

# Új aspektusok a teljes koronária-okklúziók katéteres revaszkularizációjában

**Ph.D. tézis**

**dr Karácsonyi Judit**

Témavezetők: Dr Ungi Imre, PhD/ Dr Nagy Ferenc T., PhD



Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,

Invazív Kardiológiai Részleg

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

2018

Szeged

## **A tézishez kapcsolódó publikációk**

I. **Karacsonyi J**, Karatasakis A, Karmpaliotis D, Alaswad K, Yeh RW, Jaffer FA, Wyman MR, Lombardi WL, Grantham JA, Kandzari DE, Lembo N, Moses JW, Kirtane AJ, Parikh MA, Green P, Finn M, Garcia S, Doing A, Patel M, Bahadorani J, Parachini JRM, Resendes E, Rangan BV, Ungi I, Thompson CA, Banerjee S, Brilakis ES. Effect of Previous Failure on Subsequent Procedural Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention (from a Contemporary Multicenter Registry) AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 117:(8) pp. 1267-1271. (2016) IF: 3.398

II. **Karacsonyi J**, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Patel M, Bahadorani J, Karatasakis A, Danek BA, Doing A, Grantham JA, Karmpaliotis D, Moses JW, Kirtane A, Parikh M, Ali Z, Lombardi WL, Kandzari DE, Lembo N, Garcia S, Wyman MR, Alame A, Nguyen-Trong PKJ, Resendes E, Kalsaria P, Rangan BV, Ungi I, Thompson CA, Banerjee S, Brilakis ES. Use of Intravascular Imaging During Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Contemporary Multicenter Registry JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION 5:(8) Paper e003890. 13 p. (2016) IF: 4.425

III. **Karacsonyi J**, Karmpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Patel M, Bahadorani J, Doing A, Ali ZA, Karatasakis A, Danek BA, Rangan BV, Alame AJ, Banerjee S, Brilakis ES. Prevalence, indications and management of balloon uncrossable chronic total occlusions: Insights from a contemporary multicenter US registry CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS 90:(1) pp. 12-20. (2017) IF: 2.602

IV. **Karácsonyi Judit** , Nagy Ferenc , Sasi Viktor , Katona András , Ungi Imre. Use of rotational atherectomy in chronic total occlusion percutaneous revascularization: Rotációs atherectomia alkalmazása krónikus teljes koronária-okklúzió katéteres revaszkularizációjában. CARDIOLOGIA HUNGARICA 48: pp. 40-43. (2018)

**A tézishez kapcsolódó publikációk kumulatív impakt faktora: 10.425**

## **1. BEVEZETÉS**

A krónikus teljes koronária-okklúziók (Coronary Chronic Total Occlusions - CTOs) definíció szerint olyan koronária léziók amelyekben legalább 3 hónapja TIMI 0 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) áramlás áll fenn. A CTO-k a klinikai gyakorlatban meglehetősen gyakran fordulnak elő, a koronária betegséggel élő betegek kb. 16-31%-ban látunk CTO-t. Az anginás panaszokkal hozzánk forduló betegek számára háromféle kezelés áll rendelkezésre: konzervatív gyógyszeres terápia, koronária bypass műtét (CABG) vagy perkután koronária –intervenció (CTO PCI).

A revaszkularizáció azoknál indokolt, akiknél optimális gyógyszeres kezelés ellenére is jelentkeznek anginás panaszok vagy angina ekvivalens panaszok (pl. fulladás) és noninvazív vizsgálatokkal iszkémia igazolódik vagy balkamra diszfunkció látható. A megfelelő klinikai döntés a CTO PCI elvégzéséről a becsült kockázat és előny alapos mérlegelése után hozható.

A korábbi sikertelen CTO PCI fogalma hagyományosan az alacsonyabb sikerrátával kapcsolódik össze. Mi több, a Japán CTO pontrendszer (J-CTO) egyik pontját is ez a tényező alkotja. A J-CTO pontrendszert eredetileg a rekanalizáló drót 30 percen belüli átjutásának vizsgálatára fejlesztették ki. A lézió komplexitáson túl számos tényező állhat a sikertelen CTO PCI hátterében, pl. a beteg instabilitása, nem megfelelő helyi tapasztalat, vagy a beavatkozás túl korai feladása alternatív rekanalizációs technikák feltérképezése nélkül.

A ballonnal áthatolhatatlan léziók olyan léziók, amelyekben a speciális rekanalizáló drót ugyan keresztüljut az elzáródáson, de ballonnal, illetve mikrokatóéterrel az már nem követhető („balloon uncrossable lesion”). Ezekre az esetekre olyan kezelési algoritmusok illetve technikák állnak rendelkezésre, melyek vagy a vezető katéter szupportjának növelésével (katéter extenziós technikák, horgonyzó ballon) vagy a plakk modifikációjával segítenek növelni a penetrációs erőt (rotációs aterektómia, lézer).

Korábbi tanulmányok már kimutatták, hogy CTO PCI során a sztent optimalizálása érdekében végzett intravaszkuláris ultrahang vizsgálat (IVUS) javítja a beavatkozások hosszú távú kimenetelét, azonban a krónikus okklúzió rekanalizációjában játszott szerepét eddig még kevesen vizsgálták. Az intravaszkuláris képalkotó vizsgálatok segítenek meghatározni a drót pozícióját mind anterográd, mind retrográd rekanalizáció során illetve segítenek tájékozódni a nem egyértelmű helyzetű proximális sapka esetén. Ezenkívül nem elhanyagolható a

szerepük a ballonok és sztentek méretezésében, illetve a fémhálók expansziójának és appozíciójának optimalizálásában.

## **2. CÉLOK**

1. Annak vizsgálata, hogy korábbi sikertelen CTO PCI milyen mértékben befolyásolja a következő revaszkularizációs kísérlet eredményét.
2. A ballonnal áthatolhatatlan léziók előfordulási gyakoriságának és megoldási lehetőségeinek vizsgálata CTO PCI során.
3. Az intravaszkuláris képpalkotó eljárások gyakoriságának és hatékonyságának meghatározása CTO PCI során.

## **3. MÓDSZEREK**

Kutatásunk során CTO PCI-n átesett betegek klinikai és angiográfiás jellemzőit, illetve a beavatkozás sikerrátáját és a szövődmények előfordulását vizsgáltuk 2012 és 2016 között. Az adatgyűjtést prospektíven és retrospektíven végeztük egy dedikált internetes adatbázis segítségével. (PROGRESS CTO: Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention, Clinicaltrials.gov azonosító: NCT02061436). A statisztikai számítások a JMP 11.0 (SAS Institute; Cary, North Carolina) programmal készültek.

## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1 Korábbi sikertelen CTO PCI hatása a következő revaszkularizációs kísérletre**

Az adatgyűjtés ideje alatt 1213 beteg 1232 CTO PCI beavatkozásának adatait használtuk fel. Az átlagéletkor  $65.5 \pm 10$  év volt, a betegek 84,8%-a férfi, 44,2%-ban fordult elő diabetes. A betegek majdnem egyharmadánál láttunk szívelégtelenséget (28%) és 30%-nak volt koronária-betegségre pozitív családi anamnézise, 34% esett át korábbi CABG műtéten és 42% korábbi miokardiális infarktuson.

A leggyakoribb CTO koronária a jobb koronária volt (59%). A leggyakoribb sikeres CTO technikának az anterográd drót eszkaláció bizonyult (41%), ezt követte a retrográd technika (27%) és az anterográd disszekció és re-entry (24%). A beavatkozások összesített technikai sikerrátája 90%, procedurális sikerrátája 89% volt.

Összehasonlítottuk azokat a beavatkozásokat, amelyeket megelőzőtt sikertelen CTO PCI kísérlet azokkal, amelyek első rekanalizációs kísérletek voltak. Az előbbi csoportban magasabb arányban fordul elő in-sztent resztenozis, nagyobb volt az erek átmérője és gyakrabban használták a retrográd technikát.

A technikai és procedurális sikerráta mindkét csoportban hasonlóan magas volt, a súlyos kardiális szövődmények előfordulása szám szerint magasabb volt a korábban sikertelen eseteknél, de statisztikailag nem volt szignifikáns a különbség (4,2% vs. 2,1%,  $p=0,067$ ). A beavatkozások átlag időtartama, a fluoroszkópiás időtartam is hosszabb volt a korábban sikertelen CTO PCI-n átesett betegeknél, azonban nem volt különbség a felhasznált kontrasztanyag tekintetében.

### **4.2 Ballonnal áthatolhatatlan léziók**

Összességében a technikai és procedurális siker 97,6% és 95,9% volt (az analízis csak azokat az eseteket tartalmazza, amelyekben a rekanalizáló drót sikeresen átjutott a lézión). A ballonnal áthatolhatatlan léziók a CTO populáció 9%-át alkották, gyakrabban fordult elő köztük a meszesedés, tortuositás és a J-CTO pontrendszer alapján magasabb besorolásba tartoztak.

A ballonnal áthatolhatatlan léziók technikai (90,5% vs. 98,3%,  $p<0,0001$ ) és procedurális sikerrátája (88,9% vs. 96,6%,  $p=0,004$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a másik

csoporthoz képest. A MACE tekintetében nem volt különbség a két csoport között (1,6% vs. 2,2 %,  $p=0,751$ ). A ballonnal áthatolhatatlan lézióknál hosszabb volt a beavatkozások időtartama, magasabb volt a sugárdózis, de a felhasznált kontrasztanyag mennyiségében nem volt különbség.

Számos technikát alkalmaztak a léziók kezelésére, mint például a plakk irányított disszekciója kis átmérőjű ballonokkal (BAM: balloon assisted microdissection, vagy "grenadoplasty"), különböző mikrokatéterek használata, lézer, rotációs aterektómia, "guiding" hosszabbítása illetve horgonyzó ballonok technikája. A leggyakoribb technika a plakk irányított disszekciója volt kis átmérőjű ballonokkal (23%), ezt követte a lézer (18%) végül a különböző mikrokatéterek használata. A lézer és a "grenadoplasty" bizonyultak a legsikeresebb technikának. Ezen technikák közül Szegeden a rotablációt a 2,9%-ban alkalmaztuk CTO PCI-ben.

### **4.3 Intravaszkuláris képzés**

Az analízis harmadik részében 606 beteg 619 CTO PCI beavatkozásának adatait használtuk fel. A beavatkozások 38%-ban alkalmaztak intravaszkuláris képzést a következőképpen: intravaszkuláris ultrahang (IVUS) 36%-ban, optikai koherencia tomográfia (OCT) 3%-ban, mindkét technika 1,45%-ban. A következő indikációkban használtak képzést: a rekanalizáló drót átjutásának elősegítésére (összesen 35,7%, anterográd technikában 27,9% és retrográd technikában 7,8%), valamint a sztent optimalizálására (38,0%).

#### **4.3.1 Intravaszkuláris képzés a rekanalizáló drót átjutásának elősegítésére**

Összességében a technikai és procedurális sikerráta 90,1% és 88,6% volt. Anterográd drót eszkaláció volt a sikeres technika az esetek 48%-ban, anterográd disszekció és re-entry 23%-ban és retrográd technika 23%-ban. Azokban az esetekben, ahol intravaszkuláris képzést alkalmaztak, gyakoribb volt a nem egyértelmű proximális sapka és az oldalág előfordulása a proximális sapkánál, hosszabbak voltak a léziók, és magasabb volt a J-CTO és Progress CTO pontrendszer szerinti érték. A technikai és procedurális sikerráta között nem volt szignifikáns különbség (92,8% vs. 89,6%,  $p=0,302$  és 90,1% vs. 88,3%,  $p=0,588$ ), illetve a MACE is hasonlóan alacsony volt mindkét csoportban (2,7% vs. 3,2%,  $p=0,772$ ). Emellett ebben a csoportban hosszabb volt a beavatkozások időtartama, magasabb volt a sugárdózis, és több volt a felhasznált kontrasztanyag mennyisége.

### 4.3.2 Intravaszkuláris képkötés a sztent optimalizálására

Az analízis csak azokat az eseteket tartalmazta, amelyekben sikeresen átjutott a drót a lézió. Azok az esetek, ahol intravaszkuláris képkötést használtak komplexebb lézióknak bizonyultak és magasabb volt a J-CTO és Progress CTO pontrendszer szerinti értékük. Emellett gyakrabban fordult elő köztük a meszesedés, in-szent restenosis és a léziók hosszabbak voltak. Továbbá a technikai és procedurális sikerráta között nem volt szignifikáns különbség (97,7% vs. 97,5%,  $p= 0,854$  és 97,1% vs. 95,4%,  $p= 0,347$ ) illetve a MACE is hasonlóan alacsony volt mindkét csoportban (2,3% vs. 3,1%,  $p= 0,622$ ).

## **5. MEGBESZÉLÉS**

### **5.1 Korábbi sikertelen CTO PCI hatása**

Vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye, hogy a korábbi sikertelen CTO PCI ismételt kísérlet során a.) komplexebb angiográfiás jellemzőkkel, b) hosszabb beavatkozásokkal, illetve c) hosszabb Röntgen átvilágítással járt együtt, azonban a d) sikerráta és e) a szövődmények aránya nem változott.

A korábban sikertelen CTO PCI-k hatásáról jelenleg kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Eredményeink szerint a következő beavatkozás sikerrátáját a korábbi kudarc nem befolyásolja. Hasonlóan, a nemrég kifejlesztett Progress-CTO pontrendszer sem tartalmazza a korábbi kudarcot negatív prediktív tényezőként. Progress-CTO pontrendszer szerint a következő beavatkozás technikai sikerével négy tényező áll összefüggésben: nem egyértelmű proximális sapka, intervenciók kollaterálisok jelenléte, közepes/súlyos tortuositás és a ramus circumflexus, mint CTO ér.

Többféle magyarázat állhat a fenti eredmények hátterében. Elsőként megemlítendő, hogy a sikertelen beavatkozás történhetett egy nem elegendő CTO tapasztalattal rendelkező, vagy nem megfelelő eszközökkel dolgozó centrumban. Másodsor, történhetett egy komplikáció az első beavatkozás során, mely miatt az első kísérletet fel kellett függeszteni, ugyanakkor ez nem feltétlenül függ össze a lézió komplexitásával, a beavatkozás nehézségével. Harmadsor, a korábbi kudarc hozzájárulhat a következő beavatkozás sikeréhez az okklúzió második ülésben történő rekanalizációja során, subintimális disszekciós tér angioplasztikája után.

### **5.2 Ballonnal áthatolhatatlan léziók**

Vizsgálatunk második részében a következők a legfontosabb eredményeink: a) a ballonnal áthatolhatatlan léziók gyakran fordulnak elő, a CTO populáció 9%-át alkották; b) gyakran speciális technikákat igényelnek és c) magasabb technikai és procedurális kudarccal hozhatók összefüggésbe.

Amint az várható volt, ezek a léziók komplexebbnek bizonyultak, ami akadályozza az eszközök áthaladását a lézión keresztül. Ezen kívül ezek a léziók gyakrabban fordultak elő anterográd drót eszközláció során. Ez nem meglepő, tekintve, hogy a subintimális tér



rezisztenciája kisebb, így ezeknél a lézióknál az anterográd disszekció és re-entry technikák megoldást jelenthetnek.

Számos technika elérhető a ballonnal áthatolhatatlan léziók kezelésére, egyszerűbbek és komplexebbek egyaránt. Ezeket a kezelési algoritmusokat illetve technikákat két csoportba oszthatjuk, vagy a vezető katéter szupportjának növelésével vagy a plakk modifikációjával segítenek növelni a penetrációs erőt. Először az egyszerűbb technikákat javasolt alkalmazni, mint például a plakk irányított disszekciója egy primer profilú, kis átmérőjű ballonnal (1,2-1,5 mm). Alternatívaként számos mikrokatóter is elérhető. A vezető katéter szupportjának növelésére a katéter extenziós technikák valamint horgonyzó ballon technikák állnak rendelkezésünkre. Komplexebb technikák közé tartozik a rotációs aterektómia és a lézer, amelyek a legsikeresebbnek bizonyultak vizsgálatunkban.

Ha minden más technika kudarcot vallott, a subintimális stratégiák jelenthetik a megoldást, pl. a CrossBoss katéter vagy a subintimális térben "ökölszerűen hurkot vető" hidrofíll drót ("knuckled guidewire"). Összességében, mivel a ballonnal áthatolhatatlan léziók problémája gyakran találkozhatunk, illetve a procedurális sikerrátát jelentősen csökkentik, létfontosságú ezen léziók és technikák ismerete, valamint a megfelelő eszközök elérhetősége.

### **4.3 Intravaszkuláris képpalkotás**

Vizsgálatunk harmadik részének legfontosabb eredményei a következők: az intravaszkuláris képpalkotó technikákat gyakran alkalmazzák CTO PCI során mind a rekanalizáló drót átjutásának elősegítésére, mind a a sztentek optimalizálására. Az intravaszkuláris képpalkotó technikákat komplexebb lézióknál használták, hasonló sikerrátát sikerült elérni velük, de hosszabb volt a beavatkozások időtartama és magasabb volt a sugárdózis.

Vizsgálatunkban az esetek az 38%-ban használtak intravaszkuláris képpalkotó technikákat, amely hasonló a Koreai CTO Regiszter 39%-os prevalenciájához, azonban ellentétben áll az Európai CTO Regiszterrel, ahol jóval alacsonyabb esetszámban fordulnak elő (összes esetszám 2,9%-a, illetve retrográd esetek 9,2%-a). Az IVUS használata anterográd technikában jelnetős tapasztalattal rendelkező intervenciós kardiológust igényel.

Az IVUS volt a CTO PCI-k nagy részében használt technika, mivel ellentétben az OCT-vel, itt nincs szükség az artéria lumenében a vér folyamatos átmosására valamint az

IVUS mélyebb rétegeket képes vizsgálni. Mindazonáltal, az OCT képfelbontása jobb az IVUS-hoz képest, így segíthet a drót pozíciójának meghatározásában és a sztent optimalizálásában.

A CTO-k rekanalizálásában a következő módokon segíthet az intravaszkuláris képalkotás: a) nem egyértelmű proximális sapka esetén, pl. egy oldalágból vizualizálhatjuk az ér lefutását, b) az anterográd drót intraluminális helyzetének meghatározásában disszekció esetén, c) az retrográd drót intraluminális helyzetének meghatározásában externalizáció előtt, és d) a ballon méretezésében CART és reverz CART technikák esetén.

Az intravaszkuláris képalkotás segítségünkre lehet a sztent átmérőjének, hosszának és a megfelelő appozíció meghatározásában. A sztentek alulexpanzióját kerülhetjük így el, ami a resztenózis és sztent-trombózis fontos rizikófaktora.

## **6. ÖSSZEFOGLALÁS**

1. A korábbi sikertelen CTO PCI ismételt kísérlete komplexebb angiográfiás jellemzőkkel, hosszabb beavatkozásokkal, illetve hosszabb röntgen átvilágítással járt együtt, azonban a sikerráta és a szövődmények aránya nem változott.

2. A ballonnal áthatolhatatlan léziók a CTO PCI során gyakran fordulnak elő, különösen komplexebb léziókban. Gyakran speciális technikákat igényelnek, magasabb technikai és procedurális kudarccal hozhatók összefüggésbe. Mindezek rávilágítanak, hogy a komplexebb technikák ismerete illetve a magas intervenciók kardiológiai tapasztalat elengedhetetlen ezen léziók kezelésében.

3. Az intravaszkuláris képkötő technikákat gyakran alkalmazzák CTO PCI során mind a rekanalizáló drót átjutásának elősegítésére, mind a sztentek optimalizálására. Az intravaszkuláris képkötő technikákat komplexebb léziók esetében alkalmazták, hasonló sikerrátát sikerült a segítségükkel elérni, de hosszabb volt a beavatkozások időtartama és magasabb volt a sugárdózis.

## **Köszönetnyilvánítás:**

Elsősorban szeretném megköszönni a szüleimnek: Juditnak és Józsefnek, Robertonak és az egész családomnak a támogatásukat és türelmüket, nélkülük nem készült volna el ez a disszertáció.

Hálámat szeretném kifejezni Dr Ungi Imre iránt, aki nemcsak a mentorom az invazív kardiológia területén és kitűnő példaképem a Szegedi Tudományegyetem köreiből, de a Dallas-ban töltött kutatási éveim alatt is mindig mellettem állt.

Dr Nagy Ferenc Tamásnak is hálával tartozom, folyamatos segítsége és instrukciói nélkül nem jöhetett volna létre ez a disszertáció.

Dr. Emmanouil S. Brilakis nemcsak egy másik mentorom, hanem a tézis elkészüléséhez vezető rögzös úton rengeteg segítséget nyújtott. Nem tudom elégszer megköszönni a kutatási ötleteit, és hogy lehetőséget adott egy inspiráló, kiváló kutatási környezetben való munkára.

Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Forster Tamásnak, a II. Belgyógyászati és Kardiológiai Központ intézetvezetőjének támogatásáért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni az Invazív Kardiológiai Részlegen az összes munkatársamnak és a teljes Brilakis csapatnak, köztük Bavanának a közös munkát és a sok segítséget.