering. Denne studien har selv flere styrker og begrensninger, men tatt i betraktning at det er den eneste RCT å oppdrive på temaet bør man ha det in mente når en tar stilling til behandlingsmodalitet.

Et mål må være at man gir pasienten den best mulige behandlingen uten at man tar unødvendig stor risiko. Funnene av komplikasjonsrate, suksessrate og grad av bedring i denne studien er derfor nyttig for både pasient og operatører. Kort oppsummert er CTO PCI ved UNN Tromsø kjennetegnet av høy suksessrate, stor andel med bedring av symptomer og komplikasjonsrater på høyde med annen publisert litteratur. Det er med andre ord en ikke helt ufarlig prosedyre. Det er derfor viktig å belyse sterke og svake sider av de ulike behandlingsmodalitetene, slik at pasienten i samråd med legene får ta det beste valget for han eller henne.

7 Konklusjon

Vår studie viser at flertallet av pasientene som gjennomgår CTO PCI ved UNN Tromsø er middelaldrende menn med mange risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer. En stor andel av pasientene har vært gjennom prosedyren flere ganger. Selve inngrepet er kjennetegnet med høy stråledose, lang prosedyre- og gjennomlysningstid og stort kontrastforbruk. Suksessraten er høy, og en stor andel av pasientene opplever symptomatisk bedring i etterkant. Prosedyren er imidlertid komplisert, og relativt mange pasienter får komplikasjoner under eller i etterkant av inngrepet.

Komplikasjons- og suksessraten er likevel på omtrent samme nivå som annen publisert litteratur på temaet. På bakgrunn av dette bør den kun tilbys på rett indikasjon.

Journalgjennomgang viser at pasientene i liten grad følges opp i etterkant av prosedyren. Hvis man ønsker å evaluere effekten av inngrepet må de følges bedre opp.

Resultatene fra denne studien kan hjelpe pasientene og legene i valget om hvilken behandlingsmodalitet som skal tilbys. Den kan også påvirke hvordan pasientene følges opp i etterkant av prosedyren.

8 Referanser

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
3. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, 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.
4. Christensen MK, Freeman PF, Rasmussen JG, Villadsen AB, Raungaard B, Jensen SE, et al. Chronic total coronary occlusion: treatment results. *Scand Cardiovasc J.* 2017;1-5.
5. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, 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.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.

7. Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, Marzà F, Garbo R, Contegiacomo G, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3189-98.
8. Azzalini L, Vo M, Dens J, Agostoni P. Myths to Debunk to Improve Management, Referral, and Outcomes in Patients With Chronic Total Occlusion of an Epicardial Coronary Artery. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1774-80.
9. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Kutys R, Ladich E, et al. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. *Eur Heart J.* 2014;35(25):1683-93.
10. Graham JJ, Buller CE. How to Set Up a Chronic Total Occlusion Angioplasty Program. In: Rinfret S, editor. *Percutaneous Intervention for Coronary Chronic Total Occlusion: The Hybrid Approach.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 13-8.
11. Joyal D, Mansour S. How to Justify CTO Revascularization. In: Rinfret S, editor. *Percutaneous Intervention for Coronary Chronic Total Occlusion: The Hybrid Approach.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-11.
12. Park SJ. DECISION-CTO: Optimal Medical Therapy With or Without Stenting For Coronary Chronic Total Occlusion. Presentert på American College of Cardiology Annual Scientific session (ACC 2017), Washington, DC. Sist oppdatert 18.03.2017. Sist besøkt 22.05.2017. Tilgjengelig fra: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/03/17/08/40/decision-cto>.
13. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre - Årsrapport NORIC 2015. Sist oppdatert 30.09.2016. Sist besøkt 11.05.2017. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/7_arsrapport_2015_noric.pdf.
14. ClinicalTrials.gov med søkeordene revascularization, chronic total occlusion, optimal medical treatment. Sist besøkt 25.04.2017. Tilgjengelig fra:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=revascularisation+chronic+total+occlusion+optimal+medical+treatment&Search=Search>.

15. ClinicalTrials.gov med søkeordene euro cto. Sist besøkt 24.05.2017. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=euro+cto&Search=Search>.

16. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2006;355(23):2395-407.

17. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu 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.

18. Norsk Elektronisk Legehåndbok - eGFR kalkulator Sist oppdatert 15.02.2017. Sist besøkt 24.05.2017. Tilgjengelig fra: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/nel/skjemakalkulatorer/kalkulatorer/diverse/egfr-kalkulator/>.

19. Wolf JLR, Ling M. Radiation dermatitis. UpToDate: Wolters Kluwer; Sist oppdatert 09.05.2017. Sist besøkt 29.05.2017. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/radiation-dermatitis>.

20. Rudnick MR. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. UpToDate: Wolters Kluwer; Sist oppdatert 16.12.2016. Sist besøkt 29.05.2017. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-nephropathy>.

21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33(20):2551-67.

22. Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, Sanguinetti F, Garot P, Untersee T, et al. A Clinical and Angiographic Scoring System to Predict the Probability of Successful First-Attempt Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Total Chronic Coronary Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(12):1540-8.
23. SYNTAX Score Working Group. Sist oppdatert 2016. Sist besøkt 19.05.2017. Tilgjengelig fra: <http://www.syntaxscore.com/>.
24. Hov I, Bjartnes M, Slordal L, Spigset O. Tas legemidler som foreskrevet? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012;132(4):418-22.

9 Grade-vurdering

Gradevurderingen er gjort ut ifra på tabellene under, hentet fra Finn Egil Skjeldestads forelesning «Litteraturevaluering og oppsummering – hvordan gjør vi det?» holdt 6. mars 2014.

Level	Type of evidence	Recommendation
Ia	Evidence obtained from a systematic review of randomised controlled trials	A
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial	
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation	B
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study	
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies	C
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	

Kvalitet	Studiedesign	Nedgrader om:	Oppgrader om:
Høy	RCT	Studiekvalitet -1 Alvorlige begrensninger -2 Svært alvorlige begrensninger Inkonsistens uforklarlig heterogenitet -1 Alvorlig -2 Svært alvorlig Indirekthet -1 Alvorlig -2 Svært alvorlig Upresise data -1 Alvorlig -2 Svært alvorlig Publikasjons-skjevhet -1 Sannsynlig -2 Svært sannsynlig	Sterke assosiasjoner: +1, sterk assosiasjon +2, veldig sterk assosiasjon Dose-respons +1, dose-respons gradient Konfunderende faktorer motsatt +1, alle forventede forklaringsfaktorer virker motsatt retning
Middels			
Lav	Observasjonsstudie		
Veldig lav	All annen informasjon		

Referanse:			GRADE
Christensen MK, Freeman PF, Rasmussen JG, Villadsen AB, Raungaard B, Eggert JS, Thuesen L. <i>Chronic total coronary occlusion: treatment results.</i> Scandinavian Cardiovascular Journal. 2017:1-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/14017431.2017.1319575			Dokumentasjon III
			Anbefaling Lav/C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Beskrive PCI av CTO ved innfasing av denne behandlingsmodaliteten ved et nordisk PCI-senter.	Studiedesign: Retrospektiv registerstudie Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Pasienter behandlet med PCI av CTO ved Aalborg universitetssykehus i perioden januar 2010 – desember 2015. Prosedyrer med gjennomlysningstid <5 minutter ekskluderes. I utfallet er pasienter som gjennomgikk non-CTO PCI under samme prosedyre ekskludert. Datagrunnlaget: 503 pasienter (594 lesjoner). Utfall (outcome) validering: suksess vs mislykket prosedyre. Suksess definert som <30 % reststenose med TIMI flow 3 postprosedyre. Viktige konfunderende faktorer: svært selektert gruppe. Pasienter som man har valgt å ikke bypassoperere eller behandle rent medikamentelt.	81 % av pasientene presenterte med angina pectoris, 10 % gjennomgikk prosedyren pga reversibel myokardiell ischemi. Resterende 9 % ble gjort på bakgrunn av hjertesvikt, NSTEMI og arytmi. Suksessrate 69 %. Alvorlige prosedyrerelaterte komplikasjoner forekom hos 4 % (død, hjerneslag, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, tamponade, hjerteinfarkt). 0,5 % fikk stråleskade i hud, 1 % hadde ervervet redusert nyrefunksjon postprosedyre. Oppfølgingsperiode på 3 måneder. 87 % av pasientene var NYHA og/eller CCS ≥2 før prosedyren, ved oppfølging utgjorde denne gruppen kun 22 %. 90 % av pasientene med suksessfull prosedyre rapporterte bedring ved oppfølging.	Styrke: Suksessrate og komplikasjonsrate samsvarer med liknende studier. Data hentet ut fra nasjonalt register. Svakhet: Hvordan er bedring målt? Ikke spesifisert. Ikke alle prosedyrer er elektive CTO-prosedyrer. Noen prosedyrer er gjort ad hoc uavhengig av operatørens erfaring, ved mislykket forsøk kalles pasienten inn til elektiv CTO-prosedyre med spesialisert operatør. Kan forklare noe lavere suksessrate. Ingen kontrollgruppe (medikamentelt behandlet eller ACB-opererte). Kort oppfølgingsperiode.
Konklusjon	Rutinemessig bruk av retrograd tilnærming gir en tendens til høyere suksessrate. PCI av CTO har høyere komplikasjonsrate sammenliknet med non-CTO PCI. Vanskelig å predikere suksess basert på demografi og lesjonens karakteristikk. Klinikk, objektive tegn på myokardiell ischemi og risikofaktorer ved prosedyren må vurderes før man tar stilling til behandlingsmodalitet.		
Land	Aalborg, Danmark		
År datainnsamling	2016		
Statistiske metoder:	Gjennomsnitt ± SD, median ± IQR, Fisher's exact test		

Referanse:			GRADE				
Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, Kennedy KF, Spertus JA, Holmes DR, Grantham JA. <i>Procedural Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry)</i> . JACC: Cardiovascular Interventions. 2015;8(2):245-53. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.08.014			<table border="1"> <tr> <td>Dokumentasjon</td> <td>III</td> </tr> <tr> <td>Anbefaling</td> <td>Lav/C</td> </tr> </table>	Dokumentasjon	III	Anbefaling	Lav/C
Dokumentasjon	III						
Anbefaling	Lav/C						
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer				
Bekrive frekvens, predikerende faktorer og utfall ved PCI av CTO i USA.	Studiedesign: Retrospektiv registerstudie Rekruttering deltakere: Fra det nasjonale cadiovaskulære dataregisteret for PCI. Startet opp av American College of Cardiology, 1387 sykehus i USA har rapportert til registeret om data i denne studien.	PCI av CTO utgjør 3,8 % av totalt PCI-volum, prosedyren blir mer og mer vanlig. CTO pasientene er yngre, i større grad menn, og har i større grad hatt hjerteinfarkt eller PCI eller redusert venstre ventrikelfunksjon sammenliknet med den generelle befolkningen som får gjort PCI. De utsettes for høyere kontrastvolum og lengre gjennomlysningstid sammenliknet med non-CTO PCI. Suksessraten var lavere for CTO PCI sammenliknet med ordinær PCI (59 % vs 96 %, p <0,001). Suksessrate øker i takt med operatørvolum. CTO prosedyren var oftere vellykket hos yngre røykere som har en totalokkludert LAD.	Styrke: Største registerstudie gjort på CTO. Representativ fremstilling av den amerikanske befolkningen. Svakhet: Kun komplikasjoner ifm prosedyren. Vet ikke hvorfor den enkelte pasient er valgt ut til PCI av CTO og ikke andre behandlingsformer. Ikke utelukkende spesialiserte CTO-senter som utfører prosedyren. Ingen oppfølging i etterkant av prosedyren. Pasientens symptomer er dårlig vurdert i forkant av prosedyren, og ikke vurdert i etterkant. Mangler sammenligningsgruppe (medikamentell behandling eller ACB-operasjon). Alle forsøk, inkludert ad hoc hos ikke spesialiserte CTO-senter er inkludert. Gir lavere komplikasjons- og suksessrate.				
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Pasienter med stabil koronarsykdom som gjennomgikk PCI i perioden 01.07.2009 til 31.03.2013. Datagrunnlaget: 594 510 PCI-prosedyrer hvor 22 365 var på CTO. Utfall (outcome) validering/eksponeringsvariabler: Sammenlikner først PCI av CTO vs non-CTO, deretter suksess vs mislykket blant CTO. Suksess definert som <50 % angiografisk stenose med TIMI flow 3 postprosedyre uten MACE (død, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, hjerneslag, tamponade) under prosedyren.	CTO-prosedyrene hadde høyere forekomst av MACE sammenliknet med ordinær PCI (1,6 % vs 0,8 %, p<0,001).	Hva diskutere forfatterne? Gjør lite PCI av CTO, bør gjøre mer.				
PCI av CTO utføres relativt sjeldent på pasienter med stabil koronarsykdom. Prosedyren er assosiert med høyere komplikasjonsrate og lavere suksessrate sammenliknet med non-CTO PCI. Suksessrate avhenger av operatørens erfaringsgrunnlag og flere faktorer hos pasienten selv.	Viktige konfunderende faktorer: Selektert pasientgruppe, studien sier ikke noe om hvorfor disse pasientene er valgt til PCI-behandling istedenfor bypassoperasjon eller medikamentell behandling.						
Land							
USA							
År datainnsamling	Statistiske metoder: gjennomsnitt ± SD, kji-kvadrattest, multivariabel logistisk regresjonsanalyse.						
2014							

Referanse: Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, Marzà F, Garbo R, Contegiacomo G, Marzocchi A, Niccoli G, Gagnor A, Varbella F, Desideri A, Rubartelli P, Cioppa A, Baralis G, Galassi AR. <i>Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions</i> . European Heart Journal. 2015;36(45):3189-98. DOI: http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv450			GRADE
			Dokumentasjon IIb
			Anbefaling Middels/B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Beskrive forekomst, kjennetegn og utfall i ulike behandlingsstrategier av CTO.	Studiedesign: prospektiv, multisenter, ikke-randomisert, kontrollert før- og etterstudie. Rekruttering deltakere: Pasientene er valgt ut fra 12 høyvolum angiologer i Italia, som totalt gjorde 15619 CAG på 1 år. Inklusjons-/eksklusjonskriterier: ≥1 CTO i en stor koronararterie ≥2,5 mm diameter. Ekskluderes hvis tidligere ACB-operert eller forventet levetid <1 år. Datagrunnlaget: n=1777 fordelt på OMT (n=826), PCI (n=776), ACB-operasjon (n=175). Utfall (outcome) validering: Suksess dersom reststenose <30 % og TIMI 3 flow. Oppfølging i 12 måneder, enten per telefon eller klinisk undersøkelse. MACCE registrert via journalgjennomgang. Viktige konfunderende faktorer: Operatør har valgt behandlingsmodalitet, ikke-randomisert. Statistiske metoder: gjennomsnitt ± SD, kji-kvadrattest, Fisher exact test, Wald test, justert for seleksjonsbias med propensity score matching (PSM, for følgende kriterier: alder, kjønn, hypertensjon, dyslipidemi, diabetes, røykestatus, klinikk, kronisk nyresvikt, tidligere hjerteinfarkt og PCI, EF <30 %), Kaplan-Meier, overlevelse vurdert med log-rank test.	Hovedfunn: 1 års oppfølging viser at PCI har lavere MACCE (2,6 % vs 8,2 og 6,9 %, p<0,001 og p<0,01) og hjerterelaterte dødsfall (1,4 % vs 4,7% og 6,3 %, p<0,001 og p<0,001) sammenliknet med OMT og ACB-opererte. Suksessrate PCI var 75,4 %. Pasienter behandlet med OMT var eldre og hadde i større grad kronisk nyresvikt. PCI pasienter hadde bedre EF, oftere påvist viabelt vev og mindre forekomst av Q-takk på EKG før prosedyren sammenliknet med ACB-opererte og OMT. PCI pasientene var dårligere medikamentelt behandlet sammenliknet med OMT gruppen (55 % vs 98,2 %, p<0,001). Etter justering med PSM, hadde PCI lavere forekomst av hjerterelaterte dødsfall (1,5 % vs 4,4 %, p<0,001), hjerteinfarkt (1,1 % vs 2,9 %, p=0,03) og reinnleggelser (2,3 % vs 4,4 %, p=0,04) sammenliknet med OMT.	Styrke: En av de større studiene med slikt studiedesign som ser på de ulike behandlingsmodalitetene for CTO. Multisenter-studie gir et mer nyansert bilde av behandlingstilbud. Lang oppfølgingstid. Svakhet: Seleksjonsbias i valg av behandlingsmodalitet, kan ikke justere for dette like godt med statistiske metoder som med et randomisert studiedesign. Få pasienter til ACB-operasjon. Grundig viabilitetsvurdering kunne vært gjort i større grad. Ikke brukt skåringssystemer for å sammenlikne pasientgruppene, f.eks. SYNTAX score. Smal definisjon av MACCE, andre komplikasjoner dårlig beskrevet. Ikke vurdert bedring i klinikk, mange var asymptomatisk i utgangspunktet. Ikke spesifisert hvorfor pasientene var til CAG i utgangspunktet. Ikke tatt høyde for at noen pasienter i OMT gruppen har fått PCI på non-CTO lesjoner.
Konklusjon			
CTO PCI øker muligens overlevelse og gir lavere MACCE (hjerteinfarkt, hjerneslag og hjerterelatert dødsfall) i løpet av 12 måneder postprosedyre sammenliknet med optimal medikamentell behandling og/eller ACB-operasjon.			
Land			
Italia			
År datainnsamling			
2008-2009			

Referanse:		GRADE	
Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, Alomar M, Shorrock D, Cipher D, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES. <i>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</i> . JACC: Cardiovascular Interventions. 2013;6(2):128-36. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.011		Dokumentasjon	Ib
		Anbefaling	Middels/A
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Meta-analyse for å vurdere komplikasjonsrisiko ved CTO PCI	Studiedesign: Meta-analyse Fremgangsmåte: Søk i PubMed og Cochrane databaser for artikler publisert om CTO på mennesker. Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Inkludert studier på engelsk i tidsperioden 2000-2011 som beskriver minst én av følgende CTO komplikasjoner: død, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon, hjerneslag, hjerteinfarkt, perforasjon, tamponade, stenttrombose, større vaskulære hendelser, større blødninger, kontrastnefropati, stråleskade hud. Datagrunnlaget: 65 observasjonsstudier, totalt 18061 pasienter (18941 lesjoner). Data er hentet ut av to personer, dersom uenighet er en tredje person innhentet for å komme til enighet. Utfall (outcome) validering: komplikasjoner etter CTO PCI. Viktige konfunderende faktorer: Ingen kontrollgruppe, det er ikke sikkert at alle komplikasjonene kommer som direkte konsekvens av inngrepet. Statistiske metoder: For å vurdere heterogenitet blant studiene ble Cochrane Q-statistic og I ² statistic brukt. Videre ble DerSimonian og Lairds metode for meta-analyser brukt for å estimere verdier og konfidensintervall. Kji-kvadrattest og logistisk regresjonsanalyse er brukt videre. Publikasjonsbias for suksess- og dødsrate er estimert ved hjelp av funnel plot.	Hovedfunn: Sammenslåtte estimater (pooled estimates) viste en angiografisk suksessrate på 77%, død 0,2 %, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon 0,1 %, hjerneslag <0,01 %, hjerteinfarkt 2,5 %, Q-takk hjerteinfarkt 0,2 %, perforasjon av koronarkar 2,9 %, tamponade 0,3 %, kontrastnefropati 3,8 %. Bifunn: mislykkede prosedyrer har høyere dødsrater (0,42 % vs 1,54 %, p <0,0001), perforasjon (3,65 % vs 10,70 %, p <0,0001) og tamponade (0 % vs 1,65 % p <0,0001) sammenliknet med vellykkede prosedyrer. Retrograd tilnærming (886 lesjoner) hadde suksessrate på 79,8 %, ingen dødsfall, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon 0,17 % og tamponade 1,2 %. Man ser en trend i bedring av angiografisk suksessrate fra 68,2 % (studier fra 2000-02) til 79,4 % (studier fra 2009-11), og et fall i komplikasjonsrate 1,6 % (studier fra 2000-02) til 0,5 % (studier fra 2009-11). Komplikasjonsrate her omfatter død, øyeblikkelig hjelp ACB-operasjon og hjerneslag.	Sværhet: Meta-analyse med stort pasientmateriale sier mer om komplikasjonsrate enn enkeltstudier, spesielt når man har justert for mulig bias og heterogenitet. Svakhet: studiene bruker forskjellig definisjon av CTO, noen inkluderte lesjoner nyere enn 3 måneder. Ikke alle studier rapporterte om alle formene for komplikasjoner. Vanskelig å vurdere kvaliteten på observasjonsstudiene. Meta-analyser bør i størst mulig grad gjøres på homogene studier for å få et mer konsekvent svar. Funnel plot vider muligens publikasjonsbias på dødsfall. Ikke beskrevet oppfølgingstiden. Hva diskutere forfatterne? Forfatterne mener dette er en trygg behandlingsmodalitet, som bør brukes i større grad.
Konklusjon			
CTO PCI har høy suksessrate og lav komplikasjonsrate.			
Land			
USA			
År datainnsamling			
2000-2011			

Referanse: Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Hinohara T, Tanaka H, Mitsudo K. <i>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.</i> JACC: Cardiovascular Interventions. 2011;4(2):213-21. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.024			GRADE																		
			Dokumentasjon III																		
			Anbefaling C/lav																		
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																		
Lage et skåringssystem for å kunne gradere vanskelighet av CTO-prosedyrer.	Studiedesign: ikke-randomisert, registerbasert kohortestudie. Rekruttering deltakere: 500 pasienter behandlet med PCI av CTO i native koronarkar i perioden april 2006 til november 2007, på 12 forskjellige CTO PCI-senter.	Man klarte å komme gjennom med GW i løpet av 30 minutter på 48,2 % av lesjonene. 26,9 % av prosedyrene var gjort retrograd. Følgende predikerende faktorer var med i analysen: kalsifiseringsgrad, vinkling av lesjonen, butt lesjon, okklusjonslengde >20 mm og tidligere mislykket intervensjon. Disse ble brukt til å lage et skåringssystem (J-CTO score):	Styrke: Forsøker å ta hensyn til operatørbias, multisenterstudie gir en representativ fremstilling, Svakhet: Forskjeller mellom operatører, relativt liten studiepopulasjon, CTO definisjon brukt (>30 dager) samsvarer ikke helt med annen litteratur og retningslinjer, og inkluderer muligens mindre komplekse lesjoner enn de man møter på i virkeligheten. Prosedyrene er gjort for 10-11 år siden, det har vært stor endring i tilgjengelig utstyr og teknikk på denne tiden. Skåringssystemet er forenklet for å lettere kunne anvendes i klinikken. Pasientene er hentet ut fra et register som i utgangspunktet hadde et annet formål, på tross av dette holder dataene høy nok kvalitet til dette formål. Mulig bias i vurdering av angiografisk materiale.																		
Konklusjon	Inklusjons-/eksklusjonskriterier: CTO defineres som angiografisk okkludert koronararterie uten antegrad flow (sett bort fra antegrad kollateralsirkulasjon) med estimert varighet over 30 dager. Ekskludert hvis in-stent restenose, koagulasjonsforstyrrelser, gravid, kontrastallergi, vaskulitt. Datagrunnlaget: 465 pasienter (494 CTO lesjoner). Utfall (outcome) validering: Suksess hvis guidewire (GW) kommer gjennom okklusjon i løpet av 30 minutter. Viktige konfunderende faktorer: Forsøker å justere for operatørens ulike vurderingsevne, kunnskap, erfaring, innsats og utholdenhet ved å bruke suksessfull GW gjennomgang, og ikke vellykket prosedyre som mål.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0 poeng</th> <th>1 poeng</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Form</td> <td>Spiss</td> <td>Butt</td> </tr> <tr> <td>Kalsifisering</td> <td>Nei</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Bøy > 45 °</td> <td>Nei</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Okklusjonslengde</td> <td>< 20 mm</td> <td>≥ 20 mm</td> </tr> <tr> <td>Tidligere mislykket forsøk</td> <td>Nei</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table>		0 poeng	1 poeng	Form	Spiss	Butt	Kalsifisering	Nei	Ja	Bøy > 45 °	Nei	Ja	Okklusjonslengde	< 20 mm	≥ 20 mm	Tidligere mislykket forsøk	Nei	Ja	
	0 poeng	1 poeng																			
Form	Spiss	Butt																			
Kalsifisering	Nei	Ja																			
Bøy > 45 °	Nei	Ja																			
Okklusjonslengde	< 20 mm	≥ 20 mm																			
Tidligere mislykket forsøk	Nei	Ja																			
Land		Vanskelighetsgrad på prosedyren ble deretter beregnet (antall poeng): lett (0), moderat (1), vanskelig (2), veldig vanskelig (≥3).																			
Japan		Suksessraten fordelt på stigende vanskelighetsgrad samsvarer bra mellom gruppen brukt til å utarbeide skåringssystemet og valideringsgruppen; 87,7%, 67,1%, 42,4%, 10,0% og 92,3%, 58,3%, 34,8%, 22,2%.																			
År datainnsamling	Statistiske metoder: Pasientene ble tilfeldig fordelt i forholdet 2:1 henholdsvis for å utlede skåringssystemet, og kontrollgruppe for validering.																				
2006-2007																					

10 Tabell- og figurliste

Figur 1: Fordeling av CX, LAD og RCA	14
Tabell 1: Demografiske bakgrunnsdata	11
Tabell 2: Faktorer kjent på forhånd og utfall.....	12
Tabell 3: Prosedyrerelaterte data	13
Tabell 4: Prosedyrerelaterte faktorer og utfall.....	14
Tabell 5: Endringer i blodprøver og EF	15
Tabell 6: Endringer i blodprøver hos pasienter med stabil CAD og negative hjertemarkører før prosedyren	15
Tabell 7: Større kardio- og cerebrovaskulære hendelser (MACCE)	16