ER EXCEL-STUDIEN RELEVANT FOR NORSKE FORHOLD?

EN OVERLEVELSESANALYSE FRA NORSK HJERTEKIRURGIREGISTER (NHKIR)

Johannes L. Bjørnstad, Erik Helgeland, Odd Geiran og Arnt E. Fiane.
Norsk hjertekirurgiregister (NHKiR), Thoraxkirurgisk avdeling, Hjerte-, Lunge- og karklinikken, Oslo universitetssykehus.
johannes.bjornstad@OUS-HF.no.

Faktaboks:

Norsk hjertekirurgiregister får data fra de hjertekirurgiske avdelinger i Norge. Dekningsgraden i registeret er høy. Alle operasjoner fra 2012 har personidentifikasjon. Levetid oppdateres regelmessig i registerløsningen MRS (Medisinsk registreringssystem) for alle som er folkeregisterført i Norge. Preoperative risikofaktorer som hastegrad, forekomst av venstre hovedstammestenose, tidligere gjennomgått hjertekirurgisk inngrep eller koronarintervensjon er blant de parametere som registreres.

Flere randomiserte studier om behandling av alvorlig koronarsykdom er utført de ti siste år. Data fra disse studiene danner grunnlag for utvikling av internasjonale retningslinjer for behandling, og slike studier har derfor betydning for norske forhold. De største studiene er SYNTAX, NOBLE- og EXCEL-studiene (1-3). SYNTAX-studien inkluderte 1800 pasienter med 3-karsykdom og/eller venstre hovedstammestenose randomisert til koronar bypasskirurgi (CABG) eller perkutan koronar intervensjon (PCI). For pasienter med 3-karsykdom var resultatene fordelaktige etter CABG, mens resultatene ved venstre hovedstammestenose fremsto likeverdige. Studien var imidlertid ikke dimensjonert for *non-inferiority* i undergrupper, og det var ikke tilstrekkelig styrke i studien til å konkludere med at CABG og PCI ved venstre hovedstammestenose er likeverdige (n = 705). Etter 5 år var dødsraten 12,8 % etter PCI og 14,6 % etter CABG (45 vs. 48 pasienter, p = 0,53). Forfatterne bak SYNTAX-studien innførte også en skår (SYNTAX-skår) som en gradering av omfanget av koronarsykdommen. Desto mer omfattende koronarsykdom og lengre oppfølgingstid, jo tydeligere ble fordelen ved CABG (4).

NOBLE som er en nordisk-britisk-baltisk studie, undersøkte 1201 pasienter med venstre hovedstammestenose randomisert til CABG eller PCI. Studien konkluderte med at CABG var bedre enn PCI ved venstre hovedstammestenose pga. færre spontane infarkter (7,6 % vs. 2,7 %, p = 0,0002), og mindre behov for ny revaskularisering (17,1 % vs. 10,2 %, p = 0,0009). Etter fem år var 9,4 % døde i PCI-gruppen og 8,7 % i CABG-gruppen (54 vs. 50 pasienter, p = 0,68).

I EXCEL-studien ble 1905 pasienter med venstre hovedstammestenose og lav til intermediær SYNTAX-skår randomisert til CABG eller PCI. Ettersom denne gruppen så ut til å komme svært godt ut ved PCI i SYNTAX-studien var det knyttet forventninger til en så stor randomisert studie som undersøkte nettopp denne problemstillingen.

NOBLE og EXCEL studiene har imidlertid tilnærmet seg hjerteinfarkt/myokardskade på ulikt vis. NOBLE inklu-

derte ikke prosedyrerelaterte infarkter i primærendepunktet (død, hjerneslag, ikke-prosedyrerelatert hjerteinfarkt eller ny revaskularisering), men beskrev at forekomsten av store prosedyrerelaterte infarkt var lik i de to gruppene. EXCEL inkluderte alle infarkter/prosedyrerelaterte myokardskader i primærendepunktet (død, hjerneslag eller hjerteinfarkt), men la til grunn SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) sin infarktdefinisjon. I denne definisjonen er kriteriene for prosedyrerelatert infarkt de samme for CABG og PCI, men forskjellige fra andre definisjoner (som «universal definition» og Valve Academic Research Consortium (VARC) (5)). Hovedforskjellen i SCAI-definisjonen er at isolert stigning av hjerteskademarkører etter prosedyren (> 10 x øvre referansegrense) tolkes som infarkt også i fravær av iskemiske symptomer, EKG-forandringer eller funn ved bildediagnostikk. Prosedyrerelatert myokardskade i EXCEL-studien er beskrevet og fortolket i en egen artikkel (6). Imidlertid er argumentasjonen som fremføres for at denne definisjonen tilfører informasjon om langtidsprognose i CABG gruppen høyst diskutabel (7). EXCEL-studien konkluderer etter fem år med at det ikke var noen signifikant forskjell i det kombinerte primærendepunktet (203 vs. 176 pasienter, OR 1,19 (0,95-1,50), p = 0,13) (8). Det var imidlertid en statistisk signifikant forskjell i død, 13,0 % i PCI-gruppen mot 9,9 % i CABG-gruppen (119 vs. 89 pasienter, OR 1,38 (1,03-1,85), p-verdi ikke oppgitt). Det var særlig prosedyrerelatert infarkt som drev opp det kombinerte endepunktet i CABG-gruppen (8). Det har derfor blitt en diskusjon i hjertemiljøene om fortolkningen av EXCEL-studien.

Et viktig spørsmål for norske kardiologer og hjertekirurger er om funnene i EXCEL-studien er relevante for norske forhold. Det er tidligere beskrevet at kvaliteten på norsk koronarkirurgi vs. PCI er god (9). Målsettingen med denne analysen er å bruke registerdata i NHKiR til å belyse problemstillingen ved å beskrive overlevelse hos en tilsvarende populasjon CABG-opererte i Norge.

Pasientmateriale

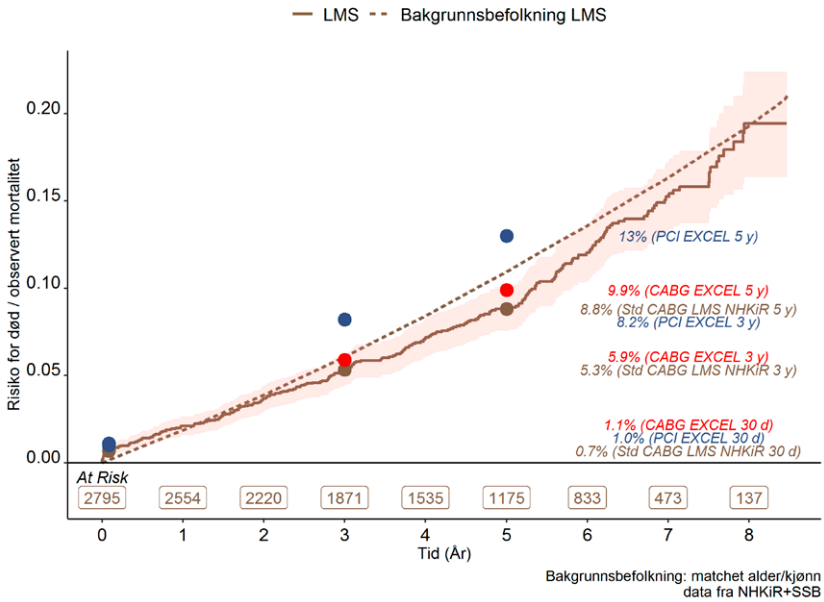
Analysen omfatter en retrospektiv undersøkelse av pasienter operert i Norge med CABG (operasjonstype 2.1 isolert CABG i NHKiR) med venstre hovedstammestenose uten annen samtidig kirurgisk prosedyre, med fokus på overlevelse på kort og mellomlang sikt. I perioden 2012-2019 ble det registrert 11 584 operasjoner med isolert CABG, hvorav 2795 elektive, eller hasteoperasjoner på pasienter med kjent hovedstammestenose, og dette utgjør grunnlaget for analysen. Utvalget inkluderer pasienter som har fått utført PCI før operasjonstidspunktet. Pasienter som tidligere er hjerteoperert, eller som ble operert som øyeblikkelig hjelp (operert utenfor arbeidstid) eller hyperakutt (operert under pågående resuscitering), er ekskludert for best mulig å gjenspeile pasientene i EXCEL-studien. For 6 % av CABG-pasientene var forekomst av venstre hovedstammestenose ukjent, og disse er dermed ekskludert fra analysen.

Metode

Dødelighetstabeller etter kjønn, alder og år ble lastet ned fra Statistisk sentralbyrå (tabell 07902) og sammenlignet med dødsraten i det norske materialet med alders-/kjønnsmatchet bakgrunnsbefolkning ved hjelp av «relsurv»- pakken i analyseverktøyet RStudio (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL http://www.rstudio.com/).

Resultater

Dødsraten i det norske materialet er numerisk lavere enn det som ble funnet i både PCI- og CABG-gruppen i EXCEL-studien etter 30 dager, 3 år og 5 år (figur 1). Pasientene i NHKiR som hadde venstre hovedstammestenose, hadde høyere dødelighet enn pasientene som ikke hadde venstre hovedstammestenose (p = 0,0036) (figur 2a), men denne forskjellen er knyttet til bakgrunnsbefolkningens dødsrisiko (populasjonens sammensetning), og relativ overlevelse etter CABG var ikke forskjellig for pasienter med og uten venstre hovedstammestenose (p = 0,71) (figur 2b).



Figur 1. Død etter isolert koronar bypasskirurgi (CABG) ved venstre hovedstammestenose (LMS), dødsrisiko hos alder-/kjønns-matchet bakgrunnsbefolkning og punkter fra EXCEL-studien (1, 3 og 5 års resultater).

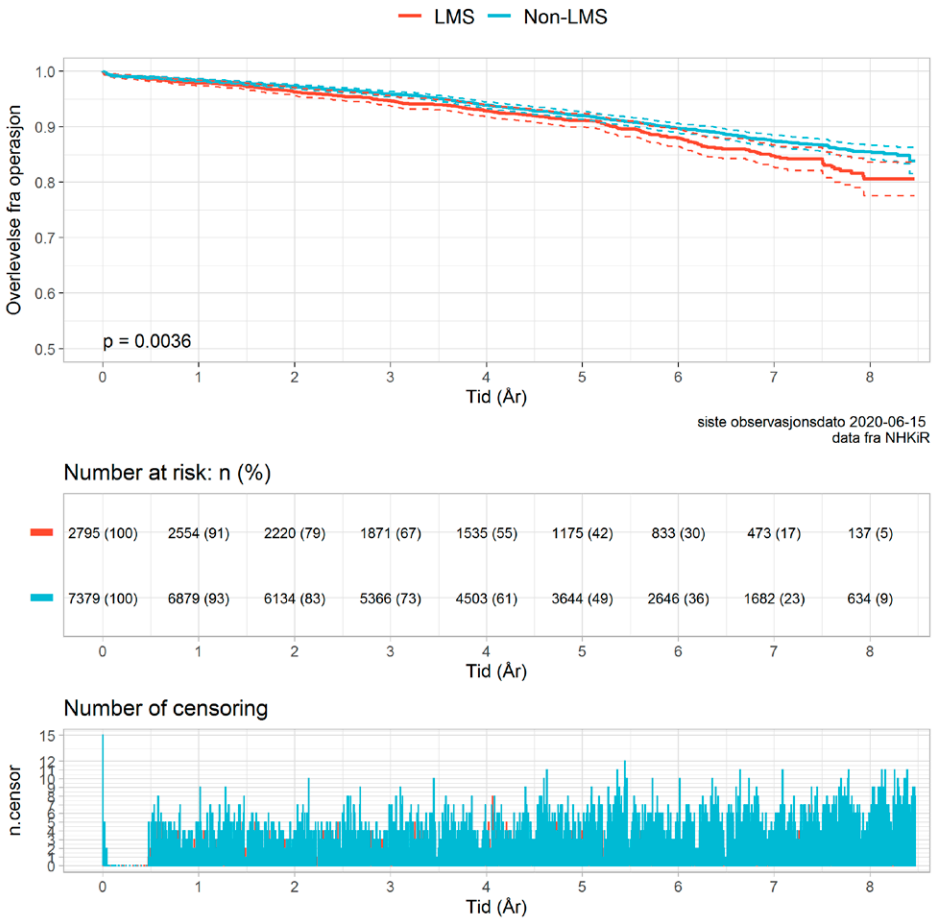
I hele materialet hadde kvinner høyere dødelighet enn menn (p = 0,05) (figur 3a). Ved analyse for relativ overlevelse var dette signifikant både for bypassopererte kvinner med og uten venstre hovedstammestenose (p = 0,0008) (figur 3b) når man tar hensyn til bakgrunnsbefolkningens dødsrisiko.

Diskusjon

Norsk hjertekirurgiregister (NHKiR) har gode og tilnærmet komplette data for overlevelse etter all hjertekirurgi i Norge. Utvalget fra NHKiR som danner grunnlaget for denne analysen, avspeiler et nasjonalt gjennomsnitt, og pasientene er lite selektert, med de forbehold som er angitt i metodedelen.

En sammenligning av data fra et register med data fra en studie krever likevel mange forbehold. Forfatterne bak EXCEL-studien ønsker ikke å dele data (ifølge erklæring vedlagt publikasjonen i *New England Journal of Medicine*). I EXCEL-studien var blant annet forhøyet CK-MB og tidligere CABG eksklusjonskriterier, i tillegg til tidligere PCI på venstre hovedstamme eller annen perkutan koronar intervensjon siste år. I NHKiR kan vi ikke skille på når PCI ble utført, og vi har derfor inkludert pasienter som er registrert med tidligere PCI i denne analysen. Figur 1 visualiserer dødsratene i EXCEL-studien sammen med de norske overlevelseskurvene. Figur 2 illustrerer at risiko for død etter CABG, med eller uten venstre hovedstammestenose, er lik når vi tar hensyn til bakgrunnsbefolkningens dødsrisiko (kjønn/alder). Vi kan imidlertid ikke være sikre på at den norske bakgrunnsbefolkningens dødsrisiko er lik dødsrisikoen til bakgrunnsbefolkningen til studiedeltakerne i EXCEL-studien. «Relative survival» er mye brukt i kreftforskning og er en metode som er god der dødsårsak er ukjent eller unøyaktig. Ved «relative survival»-analyser sammenlignes observert dødelighet med dødsrisiko lastet ned fra alders-, kjønns- og årsspesifikke dødelighetstabeller, og dette er således en epidemiologisk metode for å belyse årsaks spesifikk dødsrisiko i registerdata (10).

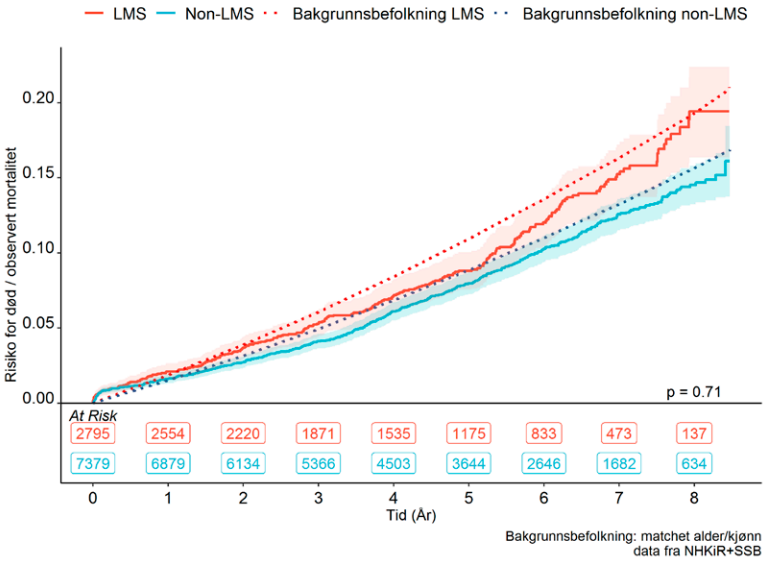
Selv om aldersdistribusjonen synes sammenlignbar (65,9±9,5 år i CABG-gruppen i EXCEL-studien vs. 67,3±8,8 år i NHKiR), er kvinneandelen noe lavere i den norske kohorten (22,5 % kvinner vs. 16,8 % kvinner). Selv om kvinner lever lengre enn



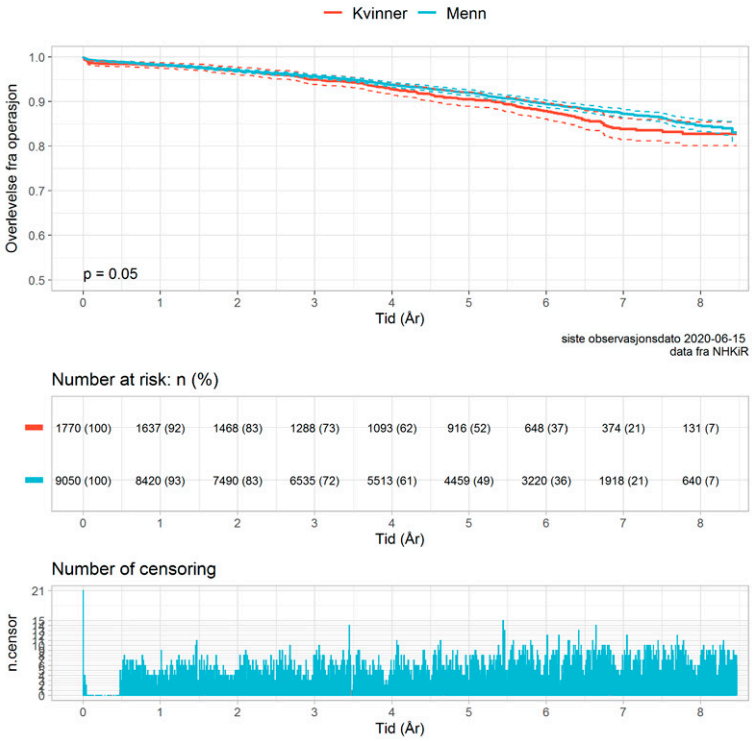
Figur 2a. Overlevelse etter isolert koronar bypasskirurgi (CABG) med eller uten venstre hovedstammestenose (LMS, Non-LMS). Sensurering i overlevelsesanalyser inntreffer hvis pasienten er i live ved studiens avslutning (juni 2020) eller uteblir fra oppfølging (i praksis svært få i dette materialet). Fordelingen av sensurerte fremgår av «Number of censoring». Den tidlige toppen skyldes pasientene som ikke er registrert i folkeregisteret og kun er observert frem til utskrivelsen.

menn, ser det ikke ut som dette er tilfellet for kvinner med behov for CABG i Norge (figur 3). Når det gjelder langtidsoverlevelse etter hjertekirurgi er imidlertid ikke risikoen knyttet til kjønn entydig (11-13). Det kan også være andre forskjeller i risikoprofil. Vi har i Norge høy forventet levealder, og bakgrunnsbefolkningens alders- og kjønnsjusterte dødsrisiko kan være lavere i Norge enn i befolkningene som inngår i EXCEL. På den andre siden inngår det i registeret pasienter som ofte vil være ekskludert fra en randomisert studie, noe vi antar vil bidra til økt risiko i det norske utvalget.

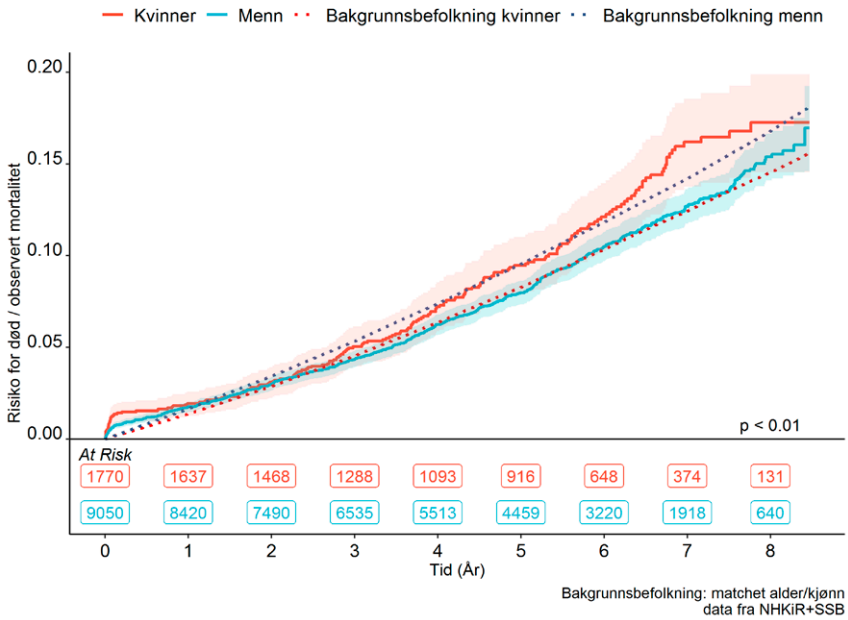
I EXCEL-studien har forfatterne tonet ned betydningen av forskjellen i dødsrate, blant annet ved å henvise til at forskjellen i kardiovaskulær død ikke var statistisk signifikant. Den statistiske styrke for analyse av kardiovaskulær død i EXCEL-studien er ikke tilstrekkelig til å konkludere med at raten av kardiovaskulær død er lik (45 (5,0 %) i PCI-gruppen og 40 (4,5 %) i CABG-gruppen). Det var i CABG-gruppen flere prosedyrerelaterte infarkt, mens det i PCI-gruppen var flere ikke-prosedyrerelaterte infarkt (8). Definisjonen som er benyttet, må antas å gi et høyere antall prosedyrerelaterte infarkt i CABG-gruppen enn hvis den universelle



Figur 2b. Død etter isolert koronar bypasskirurgi (CABG) med eller uten venstre hovedstammestenose (LMS, Non-LMS) og risiko for død hos alder-/kjønnsmatchet bakgrunnsbefolkning.



Figur 3a. Overlevelse etter isolert koronar bypasskirurgi for kvinner og menn.



Figur 3b. Død etter isolert koronar bypasskirurgi (CABG) for kvinner og menn og risiko for død hos alders-matchet bakgrunnsbefolkning.

definisjon av hjerteinfarkt hadde vært brukt. Dette kan bidra til at det ikke ble observert statistisk signifikant forskjell i det kombinerte primærendepunktet (22,0 % vs. 19,2 %, p = 0,13).

Konklusjon

Kort- og langtidsoverlevelse er god etter koronarkirurgi (CABG) i Norge, både sammenlignet med bakgrunnsbefolkningens dødsrisiko og sammenlignet med resultatene fra EXCEL-studien. Dette bør ha implikasjoner for tverrfaglige anbefalinger og beslutninger om behandling av koronarsykdom i Norge.

Referanser

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 961-72.
2. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2016; 388: 2743-52.
3. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. N Engl J Med 2016; 375: 2223-35.
4. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. Circulation 2014; 129: 2388-94.
5. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur J Cardiothorac Surg 2012; 42: S45-60.
6. Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, et al. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. Eur Heart J 2019; 40: 1930-41.
7. Bjørnstad JL, Bendz B. Periprocedural myocardial injury in the EXCEL trial. Eur Heart J 2020; 410 :1703.

8. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. N Engl J Med 2019; 381: 1820-1830.
9. Mølstad P, Moer R, Rødevand O. Long-term survival after coronary bypass surgery and percutaneous coronary intervention. Open Heart 2016; 3: e000489.
10. Perme MP, Pavlic K. Nonparametric relative survival analysis with the R package relsurv. J Stat Softw 2018; 87: 27.
11. Risum O, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S, et al. Coronary artery bypass surgery in women and in men; early and long-term results. A study of the Norwegian population adjusted by age and sex. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 539-46.
12. Enger TB, Pleym H, Stenseth R, et al. Reduced long-term relative survival in females and younger adults undergoing cardiac surgery: a prospective cohort study. PLoS One 2016; 11: e0163754.
13. Nuru A, Weltzien JAH, Sandvik L, et al. Short- and long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting, the impact of gender and age. Scand Cardiovasc J 2019; 53: 342-7.