

Occlusioni coronariche croniche: rassegna sintetica

Rosario Fiorilli, Francesco De Felice, Roberto Violini

U.O. di Cardiologia Interventistica, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Key words:
Angioplasty;
Coronary occlusion.

Chronic total coronary occlusion is defined as a > 3-month-old obstruction of a coronary artery with no anterograde filling of the distal vessel. Histologically it consists of various degrees of fibro-atheromatous plaque and thrombus depending on the mechanism of occlusion and its duration. It is identified in approximately one third of diagnostic catheterizations, but it accounts for only 10% of all percutaneous coronary interventions, as many coronary occlusions are left untreated or referred for coronary bypass surgery. Percutaneous recanalization of a coronary occlusion presents great challenges including immediate low success rates, high costs and high restenosis rates. An interventional approach is justified when ischemia or residual myocardial viability are demonstrated in the area supplied by an occluded vessel with favorable angiographic characteristics for stenting. A successful revascularization is associated with an improved long-term survival, less symptoms, a better left ventricular function and reduced need for coronary bypass surgery. The inability to cross the lesion with an angioplasty wire is the main reason for procedural failure. Stent implantation reduces the restenosis rate as compared to only balloon angioplasty, and drug-eluting stents probably further improve long-term results.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (12): 780-797)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 30 novembre 2005; nuova stesura il 9 febbraio 2006; accettato l'11 ottobre 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Rosario Fiorilli
U.O. di Cardiologia
Interventistica
A.O. San Camillo-Forlanini
Circonvallazione
Gianicolense, 86
00152 Roma
E-mail:
rosario.fiorilli@tiscali.it

Oggi che il problema della restenosi è stato sostanzialmente ridimensionato dagli stent medicati (DES), l'“ultima frontiera” delle tecniche di rivascolarizzazione miocardica percutanea rimane il trattamento delle occlusioni coronariche croniche (OCC).

In questo campo si sono conseguiti risultati meno brillanti che in altri e neppure sono stati risolti problemi di ordine nosografico riguardo ai criteri di classificazione e alle modalità di approccio operativo alla lesione.

La prima controversia riguarda la definizione stessa di OCC. Pur limitandosi alla letteratura più referenziata sull'argomento, si possono incontrare non meno di dieci differenti definizioni¹⁻¹², con ampia variabilità per quanto riguarda il criterio di durata minima della OCC (nei diversi lavori compreso tra 3 giorni^{2,13,14} e più di 6 mesi¹⁵) e per quanto attiene al criterio di inclusione o meno dei pazienti con flusso basale TIMI 1 (presenti nei diversi studi tra lo 0^{9,16,17} e il 50% dei casi⁶). Una recente consensus propone di considerare OCC un'ostruzione coronarica datante da almeno 3 mesi con completa assenza del flusso antero-grado a valle (flusso TIMI 0)¹⁸.

Queste caratteristiche discriminano la OCC “vera” da una parte dalle occlusioni cosiddette “funzionali” (cioè con flusso

TIMI 1) e dalle occlusioni “recenti” dall'altra, che hanno entrambe caratteristiche anatomiche diverse e ben più alte probabilità di successo procedurale.

Prevalenza e significato

Non si conosce la reale prevalenza della OCC nella popolazione generale in quanto una percentuale non definita di pazienti, pauci/asintomatici, non è studiata con coronarografia¹⁸. Tra i pazienti sottoposti a studio angiografico una OCC si riscontra in circa il 35% dei casi¹⁹ e nel 12% sono contemporaneamente presenti più di una OCC²⁰. In circa la metà dei casi è presente storia di pregresso infarto^{5,14,21}. La frequenza con cui si rileva OCC dell'arteria correlata all'infarto (IRA) è funzione del tipo di necrosi, della terapia praticata in fase acuta e dell'intervallo di tempo intercorso: una persistente OCC dell'IRA si rileva nel 45% dei casi 1 mese dopo terapia conservativa, nel 30% 3-6 mesi dopo terapia trombolitica, nel 5-10% dei casi 6 mesi dopo angioplastica coronarica (PCI) primaria¹⁸. Il vaso più frequentemente coinvolto è la coronaria destra, seguono, in ordine, la discendente anteriore e la circonflessa²².

Prognosi e implicazioni cliniche

Uno studio osservazionale che ha descritto 25 anni di attività di un singolo centro ha mostrato che i pazienti con OCC e coronaropatia monovasale hanno una bassa incidenza di eventi entro 1 anno dallo studio angiografico, quindi una mortalità annua del 2% per i primi 5 anni, che diventa del 3% per gli anni a seguire²³.

Più sfavorevole è la prognosi nei casi con storia di pregresso infarto miocardico. I pazienti con persistente occlusione dell'IRA hanno a distanza più elevata mortalità rispetto a quelli con IRA pervia (17 vs 4%, follow-up a 34 mesi²⁴), soprattutto in presenza di ridotta frazione di eiezione o ampio territorio di competenza dell'IRA^{25,26}.

Anche nel contesto dell'infarto acuto del miocardio la coesistenza di OCC di un'arteria diversa da quella "culprit" ha un impatto sfavorevole sulla prognosi; in un recente studio la libertà da eventi avversi a 2 anni in questo gruppo era del $63 \pm 6\%$ vs il $75 \pm 4\%$ dei pazienti multivasali, ma senza OCC²⁷.

Implicazioni pratiche

Benché una OCC sia un riscontro angiografico tutt'altro che infrequente, tentativi di disostruzione di tale lesione costituiscono in media non più del 10% delle procedure di PCI di un laboratorio di emodinamica con buon volume di attività^{21,28-32}, indicando evidentemente che la presenza di una OCC indirizza verso terapie alternative alla rivascolarizzazione percutanea.

In effetti nello studio di Christofferson et al.²⁰ una OCC è risultata il più forte predittore indipendente contro una scelta di PCI, poiché la OCC orienta più frequentemente verso la terapia medica o chirurgica. Nello stesso studio la OCC non era predittore indipendente di raccomandazione alla chirurgia, che era invece soprattutto determinata da presenza di malattia multivasale o età avanzata. E la filosofia di questo approccio non sembra sia stata modificata dall'introduzione dei DES; in un recente studio che ha considerato l'impatto dei DES sulla scelta del tipo di rivascolarizzazione, la OCC rimaneva la caratteristica angiografica che più di tutte favoriva la scelta chirurgica³³.

Le ragioni della riluttanza al trattamento interventistico delle OCC risiedono nella complessità tecnica della procedura di disostruzione, che inoltre è gravata da più basse probabilità di successo immediato e a distanza rispetto al trattamento di lesioni non occlusive e comporta notevole dispendio di tempo e di materiali.

Anatomia patologica

Il segmento occluso è costituito da due tipi di tessuto: la placca ateromasica e il trombo organizzato. La preponderanza dell'uno o dell'altro dipende dal meccanismo con cui si è prodotta la OCC. Se questo è stato la

rottura di placca con conseguente deposizione trombotica, il tessuto prevalente sarà il trombo organizzato, per lo più localizzato distalmente all'area di stenosi. Il trombo avrà struttura uniforme o al contrario consisterà di strati sovrapposti in varie fasi di organizzazione, a seconda che uno o più episodi di rottura di placca abbiano portato all'occlusione vasale.

Se invece il meccanismo è stato la progressione occlusiva di una stenosi, la placca ateromasica sarà il tessuto prevalente, inizialmente costituita da colesterolo e tessuto fibroso, sostituiti con il tempo da calcio e collagene denso.

Da un punto di vista generale una OCC è costituita da un cappuccio fibroso prossimale duro, da un segmento intermedio di tessuto più lasso, quindi da un cappuccio fibroso distale, meno duro di quello prossimale. Nelle OCC di durata > 3 mesi la porzione centrale va incontro ad un processo di rimodellamento negativo con sostituzione del tessuto molle da parte di tessuto fibroso. Con il perdurare della OCC si sviluppano neocanali, presenti nell'85% dei casi in cui l'occlusione ha durata superiore a 1 anno. Questi neocanali hanno diametro medio di circa 200 μm , quindi inferiore al potere di risoluzione della coronarografia. Essi possono essere sia intraluminari (e in questo caso è facilitata la progressione del filo guida in corso di PCI) sia extraluminari, i cosiddetti *bridging collaterals*, in connessione con i vasa vasorum dell'avventizia (e in questo caso il passaggio della guida può essere reso più difficile). Questa fitta rete di neocanali rende istologicamente "vere" solo il 22% delle occlusioni angiografiche³⁴.

Infiltrati infiammatori (macrofagi, linfociti, cellule schiumose) frequentemente coesistono in stretta relazione con questa rete capillare, ma non è chiaro se l'infiammazione sia la causa o l'effetto della neovascolarizzazione.

Sono frequenti le calcificazioni, generalmente correlate alla durata della OCC, sebbene talora presenti anche in ostruzioni di durata < 3 mesi. Come dimostrato da studi effettuati con tomografia computerizzata multistrato (MSCT) le calcificazioni sono soprattutto prossimali, o localizzate agli estremi prossimale e distale della OCC³⁵.

La conoscenza dell'istopatologia della placca aiuta a selezionare i pazienti da sottoporre a PCI (per esempio, la presenza di neocanali, che aumentano le probabilità di successo procedurale, è prevedibile in caso di morfologia rastremata della OCC)³⁶, ma anche viene sfruttata dalle tecnologie emergenti. Così sulle differenti proprietà meccaniche di intima, avventizia e di placca si basano la sicurezza ed efficacia di impiego di tecnologie come il Frontrunner¹¹ che deliberatamente produce microdissezioni all'interno dell'occlusione e l'effetto disintegrativo elettivo sulla placca ipoelastica dell'energia vibrazionale (CROSSER³⁷), mentre l'elevata resistenza dell'avventizia può spiegare la bassa incidenza di perforazioni in caso di rilascio di stent in segmenti sedi di estese dissezioni subintimali (cosiddetta tecnica STAR)³⁸.

Fisiopatologia

Il principale meccanismo di compenso messo in atto dal cuore in caso di OCC è lo sviluppo di un circolo collaterale (CC). Quando è ben sviluppato esso è in grado di fornire il 50% del flusso anterogrado e quindi di prevenire fenomeni ischemici almeno in condizioni di riposo, di preservare in tutto o in parte (attraverso il meccanismo dell'ibernazione) la contrattilità ventricolare sinistra e di garantire una residua vitalità in caso di pregresso infarto miocardico³⁹.

Il CC può essere omo- od eterocoronarico; è la conseguenza di un gradiente di pressione (anche di soli 10 mmHg) fra il letto vascolare tributario e quello ricevente, ma è anche il frutto di mediatori metabolici quali adenosina, bradichinina e ossido nitrico⁴⁰. Questi meccanismi reclutano connessioni interarteriali preesistenti (documentabili in circa il 20-25% dei soggetti senza coronaropatia) o sono lo stimolo alla formazione di neovasi che consentono la collateralizzazione di letti vascolari adiacenti in caso di ischemia miocardica.

L'efficienza dei meccanismi di compenso dipende dall'entità del CC. Questa viene stimata angiograficamente con il metodo semiquantitativo proposto da Rentrop et al.⁴¹; ma valutazioni quantitative più accurate sono possibili con sensori miniaturizzati di flusso e di pressione⁴².

La disostruzione di una OCC, con conseguente ripristino del flusso anterogrado, produce immediata attenuazione del CC⁴³, che regredisce ulteriormente nei mesi a seguire⁴⁴. Tuttavia la regressione è funzionale e non anatomica e i CC possono essere reclutati in caso di riocclusione di graduale insorgenza, mentre non sono in grado di prevenire l'ischemia in caso di riocclusione acuta. È questo il meccanismo che spiegherebbe la discrepanza, nel follow-up a 6 mesi delle PCI delle OCC, tra il tasso contenuto di infarti miocardici (circa 6%)^{3,5,14,45} e la ben più alta frequenza di riocclusioni (fino al 34% dopo angioplastica con solo pallone⁵, fino al 23% dopo impianto di stent⁴⁶).

Altro meccanismo di compenso, non necessariamente correlato al CC, è l'ibernazione miocardica: consiste in una riduzione potenzialmente reversibile della contrattilità delle fibrocellule muscolari cardiache come conseguenza di un adattamento metabolico alle condizioni di basso flusso. In questo modo le cellule miocardiche rimangono vitali, anche se ipoperfuse, ma la loro contrattilità può essere ripristinata con un'adeguata procedura di rivascularizzazione. Solo se è presente miocardio vitale, ibernato, la disostruzione di una OCC ha prospettive di migliorare la funzione ventricolare sinistra e quindi la sopravvivenza del paziente. Per questo la dimostrazione strumentale di miocardio vitale è imprescindibile presupposto ad una procedura di PCI.

È possibile dimostrare che dopo ricanalizzazione di una OCC vi è un'elevata frequenza di disfunzione microvascolare, legata a un ritardato recupero dei mecca-

nismi di autoregolazione. Il fenomeno è transitorio, più frequente nei diabetici, non preclude il miglioramento della funzione ventricolare sinistra⁴⁷.

Presentazione clinica

In circa la metà dei casi è presente storia di pregresso infarto miocardico; i pazienti possono essere del tutto asintomatici (dall'11 al 15% dei casi), piuttosto raramente hanno quadro di angina instabile (dal 9 al 18% dei casi), più frequentemente hanno angina da sforzo^{5,16,21}. Alcuni pattern sono particolarmente suggestivi di OCC:

- angina che si verifica solo per sforzi intrapresi all'inizio della giornata e che successivamente risultano invece ben tollerati;
- angina che si produce all'inizio dell'esercizio fisico, ma che regredisce pur continuando l'attività fisica;
- riduzione della tolleranza agli sforzi, associata a ischemia silente (soprattutto nei giovani).

I test di induzione di ischemia risultano spesso alterati, indipendentemente dalle caratteristiche cliniche e dalla estensione della coronaropatia. In uno studio difetti di perfusione reversibili sono stati rilevati nell'83% di pazienti monovasali con OCC e senza storia di pregresso infarto, indipendentemente dall'evidenza angiografica di CC. Ciò indica che il CC può preservare la vitalità miocardica, ma non scongiura la presenza di ischemia indotta dallo stress fisico o farmacologico⁴⁸. La funzione ventricolare sinistra può essere del tutto preservata o essere ridotta per una pregressa necrosi o la presenza di miocardio ibernato.

Indicazioni e modalità di rivascularizzazione delle occlusioni coronariche croniche

La decisione di tentare di ricanalizzare una OCC deve essere basata sulle aspettative che ripristinare il flusso anterogrado nel vaso target possa migliorare l'angina e/o la funzione ventricolare sinistra. Ciò generalmente implica la presenza e documentazione di ischemia o miocardio vitale.

La dimostrazione di ischemia è per lo più agevole e si fonda su consolidati criteri clinico-strumentali; più complessa è la dimostrazione di miocardio vitale. È richiesto il ricorso a sofisticate tecniche di imaging (scintigrafia miocardica perfusionale, ecocardiografia con test alla dobutamina, ecocontrastografia, risonanza magnetica nucleare, tomografia ad emissione di positroni) dotate di comparabili gradi di accuratezza diagnostica⁴⁹. La preventiva dimostrazione di vitalità miocardica non è tuttavia tassativa secondo la "teoria del vaso aperto", che postula che una rivascularizzazione anche tardiva di un'IRA occlusa possa produrre benefici clinici indipendenti dal salvataggio miocardico, attraverso meccanismi quali favorevole influenza sui processi di

rimodellamento, contenimento delle aritmie per riduzione dell'ipertono simpatico, potenziale contributo di CC da parte del vaso ricanalizzato in caso di progressione della malattia⁵⁰. Questa controversa teoria è al vaglio nello studio OAT (Occluded Artery Trial)⁵¹, disegnato per testare l'ipotesi che la ricanalizzazione dell'IRA da 3 a 28 giorni dopo l'infarto possa migliorare l'outcome clinico a distanza in pazienti asintomatici ad alto rischio, ma senza ischemia nel territorio di necrosi e indipendentemente dalla presenza di vitalità residua.

Posto che vi sia indicazione alla rivascolarizzazione, la pianificazione della strategia terapeutica deve prendere in considerazione le alternative del trattamento percutaneo (PCI) o di quello chirurgico (bypass aortocoronarico, BPAC); da considerarsi invece tramontato il ruolo del laser transmiocardico che non ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza né la qualità di vita di questi pazienti⁵².

La decisione terapeutica deve basarsi sulla valutazione dei parametri clinici e delle caratteristiche angiografiche del singolo caso. Per i pazienti monovasali, sintomatici e con favorevole quadro coronarografico è generalmente indicata la PCI.

Per i pazienti multivasali l'opzione interventistica può essere presa in considerazione quando vi siano prospettive di rivascolarizzazione completa oppure se ritenuta clinicamente accettabile una rivascolarizzazione incompleta o se l'intervento chirurgico si prospetti ad alto rischio. Se invece esistono motivazioni (per esempio, diabete mellito o disfunzione ventricolare sinistra) che impongano una rivascolarizzazione completa e la OCC presenta caratteristiche angiografiche sfavorevoli o comunque non viene ricanalizzata (in questi casi quindi essa è la prima lesione tentata in corso di PCI) è giustificato il ricorso alla terapia chirurgica^{53,54}, che può essere anche motivata da eventuali patologie associate che richiedano il trattamento chirurgico (valvulopatia, aneurisma ventricolare sinistro, ecc.).

In ogni caso, nel pianificare la strategia terapeutica bisogna mettere in conto che la rivascolarizzazione meccanica di una OCC è una procedura complessa, costosa in termini di impegno di tempo e di materiali, gravata dall'esposizione ad una elevata dose di radiazioni ionizzanti e soprattutto non sempre coronata da successo. Per questo l'indicazione deve essere posta caso per caso, valutando le caratteristiche cliniche del paziente, ma anche e soprattutto le probabilità di successo e i rischi della procedura, tenendo in debito conto le alternative terapeutiche, mediche o chirurgiche.

Angioplastica coronarica

Successo procedurale

La OCC è il tipo di lesione coronarica con le più basse probabilità di successo procedurale (comprese tra il 59 e il 76% vs l'82-94% delle lesioni non occlusive)^{55,56} e

ciò nonostante una verosimile sovrastima dei dati della letteratura, poiché i tentativi di disostruzione vengono effettuati in casi comunque selezionati perché giudicati ad alta probabilità di successo. Anche in questo campo si sono conseguiti importanti miglioramenti: si è passati da percentuali di successo intorno al 50% degli anni '80⁵⁷ a valori attuali anche > 80%^{58,59}. Una buona esemplificazione di questo trend è lo studio di Suero et al.⁶⁰ che ha abbracciato un arco di 20 anni e ha mostrato un miglioramento progressivo di circa l'1% annuo nella percentuale di successi.

Le ragioni di questo trend migliorativo sono multifattoriali: migliori materiali e tecniche più raffinate, maggiore esperienza da parte degli operatori, ma soprattutto più accurata selezione dei pazienti, giacché sono stati identificati i fattori predittivi del risultato procedurale (Tabella 1)^{1,7,21,28,58,59,61-65}.

Questi sono di natura prevalentemente angiografica; l'unica variabile clinica è la durata della OCC. Ishizaka et al.¹ hanno riportato una percentuale di successi procedurali del 91% quando la OCC era < 1 mese, ma del 56% se la OCC era > 1 mese. In due lavori le percentuali di successo sono state 74 e 89% per OCC di durata < 3 mesi, ma solo 59 e 45% per OCC di durata > 3 mesi^{62,66}.

La bassa probabilità di successo osservata nelle OCC più inveterate è correlata con le variazioni istologiche che si verificano oltre il terzo mese: nelle ostruzioni più recenti la placca contiene soprattutto colesterolo e cellule schiumose, in quelle più antiche la placca è fortemente fibrocalcifica e quindi più resistente ai tentativi di attraversamento con la guida.

Non è sempre agevole definire l'età della OCC. Questa può essere presuntivamente stabilita quando vi sia precedente documentazione angiografica di vaso pervio o storia di pregresso infarto miocardico o improvviso aggravamento della sintomatologia anginoso; tuttavia in circa un terzo dei casi non è possibile una stima affidabile dell'epoca di comparsa della OCC.

Gli altri elementi predittivi di risultato procedurale sono di natura angiografica, quindi valutati al meglio con la coronarografia, ma anche stimabili con la MSCT. Questa tecnica, eseguita prima della PCI, consente una valutazione tridimensionale dell'anatomia della OCC e, inoltre, una caratterizzazione delle componenti di placca, entrambi importanti fattori di successo procedurale, spesso sottostimati dall'angiografia convenzionale⁶⁷. Gli elementi da prendere in considerazione sono:

- la lunghezza della lesione: è inversamente correlata alle probabilità di successo procedurale; ostruzioni di lunghezza < 15 mm hanno probabilità di successo significativamente maggiori di ostruzioni di lunghezza superiore (91 vs 76%, $p < 0.001$)⁵⁹;
- la morfologia rastremata dell'occlusione confrontata con quella improvvisa è risultata in molti studi correlata con un outcome favorevole: con morfologie rastremate sono state registrate percentuali di successo comprese tra 69⁶³ e 88%⁶², contro percentuali tra 43⁶⁴ e

Tabella 1. Probabilità di successo procedurale sulla base delle caratteristiche cliniche ed angiografiche delle occlusioni coronariche croniche.

	Durata	Lunghezza (mm)	TIMI (%)		Stump tapered (%)		Bridge collaterals (%)		Side branch		Calcificazioni (%)	
			0	1	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No
Ishizaka et al. ¹	< 1 m (91%) > 1 m (56%)								55	53		
Moussa et al. ⁷			96	95								
Olivari et al. ²¹	< 3 m (84%) > 6 m (62%)	< 8 (89%) > 15 (75%)	86	75	85	74	74	79	79	75	56	78
Ivanhoe et al. ²⁸			78	60	73	60						
Kinoshita et al. ⁵⁸							75	83				
Dong et al. ⁵⁹		<15 (91%) >15 (76%)			95	79	86	76	86	84	85	75
Noguchi et al. ⁶¹		< 5 (67%) > 20 (40%)					12	87				
Stone et al. ⁶²	< 12 sett (90%) > 12 sett (74%)	< 10 (85%) > 10 (69%)	83	74	88	59	18	85	63	80		
Tan et al. ⁶³	< 3 mesi (76%) > mesi (57%)				69	43	70	20				
Kahler et al. ⁶⁴	< 4 m (56%) > 4 m (18%)		85	36	54	38	38	23				
Maiello et al. ⁶⁵	< 1 m (89%) >1 <3 m (87%) > 3 m (45%)	< 15 (71%) > 15 (60%)	68	69	83	51	29	67				

59%⁶² per morfologie improvvise (da $p < 0.0001$ a $p < 0.001$).

È interessante notare che, istologicamente, sia le ostruzioni più corte che quelle con morfologia rastremata presentano spesso piccoli lumi di ricanalizzazione e abbondanza di tessuto fibroso lasso, requisiti che facilitano la navigazione del filo guida verso il lume distale³⁶:

- il flusso TIMI: le occlusioni funzionali (cioè quelle con debole e incompleta opacizzazione del vaso a valle dell'occlusione) hanno più alte probabilità di successo procedurale rispetto ai casi con completa assenza del flusso anterogrado: nello studio di Kahler et al.⁶⁴ le percentuali di successo erano 36 e 85% a seconda che il flusso basale fosse rispettivamente TIMI 0 o 1;

- la presenza di vistosi *bridging collaterals*: le possibilità di attraversare l'occlusione con la guida sono più basse e il rischio di complicazioni più alto, in quanto questi collaterali sono vasa vasorum fragili e facilmente perforabili;

- la presenza di ramo collaterale: le prospettive di successo sono ridotte quando vi è un ramo collaterale in corrispondenza dello *stump* della OCC, in quanto il filo guida tende costantemente ad impegnarsi nel ramo collaterale e ciò preclude il superamento dell'ostruzione.

Altri fattori associati a basse probabilità di successo procedurale sono calcificazioni in sede di occlusione⁶¹,

tortuosità vasale prossimale⁵⁹, lesioni multiple del vaso target⁵⁹, vaso di calibro < 3 mm⁶³, localizzazione della OCC nella circonflessa⁶⁸ o nella porzione distale di un vaso, malattia multivasale^{21,28,60,61}.

Peraltro per nessuno dei suesposti fattori predittivi vi è univocità dei dati della letteratura: in singoli studi viene di volta in volta negato il valore della durata^{59,61} o della lunghezza^{64,69} della OCC, dei *bridging collaterals*⁵⁸, del flusso TIMI 1²¹, ecc. Si ritiene che la ragione di questi contrastanti risultati sia legata a problemi metodologici e a fattori di ordine tecnologico. I primi scaturiscono da studi spesso incompleti e di piccole dimensioni, mentre solo pochi lavori sono policentrici^{21,60}, prospettici^{21,61}, con analisi angiografiche^{21,28,60}. I secondi, invece, i progressi tecnologici, determinano un continuo ridimensionamento dell'impatto sul successo tecnico di variabili storicamente considerate sfavorevoli predittori di successo. Per esempio il recente studio prospettico ACROSS, che ha utilizzato fili guida di ultima generazione, ha mostrato che le probabilità di successo sono simili per OCC di durata maggiore o minore di 3 mesi⁷⁰, nonostante la durata della OCC sia il più condiviso fattore predittivo negativo di outcome.

Cause di insuccesso procedurale

La più frequente causa di insuccesso procedurale è l'impossibilità di attraversare la OCC con il filo guida

(81%), seguita dall'impossibilità di attraversarla (11.4%) o dilatarla (7.6%) con il pallone²¹.

L'operatore

Fra i fattori determinanti il successo procedurale va annoverata l'esperienza dell'operatore. Esiste una curva di apprendimento, che è praticamente continua, che va percorsa selezionando i pazienti sulla base delle caratteristiche morfologiche della lesione e seguendo tappe definite con crescenti gradi di difficoltà⁷¹.

L'esperienza dell'operatore è anche cruciale per decidere il momento in cui sospendere la procedura: la somministrazione di grosse quantità di mezzo di contrasto, la creazione di un ampio falso lume (soprattutto se con *staining* avventiziale), il deterioramento di un CC omocoronarico con pregiudizio della opacizzazione distale del vaso, nonché il crescente disagio del paziente, sono giustificati motivi per sospendere la procedura. È descritto che un secondo tentativo effettuato a distanza di 6-8 settimane possa risultare efficace in oltre il 50% dei casi⁷¹.

Aspetti tecnici

Prima di intraprendere la procedura l'operatore deve stimare il beneficio atteso per il paziente, anche per graduare il tempo da impiegare e i rischi da correre. Tenendo conto dei problemi inerenti alla radioesposizione e alla nefropatia da mezzo di contrasto, è stato proposto che la procedura sia sospesa dopo 60 min di fluoroscopia o dopo la somministrazione di 600 ml di mezzo di contrasto nel paziente non diabetico e con normale funzione renale (molto meno in quello a rischio di insufficienza renale)⁷¹.

La preparazione del paziente, anche dal punto di vista farmacologico, non è dissimile da quella per la PCI di una lesione non occlusiva. Particolare attenzione va posta alla funzione renale e alla adeguata idratazione del paziente in vista delle quantità solitamente maggiori di mezzo di contrasto impiegate.

Nel timore di una perforazione coronarica periprocedurale è generalmente prudente somministrare, almeno inizialmente, dosi contenute di eparina non frazionata ed evitare la bivalirudina ed il ricorso agli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, almeno fino a quando il filo guida non abbia attraversato la OCC e guadagnato affidabilmente il vero lume a valle⁷¹.

L'approccio femorale è generalmente preferito a quello radiale o brachiale perché dà maggior supporto al catetere guida e rende più agevole l'iniezione controlaterale. Tuttavia, in casi selezionati e con opportune tecniche di incannulamento profondo del catetere guida, anche con l'approccio radiale si possono ottenere eccellenti percentuali di successo²⁹.

L'angiografia basale riveste un ruolo di primaria importanza. È necessario effettuare proiezioni multiple, con *run* anche prolungati per studiare le dimensioni e il decorso del vaso, ma soprattutto la morfologia e la lunghezza della lesione, la sua relazione con i rami colla-

terali, la presenza e l'entità delle calcificazioni, l'eventuale evidenza angiografica di microcanali, la visualizzazione tardiva del vaso a valle^{71,72}.

In presenza di abbondante CC eterocoronarico che opacizzi il vaso distalmente alla OCC è utile opacizzare selettivamente, con altro accesso vascolare, la coronaria controlaterale con un catetere diagnostico 4F o 5F per orientare la direzione di avanzamento del filo guida e controllare la sua corretta posizione intraluminale⁷².

Ai fini del successo procedurale è essenziale che sia ottimale il supporto offerto dal catetere guida ed è cruciale la scelta del filo guida. È generalmente suggerito di iniziare con una guida "floppy" per sondare la lesione alla ricerca del *locus minoris resistentiae* che si presume sia la componente trombotica più recente della lesione, quella più facile da penetrare. In questa fase ed in quelle successive, il supporto alla progressione della guida può essere aumentato con un palloncino *mono-rail* o – ancor meglio – con un catetere *over-the-wire* o un microcatetere⁷¹. Quando le guide convenzionali falliscono si deve far ricorso alle guide speciali.

Queste sono di due tipi, le guide idrofiliche e quelle non rivestite. Le prime, con punta polimerica e rivestimento idrofilico, hanno il vantaggio di essere estremamente scivolose e perciò navigano agevolmente nei vasi tortuosi e penetrano la porzione soft di una OCC. Sono però poco orientabili, perciò, se impattano la porzione più dura della placca, facilmente sgusciano verso lo spazio subintimale (che è tessuto a bassa resistenza) creando un falso lume. Le guide non rivestite hanno miglior controllo di torsione rispetto alle precedenti e offrono maggiore feedback tattile e quindi hanno assai minore tendenza a produrre dissezioni. Le guide rastremate sono una ulteriore famiglia di guide dedicate per le OCC, in cui l'estremità distale è rastremata (0.009" o 0.010") il che consente un più facile attraversamento dei neocanali⁷¹.

Esistono due opposte tecniche con cui il filo guida può impegnare la OCC, la "drilling strategy" e la "penetrating strategy"⁷³.

Nella "drilling strategy" la guida è attivamente ruotata in avanzamento e in retrazione e il vero lume viene discriminato dal falso lume in base alla percezione tattile di resistenza al movimento della guida (specialmente in fase di ritiro). Se la guida incontra placca dura l'ostacolo deve essere aggirato attraverso la ricerca di traiettorie alternative, senza mai forzare la progressione del filo guida, ma facendo eventualmente ricorso a fili guida dotati di crescente orientabilità.

Nella "penetrating strategy" di prima intenzione la OCC viene affrontata con una guida rigida e, una volta definito l'orientamento presuntivo del vaso occluso, questa viene avanzata con gradi progressivi di forza applicata, fino a penetrare, non aggirare, la placca anche più dura.

Qualunque sia la tecnica, una volta superata la OCC, la corretta posizione della guida nel lume distale del vaso deve essere accertata in almeno due proiezio-

ni ortogonali, verificando inoltre la piena manovrabilità della punta della guida e la possibilità di sondare rami collaterali distali.

Perforazioni e passaggi subintimali si verificano frequentemente in funzione del livello di aggressività della procedura, ma in genere non esitano in danno per il paziente purché la posizione non corretta della guida venga tempestivamente riconosciuta.

Una volta che il vero lume distale sia stato negoziato dal filo guida, un catetere a pallone con il più basso profilo deve essere utilizzato per attraversare e dilatare la lesione, partendo dalla sua estremità distale. La prima scelta è in genere un pallone da 1.5 mm lungo 10 mm, con unico marker centrale. Sono abitualmente necessarie ulteriori dilatazioni con palloni più grandi per meglio valutare il calibro del vaso e l'estensione della malattia a valle.

L'efficace attraversamento della OCC con il filo guida costituisce imprescindibile presupposto al successo della procedura. Le probabilità di attraversare l'occlusione possono aumentare ricorrendo a tecniche particolari. La "parallel wire" è la tecnica in cui, quando il filo guida entra nello spazio subintimale, non viene ritirato ma lasciato *in situ*: ciò costituisce un utile marker angiografico per il corretto inserimento di un secondo filo guida, in genere di tipo rigido, rastremato e con una curvatura della punta lievemente differente⁷³.

Una tecnica sofisticata è la STAR (Subintimal Tracking And Reentry) e consiste nel creare, con un filo guida idrofilico supportato da un palloncino, un piano di dissezione subintimale all'interno della OCC, effettuando poi un rientro distale nel lume vero. Non è scevra di inconvenienti (9.7% di perforazioni, 16.1% di infarti non Q periprocedurali); viene consigliata per OCC resistenti agli altri trattamenti, da parte di operatori esperti, in vasi, come la coronaria destra, che abbiano i principali collaterali localizzati distalmente³⁸.

Un'altra tecnica recentemente segnalata è quella retrograda: implica due accessi vascolari e la cannulazione di entrambi gli osti coronarici. La OCC viene approcciata retrogradamente attraverso un ramo collaterale originante da un altro vaso coronarico; un filo guida, generalmente idrofilico e con il supporto di un microcatetere, viene portato fino al "cap" distale della OCC e quivi viene impiegato per creare, retrogradamente, un passaggio intraluminale o subintimale o come semplice marker angiografico per favorire il corretto orientamento di un altro filo guida avanzato in senso anterogrado⁷⁴.

Angioplastica con solo palloncino

È attualmente molto limitato il ruolo dell'angioplastica con solo palloncino (POBA) nel trattamento delle OCC, essenzialmente in rapporto all'elevato tasso di ricorrenze: a 6 mesi le percentuali di restenosi arrivano fino al 50-70%¹⁴ con una considerevole proporzione di riuclusioni (19%)^{75,76}.

Stent

Rispetto alla POBA lo stent realizza un maggiore minimo diametro luminale (MDL) finale e, per le sue proprietà di *scaffolding*, contrasta i meccanismi di *recoil* elastico e rimodellamento negativo della restenosi. Otto trial randomizzati di confronto tra POBA vs stent, con endpoint prevalentemente angiografici, hanno dimostrato univocamente che lo stent riduce in modo statisticamente significativo la restenosi (dal 62 al 38%, $p < 0.0001$), la riuclusione (dal 20 all'8%, $p < 0.0001$) e la necessità di nuove procedure di rivascularizzazione (da 31 a 15%, $p < 0.0001$) (pool dei dati)^{3,5,14,16,17,44,77,78}.

Adeguati regimi di terapia antitrombotica hanno inoltre ridotto l'incidenza della trombosi subacuta dello stent, dal 6.9% dei casi in cui veniva somministrata aspirina più terapia anticoagulante orale³ agli attuali 0.8% ottenuti in terapia con aspirina più tienopiridine⁷⁹. Di pari passo si sono ridotte le complicanze vascolari, passate dal 4.7⁵, 7³ e 11.6%¹⁶ degli studi precedenti agli attuali 2%⁸⁰.

Non è chiaro se il disegno dello stent influenzi l'outcome della PCI. In vari piccoli studi, stent di seconda generazione hanno mostrato percentuali di recidive più basse rispetto ai coil stent e allo stent di Palmaz-Schatz⁸¹. È suggerito che il ricorso a stent a celle chiuse offra una migliore "copertura" in grado di minimizzare il prolasso di materiale ateromascio⁴⁵, importante in un contesto caratterizzato da un grossolano *burden* di placca.

Stent medicati

L'impiego dei DES nel trattamento delle OCC è stato studiato in due grossi registri e in alcuni lavori di confronto con stent metallici (BMS) (Tabella 2)^{80,82-91}. Le casistiche più numerose sono state raccolte con stent a rilascio di sirolimus (SES) e confrontate con serie storiche trattate con BMS. Da questi studi risulta che i SES nelle OCC comportano una libertà da eventi avversi nel lungo termine (1-3 anni) compresa tra 80 e 95% (a confronto con il 40-80% dei BMS), con un'incidenza di restenosi binaria tra il 2 e il 9% (confrontata con il 30-35% dei BMS).

Uno dei lavori più rappresentativi è stato proposto dal gruppo di Colombo⁸⁴: in 122 pazienti con OCC trattati con impianto di SES e confrontati con un gruppo storico trattato con impianto di BMS, a parità di caratteristiche clinico-angiografiche di base, i pazienti trattati con SES hanno avuto a 6 mesi minore incidenza di restenosi (9.2 vs 33.3%, $p < 0.001$) e di eventi cardiaci avversi (MACE) (16.4 vs 35.1%, $p < 0.001$) essenzialmente in rapporto ad un minore tasso di rivascularizzazione del vaso target (TVR). Nel gruppo SES le restenosi sono state per lo più focali (72.7%), nel 75% dei casi localizzate nel corpo dello stent. Il rapporto lunghezza dello stent/lunghezza della lesione è risultato 1.79 nel gruppo SES vs 1.16 nel gruppo BMS (p

Tabella 2. Esperienze di trattamento con stent medicati (DES) delle occlusioni coronariche croniche.

Studio	N. pazienti	Tipo di DES	6 mesi				Libertà da MACE a 12 mesi (%)
			Restenosi	MACE	TVR	TLR	
Nakamura et al. ⁸⁰	60	Sirolimus	2	3	3	2	97
SICTO ⁸²	25	Sirolimus	8	0	8	0	4
RESEARCH ⁸³	56	Sirolimus	9.1	-	-	3.5	96.4
Ge et al. ⁸⁴	122	Sirolimus	9.2	16.4	7.4	9	-
Asian Registry ⁸⁵	88	Sirolimus	3.4	4.5	4.5	-	-
Werner et al. ⁸⁶	48	Paclitaxel	8.3	12.4	-	6.3	87.6
Buellesfeld et al. ⁸⁷	45	Paclitaxel	18.4	15.5	-	15.5	84.4
e-CYPHER Registry ⁸⁸	360	Sirolimus	-	3.3	-	1.4	-
WISDOM Registry ⁸⁹	65	Paclitaxel	-	6.7	1.7	-	-
Migliorini et al. ⁹⁰	92	Rapamicina/paclitaxel	19	9.8	7.6	-	-
PRISON II ⁹¹	100	Rapamicina	11	4	8	4	9

MACE = eventi cardiaci avversi; TLR = rivascolarizzazione della lesione target; TVR = rivascolarizzazione del vaso target.

< 0.001), ma ciò non si è tradotto in una diversa incidenza di infarti miocardici periprocedurali o di morte.

Il recente PRISON II è l'unico studio che in modo prospettico e randomizzato ha confrontato i risultati del SES vs l'impianto di BMS nel trattamento delle OCC. Nello studio la restenosi intrastent è stata del 36% con i BMS vs il 7% con i SES ($p < 0.0001$) e la restenosi intrasegmento 41 vs 11% ($p < 0.001$). Riocclusione si è verificata nel 13% dei BMS vs il 4% dei SES ($p < 0.04$) e così pure statisticamente significativa è stata la riduzione della TVR (8 vs 22%, $p < 0.009$) e dei MACE (20 vs 4%, $p < 0.001$)⁹¹. Nell'insieme il trattamento delle OCC con SES prospetta risultati molto favorevoli, con benefici sostanzialmente simili a quelli rilevati nel trattamento delle lesioni non occlusive.

Gli stent a rilascio di paclitaxel (PES) sono stati introdotti più di recente e valutati in trial non randomizzati di piccole dimensioni: in questi studi la libertà a lungo termine da MACE è nell'ordine dell'80% con una restenosi binaria tra 8 e 10%⁸⁶. Non sono finora emerse significative differenze di outcome nei pochi e preliminari studi che hanno confrontato i risultati del trattamento delle OCC con SES vs PES^{92,93}. Nell'unico lavoro che ha indagato i predittori di restenosi dopo impianto di DES per OCC, questi sono risultati il diametro vasale di riferimento e la lunghezza dello stent⁹⁰.

Benché non sia stato finora documentato un aumentato rischio di trombosi dello stent, permangono incertezze sulla durata della duplice terapia antiaggregante necessaria a contrastare il rischio di trombosi tardiva del DES impiantato in una lesione complessa come è per definizione la OCC⁴³.

Device particolari

Debulking

In linea con i presupposti teorici un'aggressiva rimozione della placca mediante aterectomia può migliorare il risultato angiografico e ottimizzare l'espansione

dello stent, ma non produce di fatto benefici clinici aggiuntivi⁹⁴; anzi nel follow-up dei pazienti sottoposti a procedure di *debulking* è stato rilevato un eccesso di infarti miocardici Q tardivi⁹⁴.

Brachiterapia

Vi è un unico caso descritto⁹⁵ ed è verosimile che le OCC non siano il target ideale per questo tipo di terapia in quanto sono lesioni lunghe e quindi predisposte a sviluppare grossolana iperplasia intimale post-irradiazione.

Ultrasonografia endovascolare

La valutazione con ultrasonografia endovascolare (IVUS) conferma che la OCC è una lesione dotata di uno sfavorevole profilo di rivascolarizzazione: è caratterizzata da un grossolano *burden* di placca, per lo più ipodensa, con frequenti calcificazioni (89%)⁹⁶ e fenomeni di rimodellamento negativo, di entità correlata alla durata dell'occlusione. L'IVUS è utile per:

- guidare procedure di *debulking*;
- orientare il rientro intraluminale del filo guida in caso di percorso subintimale⁹⁷;
- assistere nel corretto dimensionamento del pallone e/o dello stent (nella OCC la valutazione angiografica delle dimensioni del vaso è resa problematica dalla compromissione del flusso e dal carattere diffuso della malattia, spesso estesa anche a segmenti apparentemente "sani" di riferimento);
- misurare la "minima area luminale intrastent", parametro post-procedurale predittore indipendente di incidenza di restenosi a distanza⁹⁸.

Nel complesso l'IVUS ha le prerogative di poter ottimizzare il risultato angiografico degli interventi percutanei di disostruzione di OCC, ma nessuno studio ha documentato un beneficio clinico delle procedure guidate dall'IVUS rispetto a quelle guidate dall'angiografia.

Radioesposizione

Il trattamento interventistico di una OCC comporta oltre che un maggiore impiego di materiali (in particola-

re cateteri guida, fili guida, cateteri a pallone⁹⁹ e mezzo di contrasto) e maggior tempo di occupazione della sala di emodinamica, anche l'esposizione ad una dose maggiore di radiazioni sia per gli operatori che per i pazienti, soprattutto in rapporto alla difficoltà di superare la lesione con il filo guida.

In uno studio¹⁰⁰ la OCC è risultata la variabile più strettamente correlata al tempo di fluoroscopia, seconda per importanza solo alla severa tortuosità vasale. È stato calcolato che il tempo di fluoroscopia necessario al trattamento di una OCC è circa il 50% superiore a quello per il trattamento di una lesione non occlusiva; è invece equivalente l'entità di esposizione alle radiazioni in corso di angiografia.

L'aspetto radioprotezionistico non può essere trascurato nella pianificazione della strategia terapeutica, soprattutto del paziente multivasale.

Recidive post-angioplastica coronarica

Sono più frequenti che dopo trattamento di lesioni non occlusive. Rispetto a queste ultime le OCC sono lesioni più lunghe e fibrocalcifiche e con maggiori fenomeni di rimodellamento negativo, per questo più difficilmente dilatabili in modo ottimale e più suscettibili a complicarsi con dissezioni subintimali e conseguente trombosi locale, soprattutto in pazienti con esaltata reattività piastrinica e ridotta concentrazione di attivatore tissutale del plasminogeno¹⁰¹. Sono inoltre più frequenti le riuclusioni (19 vs il 7% delle lesioni non occlusive, $p < 0.001$)⁷⁵.

Dopo POBA la restenosi è presente nel 65-75% dei casi, dopo impianto di BMS si verifica in media nel 30-40% dei casi, ma raggiunge il 51% in caso di OCC di lunghezza > 50 mm¹⁰². Una recente analisi ha mostrato che il 45% delle restenosi è strettamente localizzato al segmento della precedente OCC, mentre l'82% coin-

volge anche i 10 mm prossimali e distali alla OCC. Questi rilievi, se confermati, potrebbero costituire un'importante guida per le modalità di impianto degli stent¹⁰⁴.

Sono stati descritti quattro predittori indipendenti di restenosi post-PCI di una OCC⁶:

- MDL finale < 2.54 mm (associato ad un rischio 9 volte maggiore di restenosi);
- lunghezza dello stent > 26 mm (associata ad un rischio di restenosi 6 volte maggiore rispetto ad uno stent di lunghezza inferiore);
- rapporto pallone/vaso < 1 (che comporta un rischio 10 volte superiore);
- evidenza angiografica di dissezione dopo dilatazione con palloncino (comportante un rischio 5 volte superiore).

In altri lavori si è confermato l'importanza dell'MDL finale¹³ e della lunghezza e del numero degli stent¹⁰⁵, mentre è stato escluso il ruolo di un preesistente CC¹⁰⁶.

Le recidive post-PCI sono associate ad un significativo incremento degli eventi clinici e della necessità di nuovi interventi di rivascolarizzazione¹⁰⁷, per lo più costituiti da una seconda procedura di PCI⁷², se le caratteristiche anatomiche sono favorevoli.

Complicazioni

Probabilmente per effetto dei diversi criteri di selezione dei pazienti e del diverso grado di aggressività degli operatori, le percentuali di complicazioni riportate nei diversi lavori non sono omogenee (Tabella 3)^{1,21,58,59,61,63,64,67,68,69,75,107,108}. Utilizzando procedure convenzionali è descritta un'incidenza di MACE intraospedalieri del 5.1%²¹, simile a quella del trattamento delle lesioni non occlusive⁶⁰. La mortalità è generalmente bassa (0.3%)^{58,63}, eccezionale il ricorso al BPAC

Tabella 3. Percentuale di successi, di impianto di stent e di complicanze delle procedure di angioplastica coronarica per occlusioni coronariche croniche.

Studio	Anno	N. lesioni	Successi (%)	Stent (%)	Mortalità (%)	IM (%)	BPAC (%)	Perforazioni (%)	PERIC (%)
Ishizaka et al. ¹	1994	111	62	0	0	3.6	0	0	0
Olivari et al. ²¹	2003	458	77	89.7	0.26	4.5	0.53	2.1	-
Kinoshita et al. ⁵⁸	1995	433	81	0	0.3	0	0		
Dong et al. ⁵⁹	2005	283	85	35	0.39	1.58	-	1.58	-
Noguchi et al. ⁶¹	2000	226	59	0	0	1.3	0	0	0
Tan et al. ⁶³	1995	321	61	0	0.3	0.3	1.6	0.64	
Kahler et al. ⁶⁴	2000	107	42	80	0	0	0.93	1.86	0.93
Mollet et al. ⁶⁷	2005	45	55	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Piscione et al. ⁶⁸	2002	59	81	100	0	0	0	1.69	0
Lefevre et al. ⁶⁹	2000	88	75	75	0				
Berger et al. ⁷⁵	1996	139	-		0	1.4	2.9		
Corcos et al. ¹⁰⁷	1998	56	79	94	-	-	-	1.78	1.78
Gray et al. ¹⁰⁸	1993	52	56	0	0	1.9	0	1.9	0

BPAC = bypass aortocoronarico; IM = infarto miocardico; ND = non disponibile; PERIC = pericardiocentesi.

di emergenza (< 1%)⁷², la maggior parte dei MACE è costituita da piccoli infarti non Q periprocedurali²¹. Il rischio di un contenuto rilascio di enzimi (creatinfosforchinasi o troponina T) è dell'ordine del 5%, mentre eccezionale ne è un aumento 5 volte superiore al livello basale¹². È ipotizzato che questi risultati conseguano all'effetto protettivo dell'ipoperfusione cronica¹². In una recente metanalisi la dismissione enzimatica è risultata più frequente dopo stent rispetto alla POBA (6.7 vs 3.4%, $p < 0.006$), ma senza impatto sulla prognosi a distanza¹⁰⁹.

Quanto al tipo di complicazioni queste sono comuni alle altre procedure di PCI, ma due eventi sono specifici: la compromissione del CC omocoronarico e la perforazione. La prima si determina per danno dei *bridging collaterals*, embolizzazione distale della placca o estesa dissezione prossimale. Se si produce ischemia è preferibile sospendere la procedura e intensificare il trattamento medico; raramente è richiesto il BPAC di emergenza.

La più temibile complicazione è la perforazione, che può prodursi con meccanismi diversi^{110,111}. Può portare a tamponamento cardiaco, non necessariamente immediato, ma anche a distanza di alcune ore dalla procedura; è associata ad un'elevata incidenza di morte (0-9%), infarto acuto del miocardio (4-26%), necessità di intervento chirurgico urgente (24-36%)¹¹². La perforazione va riconosciuta tempestivamente e richiede risposte terapeutiche pronte: antagonizzare l'eparina, insufflare un palloncino a bassa pressione prossimalmente alla perforazione o impiantare uno stent "ricoperto" per "sigillare" la perforazione. Se il vaso perforato è di piccolo calibro, può essere "escluso" con il rilascio di *coil* trombotogeni.

Casi particolari

Da considerare a parte sono le OCC dei graft safenici. Circa il 25% dei graft safenici si occlude entro 5 anni dall'intervento. Studi istologici hanno dimostrato che queste occlusioni sono particolarmente lunghe e ricche di materiale trombotico friabile. Per questo hanno spiccata tendenza all'embolizzazione distale (con frequente rilascio enzimatico), con una mortalità ospedaliera del 5%; sono inoltre frequenti le recidive (40-50%) e gli eventi cardiaci tardivi (sopravvivenza libera da eventi del 54% a 1 anno e del 34% a 3 anni)¹¹³. I risultati non sono migliorati dalla prolungata (24 h) infusione locoregionale di urochinasi, che causa elevata incidenza di complicazioni (morte 6.5%, infarto miocardico Q 5%, non Q 17%, BPAC di emergenza 4%, ictus 3%)¹¹⁴. Interessanti esperienze sono state riportate con l'uso combinato di device di protezione distale (PercuSurge) più sistemi di trombectomia reolitica (AngioJet)¹¹⁵. In generale, l'approccio interventistico alle OCC dei graft safenici deve essere particolarmente cauto e motivato.

Altro caso particolare è la OCC del tronco comune della coronaria sinistra. A motivo della sua elevata mortalità è una rara modalità di presentazione della cardiopatia ischemica: la sua prevalenza nelle serie angiografiche è compresa tra lo 0.04 e lo 0.4%¹¹⁶. La OCC del tronco comune è tradizionalmente considerata di interesse chirurgico e vi sono solo sporadici casi clinici di trattamento percutaneo^{116,117}. Trattandosi, infatti, di OCC, e al tempo stesso di lesione di biforcazione, è particolarmente alta la frequenza della restenosi, soprattutto in caso di impianto di due stent, con una significativa mortalità associata. È auspicato che questo scenario possa essere modificato dall'introduzione dei DES.

Occlusioni coronariche croniche intrastent

È la variante occlusiva (tipo IV) di restenosi intrastent della classificazione di Mehran et al.¹¹⁸. È evenienza rara: entro 6 mesi dalla procedura si osserva nell'1.6% dei casi¹¹⁹. Clinicamente può essere asintomatica (40%), diversamente si presenta con il quadro dell'angina da sforzo (46%), più raramente dell'angina instabile (13%), mai dell'infarto acuto con sopraslivellamento del tratto ST¹¹⁹. Il diabete mellito, il più potente fattore di rischio clinico di restenosi, non sembra correlato al rischio di restenosi occlusiva, mentre predittori indipendenti sono lo stenting di una lesione restenotica, la lunghezza dello stent e l'MDL preprocedurale (tutte variabili espressione di un considerevole *burden* di placca)¹²⁰.

Dal punto di vista istologico si caratterizza per una massiva iperplasia intimale, che la distingue dalla OCC *de novo* in cui sono presenti in variabile combinazione trombo e placca ateromasica. Predittore di successo procedurale per una OCC intrastent è un più piccolo diametro dello stent precedentemente impiantato (probabilmente in rapporto al minor grado di iperplasia intimale che esso determina)¹¹⁹ e non le caratteristiche angiografiche dell'occlusione (morfologia rastremata, assenza di *bridging collaterals*, ecc.). Rispetto all'OCC *de novo* sono inoltre differenti i meccanismi di insuccesso procedurale: l'impossibilità di attraversamento dell'occlusione con il filo guida rimane la causa principale (69%), ma sono più frequenti l'incapacità ad avanzare (21%) e dilatare completamente (10%) il pallone¹²⁰.

Il profilo di sicurezza e le probabilità di successo di trattamento interventistico dell'OCC intrastent sono paragonabili a quelle dell'OCC *de novo*, ma è molto più elevata la frequenza di recidive a distanza. Mehran et al.¹¹⁸ hanno dimostrato una TVR > 80% dopo trattamento con solo pallone e risultati ugualmente deludenti si sono ottenuti con tecniche ateroablativo (aterectomia direzionale, rotazionale, laser). Maggiore efficacia in termini di prevenzione delle recidive mostra la brachiterapia intracoronarica, che però pone problemi logistici e insoluti quesiti riguardo a restenosi e trombosi tardive. Esistono dati molto incoraggianti sull'impiego

dei DES nel trattamento della restenosi intrastent, ma non vi sono contributi specifici per il sottogruppo della restenosi occlusiva¹²¹.

Risultati clinici

I benefici immediati e a distanza del trattamento interventistico di una OCC sono ben delineati e sono analizzabili in termini di riduzione dei sintomi, miglioramento della funzione ventricolare sinistra, minore ricorso al BPAC, aumento della sopravvivenza.

Angina

La ricanalizzazione di una OCC migliora l'angina e la tolleranza agli sforzi²⁸. A 6 mesi erano asintomatici l'87% dei pazienti descritti da Berger et al.⁷⁵ e a 36 mesi il 69% dei pazienti riportati da Ivanhoe et al.²⁸. Anche nello studio TOAST-GISE²¹ i pazienti ricanalizzati, rispetto a quelli nei quali la procedura era fallita, erano più frequentemente liberi da angina dopo 12 mesi (89 vs 75%, $p = 0.008$). Anche dal punto di vista strumentale i pazienti ricanalizzati, rispetto ai casi trattati senza successo, mostrano nel follow-up un significativo miglioramento della capacità funzionale e una minore incidenza di stress test positivi (33 vs 58%)¹²².

Un recente studio ha dimostrato che la ricanalizzazione percutanea di una OCC comporta una significativa e duratura riduzione della dispersione dell'intervallo QT, interpretata come espressione di un favorevole effetto della PCI sul substrato ischemico¹²³.

Funzione ventricolare sinistra

Nei pazienti sintomatici o con ischemia inducibile una procedura angiograficamente efficace di disostruzione di OCC produce un miglioramento della cinetica parietale del ventricolo sinistro, soprattutto nei segmenti relativi alla coronaria originariamente occlusa. Il miglioramento della frazione di eiezione è più evidente nei pazienti senza storia di pregresso infarto miocardico (da 59.5 a 67.3%, $p < 0.001$), si verifica in misura minore in quelli con pregresso infarto e CC ben sviluppato (da 46.5 a 49.7%, $p < 0.05$), non si verifica affatto in quelli con CC poco sviluppato¹⁰ (suggerendo un ruolo del CC come marker di miocardio ibernato). Il miglioramento della funzione ventricolare sinistra può osservarsi anche dopo disostruzione tardiva (a distanza di 6 mesi), ma ottimale (flusso TIMI 3) di un'IRA occlusa e ciò si traduce in sensibili benefici clinici a distanza¹²⁴.

Il recupero della funzione contrattile si verifica in genere entro pochi mesi dalla procedura di rivascolarizzazione, ma non è da escludere possa verificarsi anche a distanza di anni¹²⁵; in ogni caso presuppone una persistente pervietà del vaso trattato, in quanto non è osservato nei pazienti che presentano riuclusione nel follow-up⁸.

Un recente studio ha confermato che la disostruzione di una OCC comporta una riduzione dei volumi ven-

tricolari e un miglioramento della contrattilità miocardica ed ha mostrato che l'entità di questi benefici è accuratamente predetta da un indice di vitalità che è lo spessore trasmurale dell'infarto valutato con risonanza magnetica nucleare eseguita prima della PCI: quando questo valore è $< 25\%$ vi è un significativo miglioramento della cinetica parietale segmentaria, che invece non si verifica affatto per valori di questo indice $> 75\%$ ¹²⁶.

Sopravvivenza

I risultati clinici a lungo termine sono stati valutati in quattro studi clinici osservazionali.

Nello studio di Suero et al.⁶⁰ in 2007 pazienti con OCC sottoposti a PCI (con impianto di stent solo nel 7% dei casi), successo procedurale è stato ottenuto nel 72.3% dei casi. La sopravvivenza a 10 anni in questi pazienti è stata significativamente migliore rispetto a quelli in cui la ricanalizzazione non era stata possibile (73.5 vs 65.1%, $p < 0.001$) ed è risultata identica a quella di pazienti "matched" sottoposti a PCI di una lesione non occlusiva (71.2% per le OCC vs 71.4%).

Il Registro della British Columbia¹²⁷ ha considerato 963 pazienti: la sopravvivenza a 1 anno è risultata significativamente migliore in quelli rivascolarizzati efficacemente rispetto a quelli non ricanalizzati (98.2 vs 94.8%, $p < 0.001$).

Il TOAST-GISE²¹ ha valutato 390 pazienti con OCC: dopo 12 mesi i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione efficace rispetto a quelli non ricanalizzati avevano incidenza più bassa di morte cardiaca (0.35 vs 3.61%, $p = 0.037$) e di morte cardiaca o infarto miocardico (1.05 vs 7.23%, $p < 0.005$), oltre che un ridotto ricorso al BPAC (2.45 vs 15.7%, $p < 0.0001$) ed erano più frequentemente liberi da angina (75 vs 88.7%, $p < 0.008$).

Un recente studio del Thoraxcenter¹²⁸, l'unico in cui sia stato fatto ampio uso dello stent, ha analizzato retrospettivamente 874 pazienti con OCC: il follow-up a 4.7 ± 2.69 anni ha dimostrato che la ricanalizzazione efficace migliora la sopravvivenza (93.5 vs 88%, $p = 0.02$) e la sopravvivenza libera da eventi (63.7 vs 41.7%, $p < 0.0001$), che risultavano costituiti da nuove procedure di rivascolarizzazione.

È importante notare che in tutti gli studi il favorevole impatto sulla prognosi della rivascolarizzazione efficace si è osservato prevalentemente nei pazienti multivasali. È ipotizzato che l'aumento della sopravvivenza sia soprattutto correlato al miglioramento della funzione ventricolare sinistra per incremento della contrattilità di segmenti miocardici vitali. Non vi sono prove dirette ma ciò è estrapolato da dati di serie chirurgiche che mostrano un miglioramento della sopravvivenza in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ed estese aree vitali¹²⁹.

Necessità di bypass aortocoronarico

La ricanalizzazione efficace di una OCC, rispetto a casi trattati senza successo, comporta una riduzione

> 50% del ricorso al BPAC^{20,28,66,128,130}. Questi dati riflettono il beneficio clinico delle procedure di PCI, ma sono ovviamente inficiati dalla scelta di terapie alternative di rivascolarizzazione quando il trattamento percutaneo non sia stato efficace. È interessante notare, a riprova dell'importanza della rivascolarizzazione delle OCC, che i pazienti che vengono sottoposti a BPAC dopo fallimento della PCI hanno sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti che non vengono operati⁶⁰.

Diabete mellito

Rispetto ai non diabetici, i pazienti diabetici hanno prevalenza doppia di OCC¹³¹, spesso nel contesto di malattia multivasale con disfunzione ventricolare sinistra, per cui viene frequentemente posta indicazione chirurgica.

Nei pazienti diabetici con OCC la PCI con stent è più efficace della dilatazione con solo pallone, nella stessa misura che nelle OCC dei pazienti non diabetici. A differenza di quanto accade nel trattamento delle lesioni non occlusive, dopo disostruzione con stent di una OCC non vi sono differenze significative nei tassi di restenosi e TVR a 6 mesi fra pazienti diabetici e non diabetici. L'interpretazione proposta è che le OCC siano di per sé lesioni complesse e ad alto rischio, in grado di ridurre il ruolo sfavorevole del diabete¹³².

La sopravvivenza a distanza dei pazienti con OCC è inferiore nei diabetici rispetto ai non diabetici^{59,132} (83.6 vs 92.7% a 5 anni, $p < 0.001$)¹³² ed è indipendente dal successo della procedura di ricanalizzazione, quindi è probabilmente correlata alle caratteristiche di maggiore severità e velocità di progressione della malattia coronarica nei diabetici.

Nuovi device

Sono stati sviluppati diversi nuovi approcci per migliorare le probabilità di successo delle procedure di trattamento interventistico delle OCC. Alcuni di questi sono già entrati nella pratica clinica, altri sono in fase di sperimentazione.

Esistono innanzitutto approcci farmacologici che prevedono un trattamento pre-PCI con infusione endocoronarica di collagenasi o di trombolitici fibrino-specifici.

Il razionale di impiego della collagenasi è che essa è il mediatore iniziale del processo di degradazione del collagene, il principale costituente della placca occlusiva. In esperimenti su animali si è dimostrato che l'infusione locale di collagenasi facilita l'attraversamento dell'OCC con il filo guida, senza danneggiare la parete arteriosa¹³³. Non sono ancora noti risultati clinici di queste esperienze. Quanto ai fibrinolitici il presupposto di impiego è che essi possano lisare la componente trombotica di più recente formazione della OCC, permettendo così il passaggio della guida e la ricanalizzazione con pallone e/o stent. In un'esperienza in 85 pa-

zienti che avevano già avuto un infruttuoso tentativo di PCI la somministrazione preliminare intracoronarica per 8 h di alteplase o di tenecteplase fu seguita dal 54% di successi della PCI, senza MACE periprocedurali e con una bassa incidenza di complicazioni¹³⁴.

Safe cross

Il sistema *safe cross* coniuga la tecnologia della reflottometria ottica di coerenza con una sorgente di energia a radiofrequenza. Il sistema è costituito da una console e da un filo guida Intraluminal di calibro 0.014" la cui punta distale emette raggi a luce infrarossa. Sulla base del diverso grado di assorbimento della luce riflessa possono essere differenziati i vari tessuti e la placca può essere discriminata dalla parete arteriosa. Il filo guida Intraluminal ha anche capacità di ablazione con radiofrequenza con brevi *burst* (100 ms) di bassa energia (250-500 kHz) liberati a livello del *tip* per facilitare l'avanzamento della guida. I riscontri istologici hanno documentato che il danno circostante la zona ablata è molto contenuto (nell'ordine di 75-100 μm). In un'esperienza di 29 OCC non crossate con guide convenzionali, il sistema è risultato efficace nel 51.7% dei casi, senza alcuna complicanza di rilievo¹³⁵. Nel trial GREAT¹³⁶, in 116 pazienti in cui guide convenzionali avevano fallito, si è ottenuto successo procedurale secondario nel 54.3%, con MACE nel 6.9% (essenzialmente costituiti da infarti miocardici non Q), con mortalità 0% e perforazioni nel 2.6% dei casi.

L'attuale versione del device presenta ancora importanti limitazioni: il *tip* è relativamente rigido e di *torquability* inferiore alle guide convenzionali, per cui è particolarmente problematico il trattamento di OCC lunghe o in arterie tortuose.

Tecnica Frontrunner

La più recente versione di questo dispositivo (FRX39CTO) è un catetere 3.1F la cui estremità distale assomiglia ad un biotomo, con due ganasce che possono essere aperte (fino a 2.3 mm) e chiuse manualmente. Il dispositivo sfrutta le diverse proprietà elastiche dei tessuti creando piani di dissezione limitati alla placca fibrocalcifica che è più rigida e meno elastica dell'avventizia, minimizzando così il rischio di perforazione della parete vasale. Ne è stato recentemente approvato l'uso dalla Food and Drug Administration sulla base di un registro di 107 pazienti con OCC trattate senza successo con guide convenzionali, in cui un successo secondario con il Frontrunner (definito come raggiungimento del lume distale) è stato ottenuto nel 56% dei casi, con un 8% di MACE e perforazioni nell'1.9% dei casi. Dati recenti da Orlic et al.¹¹ hanno riportato il 50% di successi secondari, con 17% di perforazioni e 4% di pericardiocentesi.

Il problema del dispositivo è la rigidità del *tip* che ne preclude l'impiego in vasi tortuosi. Buone indicazioni sembrano invece le OCC lunghe in vasi dritti e le OCC intrastent¹³⁷.

Ultrasuoni

Alcuni effetti terapeutici degli ultrasuoni possono essere utilizzati per il trattamento delle OCC. Il primo sistema dedicato è stato il Sonicross (Guidant Corporation, Indianapolis, IN, USA), poi abbandonato per problemi di affidabilità e sicurezza. Il device più recente è il sistema Crosser (FlowCardia Inc., Sunnyvale, CA, USA).

Usa vibrazioni meccaniche ad alta frequenza (approssimativamente 21 kHz) che modificano la struttura e la durezza della placca. Consiste in un catetere connesso ad un generatore di corrente alternata attraverso un trasduttore. Le vibrazioni dell'estremità del catetere causano fratture di placca ed effetti cavitazionali potenzialmente in grado di facilitare il passaggio di una guida attraverso la OCC.

Due recenti studi su OCC refrattarie a sistemi convenzionali hanno documentato con questo dispositivo percentuali di successo clinico del 53 e 76%, con un 3% di infarti periprocedurali e assenza di MACE a 30 giorni^{37,138}.

Angioplastica vibratoria

Un filo guida convenzionale viene avanzato entro un pallone *over-the-wire* fino a protrudere 1-5 mm dalla sua estremità distale. L'estremità prossimale del catetere viene invece clampata al dispositivo che in sostanza è un motore che genera rapide oscillazioni del filo guida che ne facilitano la progressione entro la OCC. In una delle poche esperienze pubblicate la OCC è stata attraversata nell'86% dei casi, con una incidenza di complicanze maggiori del 2.5%; frequenti le dissezioni parietali (30%), ma generalmente prive di conseguenze cliniche¹³⁹. Il dispositivo è promettente, ma il suo impiego sembra limitato a vasi di buon calibro e non tortuosi.

Catetere Pioneer

La creazione di un falso lume è la più frequente causa di insuccesso procedurale, perché può risultare molto difficile il rientro del filo guida nel vero lume distale. Il catetere Pioneer (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA) è una potenziale soluzione a questo problema¹⁴⁰. È un dispositivo compatibile con cateteri guida 6F alla cui estremità è presente un ago curvilineo estraibile 24G e un trasduttore IVUS da 20 MHz. In caso di passaggio subintimale del filo guida, il catetere Pioneer viene portato nel falso lume, quindi grazie alla componente IVUS, orientato verso il lume vero. A questo punto viene avanzato l'ago per attraversare lo spazio subintimale e guadagnare il lume vero. Nell'ago viene poi passato un filo guida 0.014" lungo 260 cm e, rimosso il Pioneer, viene effettuato il convenzionale trattamento della lesione.

Il device è stato finora utilizzato per il trattamento di occlusioni arteriose periferiche croniche, con apprezzabili risultati.

Stereotassi

Il sistema di navigazione magnetica Stereotassi Niobe utilizza due magneti esterni che creano un campo ma-

gnético della profondità di circa 15 cm all'interno del torace del paziente. Il sistema può generare una ricostruzione tridimensionale del vaso occluso, ma soprattutto, con la sola manipolazione del campo magnetico e senza alcun intervento manuale diretto sui dispositivi, permettere di direzionare dall'esterno con precisione assoluta fili guida con *tip* magnetico: è così possibile navigare attraverso vasi tortuosi e penetrare i microcanali di una OCC. Sono al momento ancora molto limitate le esperienze cliniche effettuate con questo sistema¹⁴¹.

TORNUS

È un nuovo catetere di penetrazione *over-the-wire*, di basso profilo (0.70 mm, 2.1F), che viene avanzato per rotazione manuale su un filo guida che abbia già attraversato l'OCC, proposto per occlusioni severe, calcifiche, non attraversabili direttamente con catetere a palloncino. In una preliminare esperienza su 14 casi si è ottenuto il 100% dei successi procedurali (intesi come avanzamento del dispositivo a valle della OCC), senza complicanze di rilievo¹⁴².

Lo STEER-IT (Cordis, Miami, FL, USA) e il Venture (Velocimed, Minneapolis, MN, USA) sono rispettivamente un filo guida e un microcatetere di supporto le cui estremità distali possono essere accuratamente deflesse (fino a 90° e oltre) con un comando esterno, consentendo così un ottimale allineamento con la OCC¹⁴³.

Laser

Il laser può essere impiegato per ricanalizzare OCC non attraversabili con guide convenzionali. Richiede tecnica meticolosa, è applicabile solo in casi selezionati (OCC corte in vasi diritti), produce buoni risultati nel 50% dei casi, ma è gravato da una non trascurabile incidenza di perforazioni ed è seguito da un elevato tasso di restenosi e di riuclusione a distanza¹⁴⁴.

Il laser può anche essere usato dopo aver attraversato la lesione. Nel trial multicentrico AMRO¹⁴⁵ il laser, confrontato con la POBA, non ha però prodotto benefici in termini di successo procedurale, restenosi e sopravvivenza libera da eventi.

Conclusioni

La disostruzione di una OCC è una procedura complessa, costosa in termini di dispendio di tempo e di materiali, non priva di rischi. Può migliorare i sintomi e la sopravvivenza, ma deve essere affrontata solo quando vi siano i presupposti clinico-strumentali (documentazione di ischemia o vitalità) di possibile beneficio clinico, tenendo in debito conto le alternative terapeutiche. Le probabilità di successo procedurale dipendono dalla selezione dei pazienti e sono essenzialmente funzione delle caratteristiche angiografiche dell'occlusione. La più frequente causa di insuccesso proce-

durale è il mancato attraversamento della lesione con la guida, ma con i fili guida dedicati sono stati ottenuti grandi progressi e le nuove tecnologie promettono ulteriori passi in avanti. All'operatore è richiesta esperienza, conoscenza dei materiali e moderazione. L'impianto dello stent è imprescindibile e i DES possono migliorare i risultati a distanza.

Riassunto

Si definisce occlusione coronarica cronica un'ostruzione datante da almeno 3 mesi con completa assenza del flusso anterograde a valle. Istologicamente essa risulta costituita da una diversa combinazione di placca aterosclerotica e trombo, a seconda del meccanismo di formazione dell'occlusione e della sua durata. Si rinviene nel 35% degli studi angiografici, ma è il target di non più del 10% delle procedure interventistiche, in quanto è frequente motivo di indicazione a terapia medica o chirurgica. La disostruzione di un'occlusione coronarica cronica è una procedura complessa, costosa, non priva di rischi, con basse probabilità di successo immediato e a distanza. È indicata quando vi siano i presupposti di un possibile beneficio per il paziente (ischemia o vitalità nel territorio di competenza dell'arteria occlusa) e coesistano favorevoli caratteristiche angiografiche dell'occlusione (morfologia rastremata, lunghezza < 15 mm, assenza di calcificazioni e di *bridging collaterals*, ecc.). La ricanalizzazione di un'occlusione cronica può migliorare l'angina e la funzione ventricolare sinistra, ridurre il ricorso al bypass aortocoronario, aumentare la sopravvivenza. L'incapacità di attraversare la lesione con il filo guida è la principale causa di insuccesso procedurale. L'impianto dello stent, rispetto al trattamento con solo pallone, riduce la frequenza della restenosi; è verosimile che gli stent dedicati migliorino i risultati a distanza.

Parole chiave: Angioplastica; Occlusione coronarica.

Bibliografia

- Ishizaka N, Issiki T, Saeki F, et al. Angiographic follow-up after successful percutaneous coronary angioplasty for chronic total coronary occlusion: experience in 110 consecutive patients. *Am Heart J* 1994; 127: 8-12.
- Goldberg SL, Colombo A, Maiello L, Borriero M, Finzi L, Almagor Y. Intracoronary stent implantation after balloon angioplasty of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 713-9.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-51.
- Elezi S, Kastrati A, Wehinger A, et al. Clinical and angiographic outcome after stent placement for chronic coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1998; 82: 803-6.
- Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 90-6.
- Rau T, Schofer J, Schluter M, Seidensticker A, Berger J, Mathey DG. Stenting of non acute total coronary occlusions: predictors of later angiographic outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 275-80.
- Moussa I, Di Mario C, Moses J, et al. Comparison of angiographic and clinical outcomes of coronary stenting of coronary total occlusions versus subtotal occlusions. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1-6.
- Danchin N, Angioi M, Cador R, et al. Effect of late percutaneous angioplastic recanalization of total coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, ejection fraction, and regional wall motion. *Am J Cardiol* 1996; 78: 729-35.
- Ellis SG, Vandormael MG, Cowley NJ, et al, for the Multivessel Angioplasty Prognosis Group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990; 82: 1193-202.
- Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global regional left ventricular function in patients without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 368-74.
- Orlic D, Stankovic G, Sangiorgi G, et al. Preliminary experience with the Frontrunner coronary catheter: novel device dedicated to mechanical revascularization of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 146-52.
- Kilian JG, Celermajer DS, Adams MR. Safety of coronary angioplasty to chronic total occlusions. *Int J Cardiol* 2005; 103: 256-8.
- Hancock J, Thomas M, Holmberg S, Wainwright R, Jewitt R. Randomized trial of elective stenting after successful percutaneous transluminal angioplasty of occluded coronary arteries. *Heart* 1998; 79: 18-23.
- Buller CE, Dzavik V, Carere RG, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries. *Circulation* 1999; 100: 236-42.
- Sheiban I, Dharmadhikari A, Tzifos V, et al. Recanalization of chronic total coronary occlusions: the impact of a new specific guidewire on primary success rate. *Int J Cardiovasc Interv* 2000; 3: 105-10.
- Hoher M, Wohrle J, Grebe OC, et al. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 722-9.
- Sievert H, Ronde S, Utech A, et al. Stent angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The Sarecco trial). *Am J Cardiol* 1999; 84: 386-90.
- Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries. A consensus document, Part I. *Circulation* 2005; 112: 2364-72.
- Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J* 1993; 126: 561-4.
- Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effects of chronic total occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1088-91.
- Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al, for the TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1672-8.
- Cohen HA, Williams DO, Holmes DR, et al, for the NHLBI Dynamic Registry. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2003; 146: 513-9.
- Puma J, Sketch M, Tchong J, et al. The natural history of single-vessel chronic coronary occlusion: a 25-year experience. *Am Heart J* 1997; 133: 393-9.
- Welty FK, Mittleman M, Lewis SM, et al. A patent infarct-related artery is associated with reduced long-term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia and an ejection fraction > 50%. *Circulation* 1996; 93: 1496-501.

25. White HD, Cross DB, Elliott JM, et al. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 61-7.
26. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Sorbello F, Rusticali F. Patency of the infarct-related artery and left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1-7.
27. Moreno R, Conde C, Perez-Vizcayno MJ, et al. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 16-9.
28. Ivanhoe RJ, Weintraub WS, Douglas JR Jr, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis, and long-term clinical follow-up. *Circulation* 1992; 85: 106-15.
29. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, et al. Angioplasty for chronic total occlusion by using tapered-tip guidewires. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 305-11.
30. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease. A comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002; 106: 1627-33.
31. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions: the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1096-103.
32. Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000; 102: 2945-51.
33. Ferreira AC, Peter AA, Salerno TA, Bolooki H, de Marchena E. Clinical impact of drug-eluting stents in changing referral practices for coronary surgical revascularization in a tertiary care center. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 485-9.
34. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, et al. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 955-63.
35. Yokoyama N, Yamamoto Y, Suzuki S, et al. Impact of 16-slice computed tomography in percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 1-7.
36. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Susayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 604-11.
37. Grube E, Sutsch G, Lim V, et al. High-frequency mechanical vibration to recanalize chronic total occlusions after failure to cross with conventional guidewires. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 85-91.
38. Colombo A, Mikhail GW, Michev I, et al. Treating chronic total occlusion using subintimal tracking and reentry: the STAR technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 407-11.
39. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, Ferrari M, Figulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total occlusions. *Circulation* 2000; 102: 2959-65.
40. Petronio AS, Baglini AR, Limbruno E, et al. Coronary collateral circulation behaviour and myocardial viability in chronic total occlusion treated with coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1998; 19: 1681-7.
41. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collaterals filling after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-92.
42. Seiler C, Fleisch M, Grachemani A, et al. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1272-9.
43. Zimarino M, Ausiello A, Contegiacomo G, et al. Rapid decline of collateral circulation increases susceptibility to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 59-65.
44. Werner GS, Emig U, Mutschke O, et al. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions. A serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. *Circulation* 2003; 108: 2877-82.
45. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP stent. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1960-6.
46. Suttrop MJ, Mast EG, Plokker HW, Kelder JC, Ernst S, Bal ET. Primary coronary stenting after successful balloon angioplasty of chronic total occlusions: a single-center experience. *Am Heart J* 1998; 135: 318-22.
47. Werner G, Emig U, Bahrmann P, Ferrari M, Figulla H. Recovery of impaired microvascular function in collateral depending myocardium after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Heart* 2004; 90: 1303-9.
48. He Z, Mahmarlan J, Verani M, et al. Myocardial perfusion in patients with total occlusion of a single coronary artery with and without collateral circulation. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 452-7.
49. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease. Comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-60.
50. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 1993; 88: 2426-36.
51. Hochman JS, Lamas GA, Knatterud GL, et al, for the Occluded Artery Trial Research Group. Design and methodology of the Occluded Artery Trial (OAT). *Am Heart J* 2005; 150: 627-42.
52. Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein P, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmural laser revascularization in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1581-7.
53. Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries. A consensus document, Part II. *Circulation* 2005; 112: 2530-7.
54. Ong A, Serruys P. Complete revascularization. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006; 114: 249-55.
55. Ruocco NA, Ring ME, Holubkov R, et al. Results of coronary angioplasty of chronic total occlusions (the National Heart, Lung, and Blood Institute 1985-1986 Percutaneous Transluminal Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 1992; 69: 69-76.
56. Myler R, Shaw R, Stertzer S, et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1641-52.

57. Melchior JP, Meier B, Urban P, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total coronary arterial occlusions. *Am J Cardiol* 1988; 59: 535-8.
58. Kinoshita I, Katoh O, Nariyama J, et al. Coronary angioplasty of chronic total occlusions with bridging collateral vessels: immediate and follow-up outcome from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 409-15.
59. Dong S, Smorgick Y, Nahir M, et al. Predictors for successful angioplasty of chronic totally occluded coronary arteries. *J Interv Cardiol* 2005; 181: 1-7.
60. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 409-14.
61. Noguchi T, Miyazaki MS, Morii I, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Determinants of primary success and long-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 258-64.
62. Stone GW, Rutherford BD, Mc Conahay DR, et al. Procedural outcome of angioplasty for total coronary artery occlusions: an analysis of 971 lesions in 905 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 849-56.
63. Tan K, Sulke N, Taub B, Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications. Current experience. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 855-65.
64. Kahler J, Koster R, Brockhoff C, et al. Initial experience with a hydrophilic-coated guidewire for recanalization of chronic total coronary occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 45-50.
65. Maiello L, Colombo A, Gianrossi R, et al. Coronary angioplasty of chronic occlusions: factors predictive of procedural success. *Am Heart J* 1992; 124: 581-4.
66. Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, et al. Initial and long-term outcome of 345 patients after balloon angioplasty of total coronary artery occlusions. *Circulation* 1992; 85: 1003-11.
67. Mollet NR, Hoye A, Lemos PA, et al. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005; 95: 240-3.
68. Piscione F, Galasso G, Maione A, et al. Immediate and long-term outcome of recanalization of chronic total occlusions. *J Interv Cardiol* 2002; 15: 173-9.
69. Lefevre T, Louvard Y, Loubeyre C, et al. A randomized study comparing two guidewires strategies for angioplasty of chronic total coronary occlusion. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1144-7.
70. Kandzari DE. The challenges of chronic total coronary occlusions: an old problem in a new perspective. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 259-67.
71. Stone GW, Colombo A, Teirstein PS, et al. Percutaneous revascularization of chronically occluded coronary arteries: procedural techniques, devices and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 217-36.
72. Meier B. Chronic total occlusion. In: Topol E, ed. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 280-96.
73. Ochiai M, Ashida K, Araki K, Ogata N, Okabayashi H, Obara C. The latest wire technique for chronic total occlusion. *Ital Heart J* 2005; 6: 489-93.
74. Surmely JF, Tsuchikane E, Katoh S, et al. New concept for OCC recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 334-8.
75. Berger PB, Holmes DR, Ohman EM, et al. Restenosis, re-occlusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1-7.
76. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal re-narrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. *Circulation* 1995; 91: 2140-50.
77. Mori M, Kurogane H, Hayashi T, et al. Comparison of results of intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1996; 78: 985-9.
78. Rahel B, Suttorp M, Laarman G, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 2004; 147: e22.
79. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. Risk of stent thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 2005; 95: 1469-72.
80. Nakamura S, Muthusamy T, Bae J, Cahyadi Y, Udaychalem W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005; 95: 161-6.
81. Escaned J, Cortes J, Alcocer M, et al. Long-term angiographic results of stenting in chronic total occlusions: influence of stent design and vessel size. *Am Heart J* 1999; 138: 675-80.
82. Lotan C, Almagor Y, Kuiper K, Suttorp M, et al. Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the SICTO study. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 307-12.
83. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1954-8.
84. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J* 2005; 26: 1056-62.
85. Nakamura S, Selvan TS, Bae JH, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on the outcome of patients with chronic total occlusions: multicenter registry in Asia. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 35A.
86. Werner G, Krack A, Schwartz G, Prochnau D, Berge S, Figulla H. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2301-6.
87. Buellesfeld L, Gerckens U, Mueller R, Schmidt T, Grube E. Polymer-based paclitaxel-eluting stent for treatment of chronic total occlusions of native coronaries: results of a Taxus OCC registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 173-7.
88. Lotan C, Gershlick A, Guagliumi G, et al. Treatment of chronic total occlusion with the sirolimus-eluting stent: results from the e-Cypher Registry. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (Suppl A): 47A.
89. Abizaïd A. WISDOM Registry: one-year clinical outcomes and subset results. www.tctmd.com
90. Migliorini A, Moschi G, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Antoniucci D. Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 344-8.
91. Suttorp M, Laarman G, Rahel B, et al. Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114: 921-8.

92. Hoye A, Ong A, Aoki J, et al. Drug-eluting stent implantation for chronic total occlusions: comparison between the sirolimus- and paclitaxel-eluting stent. *EuroInterv* 2005; 2: 193-7.
93. Jang J, Hong M, Lee C, et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for the treatment of chronic total occlusions. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 240-5.
94. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Effect of plaque debulking on short- and long-term outcomes after recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 151-6.
95. Manginas A, Efsthopoulos E, Salvaras N, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos D. Intracoronary irradiation and stent placement in a chronic total coronary occlusion: long-term clinical, angiographic, and intracoronary ultrasound follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 199-202.
96. Suzuki T, Hosokawa H, Yokoya K, et al. Time-dependent morphologic characteristics in angiographic chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 2001; 88: 167-9.
97. Matsubara T, Murata A, Kanyama H, Ogino A. IVUS-guided wiring technique: promising approach for the chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 381-6.
98. Werner G, Gastmann O, Ferrari M, Scholz KH, Schunemann S, Figulla H. Determinants of stent restenosis in chronic coronary occlusions assessed by intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1164-9.
99. Bell MR, Berger PB, Menke KK, Holmes DR. Balloon angioplasty of chronic total coronary artery occlusions: what does it cost in radiation exposure, time and materials? *Catheter Cardiovasc Diagn* 1992; 25: 10-5.
100. Bernardi G, Padovani R, Morocutti G, et al. Clinical and technical determinants of the complexity of percutaneous transluminal coronary angioplasty procedures: analysis in relation to radiation exposure parameters. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 1-9.
101. Terres W, Lund GK, Hubner A. Endogenous tissue plasminogen activator and platelet reactivity as risk factors for reocclusion after recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am Heart J* 1995; 130: 711-6.
102. Sheiban I, Moretti C, Kumar P, et al. Immediate and medium-term outcomes following the treatment of very long (≥ 50 mm) chronic total coronary artery occlusions. *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 5-9.
103. Betge S, Krack A, Figulla HR, Werner GS. Analysis of location and pattern of target vessel failure in chronic total occlusions after stent implantation and its potential for the efficient use of drug-eluting stents. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 226-35.
104. Sallam M, Spanos V, Briguori C, et al. Predictors of reocclusion after successful recanalization of chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 511-5.
105. Werner GS, Emig U, Mutschke O, Schwarz G, Bahrmann P, Figulla HR. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions. A serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. *Circulation* 2003; 108: 2877-82.
106. Safian RD, McCabe CH, Sipperly ME, et al. Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenoses. *Am J Cardiol* 1998; 61: 23G-28G.
107. Corcos T, Favereau X, Guerin Y, et al. Recanalization of chronic coronary occlusions using a new hydrophilic guidewire. *Catheter Cardiovasc Interv* 1998; 44: 83-90.
108. Gray DF, Sivananthan UM, Verma SP, Michalis LK, Rees MR. Balloon angioplasty of totally and subtotally occluded coronary arteries: results using the Hydrophilic Terumo Radiofocus Guidewire M (glidewire). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 30: 293-9.
109. Agostoni P, Valgimigli P, Biondi-Zoccai GG, et al. Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusions: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the drug-eluting stent era. *Am Heart J* 2006; 151: 682-9.
110. Ajluni SC, Glazier S, Blankenship L, O'Neill W, Safian RD. Perforation after percutaneous interventions: clinical, angiographic, and therapeutic observations. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 206-12.
111. Ellis SG, Ajluni SC, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era: incidence, classification, management and outcome. *Circulation* 1994; 90: 2725-30.
112. Yoo BS, Yoon J, Lee SH, et al. Guidewire-induced coronary artery perforation treated with transcatheter injection of polyvinyl alcohol form. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 231-4.
113. Kahn J, Rutherford B, McConahay D, et al. Initial and long-term outcome of 83 patients after balloon angioplasty of totally occluded bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1038-42.
114. Hartmann JR, McKeever LS, O'Neill WW, et al. Recanalization of chronically occluded aortocoronary saphenous vein bypass grafts with long-term, low-dose direct infusion of urokinase (ROBUST): a serial trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 60-6.
115. Gaitonde RS, Sharma N, von der Lohe E, Kalaria VG. Combined distal embolization protection and rheolytic thrombectomy to facilitate percutaneous revascularization of totally occluded saphenous vein grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 212-7.
116. Aoki J, Hoye A, Staferoy AV, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusion of the left main coronary artery. *J Interv Cardiol* 2005; 18: 65-9.
117. Trehan V, Mehta V, Mukhopadhyay S, et al. Percutaneous stenting of chronic total occlusion of unprotected left main coronary artery. *Indian Heart J* 2003; 55: 172-4.
118. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classifications and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
119. Shah PB, Cutlip DE, Popma JJ, Kuntz RE, Ho K. Incidence and predictors of late total occlusion following coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 344-51.
120. Abbas AE, Brewington SD, Dixon SR, Boura J, Grines CL, O'Neill WW. Success, safety and mechanisms of failure of percutaneous coronary interventions for occlusive non-drug-eluting in-stent restenosis versus native artery total occlusion. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1462-6.
121. Werner GS, Emig U, Krack A, Schwarz G, Figulla HR. Sirolimus-eluting stents for the prevention of restenosis in a worst-case scenario of diffuse and recurrent in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 259-64.
122. Finci I, Meier B, Favre J, Righetti A, Rutishauser W. Long-term results of successful and failed angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1990; 66: 660-2.
123. Goodhart D, Hubacek J, Anderson T, et al. Effect of percutaneous coronary intervention of nonacute total coronary artery occlusions on QT dispersion. *Am Heart J* 2006; 151: 529.e1-529.e6.
124. Piscione F, Galasso G, De Luca G, et al. Late reopening of an occluded infarct related artery improves left ventricular function and long term clinical outcome. *Heart* 2005; 91: 646-51.
125. Werner GS, Betge S, Kuthe F, Figulla HR. Delayed recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 491-5.
126. Baks T, van Geuns R, Duncker D, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation

- for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 721-5.
127. Ramanathan K, Gao M, Nogareda GJ, et al. Successful percutaneous recanalization of a non-acute occluded coronary artery predicts clinical outcome and survival. (abstr) *Circulation* 2001; 104: 415A.
 128. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J* 2005; 26: 2630-6.
 129. Meluzin J, Cernt J, Frelich M, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 912-20.
 130. Puma JA, Sketch MH Jr, Tchong JE. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1-10.
 131. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1543-50.
 132. Yee KM, Buller CE, Catellier D, et al, for the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) Investigators. Effect of bare metal stenting on angiographic and clinical outcomes in diabetic and nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention of nonacute occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 178-84.
 133. Strauss BH, Goldman L, Qiang B, et al. Collagenase plaque digestion for facilitating guide wire crossing in chronic total occlusions. *Circulation* 2003; 108: 1259-66.
 134. Abbas AE, Brewington SD, Dixon SR, et al. Intracoronary fibrin-specific thrombolytic infusion facilitates percutaneous recanalization of chronic total occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 793-8.
 135. Hoye A, Onderwater E, Cummins P, Sianos G, Serruys P. Improved recanalization of chronic total coronary occlusions using an optical coherence reflectometry-guided guidewire. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 158-63.
 136. Baim DS, Braden G, Heuser R, et al. Utility of the safe-cross guided radiofrequency total occlusion crossing system in chronic coronary total occlusions (results from the Guided Radio Frequency Energy Ablation of Total Occlusions Registry Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 853-8.
 137. Yang Y, Meharan R, Dangas D, et al. Successful use of the Frontrunner catheter in the treatment of in-stent coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 462-8.
 138. Melzi G, Cosegrave J, Biondi-Zoccai G, et al. A novel approach to chronic total occlusions: the Crosser system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 29-35.
 139. Michalis LK, Rees MR, Davis JAS, et al. Use of vibrational angioplasty for the treatment of chronic total coronary occlusions: preliminary results. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 98-104.
 140. Serruys PW, Garcia-Garcia H. Perspectives on new devices for CTO therapy. www/tctmd.com
 141. Hertting K, Ernst S, Stahl F, et al. Use of the novel magnetic navigation system Niobe in percutaneous coronary interventions; the Hamburg experience. *EuroInterv* 2005; 1: 336-9.
 142. Tsuchikane E, Katoh O, Shimogami M, et al. First clinical experience of a novel penetration catheter for patients with severe coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 368-73.
 143. McClure SJ, Wahr DW, Webb JG. Venture wire control catheter. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 346-50.
 144. Serruys PW, Hamburger JN, Koolen JJ, et al. Total occlusion trial with angioplasty using laser guidewire. *Eur Heart J* 2000; 21: 1797-805.
 145. Appelman YE, Koolen JJ, Piek JJ, et al. Excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty in functional and total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 1996; 78: 757-62.