

HVEM SKAL DISKUTERES PÅ HJERTEMØTET?

BØR ALLE MED TREKARSYKDOM OG PROKSIMAL LAD-ELLER HOVEDSTAMMESTENOSE TAS AV BORDET FOR DISKUSJON?

Rune Haaverstad og Robert M. Persson, Thoraxkirurgisk seksjon, Hjereteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus

Selv om antall aortokoronare bypassoperasjoner (CABG) er betydelig redusert i det siste tiåret, står CABG fortsatt sterkt som behandlingsalternativ for pasienter med indikasjon trekarsykdom, kompleks tokarsykdom med LAD-stenose og ved diabetes mellitus (figur 1) [1-3]. Det er imidlertid mer omdiskutert hva som er beste behandling vedrørende venstre hovedstammestenoase. Vi belyser her koronarprosedyrer i Norge generelt ut fra et hjertekirurgisk perspektiv, og diskuterer spesielt behandling av kompleks trekarsykdom og venstre hovedstammestenoase i lys av nye randomiserte studier.

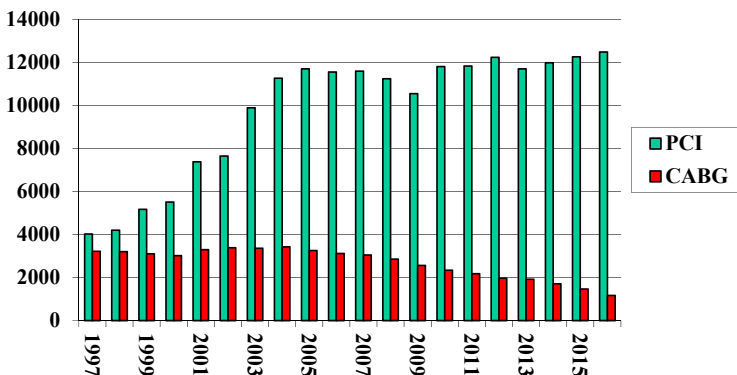
Selv om antallet åpne koronare prosedyrer er redusert nasjonalt, er det oppsiktsvekkende stor forskjell på den fylkesvise henvisning til koronarkirurgi. Figur 2 viser at det relativt sett er over fem ganger så mange som blir koronaroperert hvis bostedet er Midt-Norge eller Nord-Norge, i forhold til Agderfylkene. Andelen som blir tilbudt hjertekirurgi generelt, varierer også,

men her er forskjellen «bare» omkring en dobling mellom regionene (figur 2).

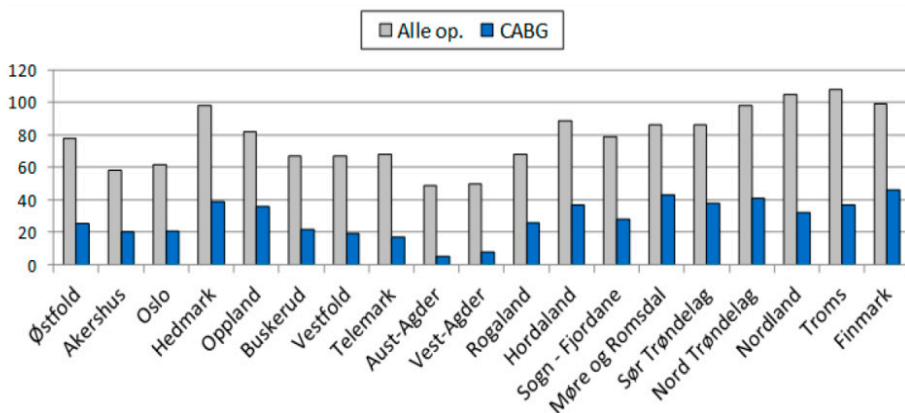
Dette gir inntrykk av at behandling av hjertesykdom og spesielt koronarsykdom varierer urimelig mye både mellom regioner og mellom fylker, og langt utenom det som kan forklares med epidemiologiske forskjeller.

Det alvorlige med dette er:

- at det kan være stor regional forskjell mellom tilgang til avansert hjertebehandling
- at indikasjonene for behandling av koronarsykdom varierer mye
- at det synes som om en del kardiologer og/eller hjertekirurger ikke forholder seg til nasjonale og internasjonale retningslinjer
- at en del pasienter neppe får optimal behandling for sin koronarsykdom



Figur 1. Utviklingen av koronarkirurgi og PCI i Norge 1997-2016 (kilde: Norsk nasjonalt hjertekirurgiregister) [1].



Figur 2. Fylkesvise rater 2015 for alle typer hjernteoperasjoner og for koronar bypass-operasjon (CABG) (kilde: Norsk nasjonalt hjertekirurgiregister) [1].

- at store ulikheter i behandlingstilbudet for koronarsykdom bør vekke helsemyndighetenes og helseforetakenes interesse for gjennomgang av norsk praksis

Det er i dag etablert hjernteintervensjon med perkutan koronar intervensjon (PCI) ved tre sykehus (Stavanger, Arendal og Akershus universitetssykehus) utenom de hjertekirurgiske sentra, mens angiografi/PCI er under oppbygging også i Bodø. En betydelig andel koronarsyke pasienter blir derfor vurdert ved sykehus som ikke har daglige tverrfaglige hjerteteam med inklusjon av hjertekirurgi, noe som vil kunne forverre en skjevhet i vurdering av behandlingsindikasjon og valg av koronar prosedyre. At det kan være fristende for en intervensjonskardiolog å utføre en teknisk håndterlig PCI med stentinnleggelse er forståelig, men *enda viktigere er det å vurdere pasientens prognose både på kort og lang sikt ved å gi det beste tilbudet*. At sykehus uten hjertekirurgi ikke har optimal «back-up» for håndtering av komplikasjoner ved PCI er også et viktig aspekt og utgjør en ekstra risiko for pasientene.

Trekarsykdom, LAD-sykdom og koronarbehandling ved diabetes

Revaskulariserende behandling av stabil angina hos pasienter med trekarsykdom og proksimal LAD-stenose har klasse 1-anbefaling med bevis fra ulike store studier og er

derfor generelt anbefalt i de siste europeiske (ESC/EACTS) retningslinjene fra 2014 [4].

Den viktigste studien som sammenligner CABG med PCI er SYNTAX-studien [5]. Her foreligger 5-års oppfølging av 1800 pasienter med *trekarsykdom og/eller hovedstammestenose* som ble randomisert til PCI eller CABG. Når pasienter ble analysert etter koronarsykdommens alvorlighetsgrad (SYNTAX-skår), hadde pasienter med intermediaer (23-32) og høy skår (≥ 33) en overnivåsesgevinst med CABG (hhv. 6,7 % og 9 %), samt signifikant mindre forekomst av hjerteinfarkt og ny revaskulariseringsprosedyre etter 5 år. Kun hos pasienter med mindre alvorlige koronare lesjoner og derved lav skår (≤ 22) var mortaliteten i gruppene like, selv om CABG også her hadde signifikant mindre forekomst av hjerteinfarkt og ny revaskularisering.

Når det gjelder optimal behandling av *diabetes*, anbefaler retningslinjene behandling med CABG hos pasienter med flerkarsykdom når det lar seg gjøre [3]. FREEDOM-studien randomiserte 1900 pasienter med flerkarsykdom og diabetes til PCI eller CABG. Resultatene viser betydelig lavere mortalitet (10,9 % vs. 16,3 %, $p = 0,005$) og lavere forekomst av kompositt endepunkt inkludert død, hjerteinfarkt og hjerneslag (18,7 % vs. 26,6 %, $p = 0,005$) etter 5 år i favør av CABG sammenlignet med PCI [6].

Ved *trekarsykdom eller venstre hovedstammestenose med kompleks koronarpatologi* (SYNTAX skår ≥ 23) skiller CABG

	CABG	PCI
Én- eller tokarsykdom uten proksimal LAD-stenose	Klasse IIB (nivå C)	Klasse I (nivå C)
Énkarsykdom med proksimal LAD-stenose	Klasse I (nivå A)	Klasse I (nivå A)
Tokarsykdom med proksimal LAD-stenose	Klasse I (nivå B)	Klasse I (nivå C)
Venstre hovedstammestenoze med SYNTAX-skår ≤ 22	Klasse I (nivå B)	Klasse I (nivå B)
Venstre hovedstammestenoze med SYNTAX-skår 23-32	Klasse I (nivå B)	Klasse IIA (nivå B)
Venstre hovedstammestenoze med SYNTAX-skår ≥ 33	Klasse I (nivå B)	Klasse III (nivå B)
Trekarsykdom med SYNTAX-skår ≤ 22	Klasse I (nivå A)	Klasse I (nivå B)
Trekarsykdom med SYNTAX-skår 23-32	Klasse I (nivå A)	Klasse III (nivå B)
Trekarsykdom med SYNTAX-skår ≥ 32	Klasse I (nivå A)	Klasse III (nivå B)

Tabell 1. Europeiske (ESC/EACTS) retningslinjer for behandling av stabil koronarsykdom med anbefalingsklasse og bevisnivå [4].

seg særdeles klart ut som det anbefalte behandlingsvalg. (tabell 1) [4]. Retningslinjene skiller ikke helt klart mellom stabil og ustabil koronarsykdom, så i praksis vil pasienter som ikke trenger akutt PCI være mest tjent med koronarkirurgi, dvs. også slike som blir inneliggende i sykehus pga. hjerteinfarkt eller lavterskel angina pectoris. Derfor har siste versjon av EuroSCORE (ES II) implementert et mer nyansert skille mellom ulik type av hastegrad da dette kan påvirke operasjonsrisikoen [7].

Venstre hovedstammestudiene EXCEL og NOBLE

Ut i fra gjeldende europeiske retningslinjer anbefales CABG hos pasienter med venstre hovedstammestenoze ved samtidig kompleks eller uttalt koronarsykdom (SYNTAX-skår ≥ 23) [4]. Amerikanske retningslinjer anbefaler CABG også for mindre kompleks koronarsykdom og anbefaler PCI kun hos selekterte pasienter [8]. Anbefalingene baserer seg hovedsakelig på en subgruppeanalyse av 705 pasienter fra SYNTAX-studien [9], men henviser også til et fåtall andre randomiserte studier [10-11]. Imidlertid er konklusjonene i alle disse studiene vedrørende behandling av venstre hovedstammestenoze basert på relativt små pasientgrupper. Det ble på denne bakgrunn initiert to større industristøttede studier, hhv. EXCEL og NOBLE, som sammenlignet CABG med PCI utført med andregenerasjons medikamentavgivende stenter for behandling av venstre hovedstammestenoze. Ved første

blick ser disse to studiene ut til å presentere motstridige resultater.

I EXCEL-studien ble 1905 pasienter randomisert til CABG eller PCI med everolimus-avgivende stent (XIENCE®). Primært endepunkt var et kompositt av total mortalitet, hjerneslag og hjerteinfarkt etter 3 år. Sekundære endepunkt var et kompositt av totalmortalitet, hjerneslag, hjerteinfarkt og iskemidrevet revaskularisering etter 30 dager og 3 år. Ut fra primært endepunkt forekom MACCE (samlet mortalitet, kardi-ale og cerebrovaskulær hendelser) hos 15,4 % i PCI gruppen og 14,7 % i CABG gruppen etter 3 år (hasardratio (HR) 1,00, 95 % KI 0,79-1,26, p = 0,98), noe som oppfylte kravene om «non-inferiority» for PCI. Også for sekundære endepunkt var PCI «non-inferior» til CABG etter 30 dager og 3 år ut i fra de angitte kriteriene. EXCEL konkluderte derved med at PCI er et reelt alternativ til CABG for behandling av venstre hovedstammestenoze hos pasienter med lav og intermediær SYNTAX-skår [12].

Studiedesignen i EXCEL har imidlertid blitt sterkt kritisert for å ha tatt i bruk ett nytt kompositt av MACCE der «repeat revascularization» er fjernet fra primært endepunkt og erstattet med en hittil ubrukt definisjon av prosedyrerelatert hjerteinfarkt som stilles på lik linje med mortalitet og hjerneslag [13-15]. Definisjonen medfører at antallet totale hjerteinfarkt for CABG-gruppen øker u hensiktsmessig mye og er for eksempel mer enn fem ganger høyere enn antallet graftokklusjoner etter 30 dager. Derimot legges det ikke vekt på «repeat revascularization» som er registrert nesten to ganger så ofte i PCI-gruppen etter 3 år

(12,6 % vs. 7,5 %, $p < 0,001$). Denne nye og tendensiøse konstruksjonen av endepunkt har vært utslagsgivende for konklusjonen om «non-inferiority» for PCI. EXCEL har dessuten opprettet en «non-inferiority»-margin på 4,2 % som statistisk sett er meget liberal og medfører betydelig «bias» mot «non-inferiority» for PCI [16]. På tross av dette bemerkes det at hendelseskurver krysser for primært kompositt endepunkt til fordel for CABG og nærmer seg signifikans til fordel for CABG når det gjelder totalmortalitet (8,2 % vs. 5,9 %, $p = 0,11$).

NOBLE-studien, hvor både Haukeland universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge deltok, inkluderte 1201 pasienter med venstre hovedstammesteneose randomisert til PCI med biolimus-avgivende stent (BioMatrix Flex™) eller CABG. Primært endepunkt var et kompositt av MACCE med totalmortalitet, ikke prosedyre-relatert hjerteinfarkt, «repeat revascularization» og slag. Kaplan-Meier-estimat for MACCE etter 5 år var 28 % for PCI og 18 % for CABG (HR 1,51, 95 % KI 1,13-2,00). Dette viste i motsetning til EXCEL signifikant overlegenhet for CABG sammenlignet med PCI ($p = 0,0044$). Det er dessuten bemerkelsesverdig at CABG i motsetning til tidligere studier viste størst gevinst for CABG versus PCI hos pasienter med intermedieær og lav SYNTAX-skår. NOBLE-studien konkluderte derfor at CABG kan være et bedre behandlingsalternativ enn PCI for behandling av venstre hovedstammesteneose [17].

Ikke bare reflekterer NOBLE-studien bedre hvordan pasienter behandles for venstre hovedstammesteneose i Skandinavia, men presenterer også mer pålitelige data med lengre oppfølging enn EXCEL-studien. Selv om forekomsten av MACCE etter 1 år i NOBLE var nøyaktig det samme for PCI og CABG, var det en signifikant forskjell etter 5 år til fordel for CABG.

I motsetning til NOBLE er hovedfunnet i EXCEL-studien basert på en tidligere ubrukt definisjon av prosedyrerelatert hjerteinfarkt som bygger på asymptomatisk og vilkårlig utslipp av biomarkører, samtidig som «repeat revascularization» er fjernet fra primært endepunkt uten at dette utdypes av forfatterne. Vurderingen i EXCEL av at PCI er «non-inferior» til CABG må således tolkes med stor varsomhet da langtidseffekten

av PCI ved venstre hovedstammesteneose fortsatt er ukjent.

Konklusjon

Ut i fra både tidligere og nyere studier samt internasjonale retningslinjer er det ikke bare udiskutabelt at CABG er overlegen PCI ved behandling av trekarsykdom, kompleks koronarsykdom og pasienter med diabetes. CABG har også en ikke tilstrekkelig anerkjent nytte hos pasienter med mindre komplekse lesjoner og isolerte hovedstammesteneoser. Videre oppfølging av de ovennevnte store randomiserte studier vil være avgjørende også for fremtidige retningslinjer for behandling av koronarsykdom.

Det er viktig at alle pasienter med venstre hovedstammesteneose og kompleks koronarsykdom fortsatt fremlegges for diskusjon i hjertemøte og tas av kateteriseringsbordet dersom det ikke er åpenbart best for pasienten å utføre øyeblikkelig hjelp-PCI av en «culprit» lesjon. Dette tilsier at både risikofaktorer, anbefalte retningslinjer og medisinsk tekniske overveielser må tas i betraktning for å komme til en konklusjon om hva som er den beste behandling for den individuelle pasient.

Referanser

1. Årsrapport for 2016 Norsk Nasjonalt Hjertekirurgiregister. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-hjertekirurgiregister>
2. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.
3. Park SJ, Ahn JM, Kim YH et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1204.
4. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.
5. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.

6. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
7. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41: 734.
8. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1929-49.
9. 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 SYNTAX trial circulation. *Circulation* 2014; 129: 2388-94.
10. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkróbka I et al. Left main stenting in comparison with surgical revascularization 10-year outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016; 9: 318-32.
11. Ahn JM, Roh JH, Kim YH et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2198-206.
12. 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.
13. BelleyCote EP, Lamy AR, Whitlock RP. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1087-8.
14. Christiansen EH, Makikallio T, Hildick-Smith D et al. Stents versus bypass surgery for left main stem stenosis - Authors' reply. *Lancet* 2017; 389: 1609.
15. Ruel M, Kawajiri H, Glineur D, et al. Left main coronary stenosis: surgery still reigns. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32: 590-3.
16. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the design and interpretation of noninferiority trials. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1357-67.
17. Mäkikallio 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.