

En sammenligning av behandlingsresultater ved perkutan koronar intervensjon og koronar bypass kirurgi hos pasienter med stenose i venstre koronararteries hovedstamme

Anders Lamøy Bjøru

Rapport: MED-3950 Masteroppgave/Kull 2013 medisin profesjonsstudium, juni 2018

Veileder: Truls Myrmed, overlege Avdeling for hjerte/lunge/kar kirurgi UNN, professor IKM UiT

Forord

Formålet med denne oppgaven var å sammenlikne behandlingsresultater ved koronar bypass kirurgi og perkutan koronar intervensjon hos pasienter med stenose i venstre koronararteries hovedstamme. Oppgaven baserer seg på journaldata fra pasienter som gjennomgikk intervensjonell revaskularisering av venstre koronararteries hovedstamme ved UNN i perioden 2010-2015. I den samme perioden foregikk NOBLE-studien, der UNN deltok, som randomiserte pasienter med hovedstammestenose enten til kirurgi eller endovaskulær behandling. Vår studiepopulasjon består av pasienter som ble behandlet for hovedstammestenose i det samme tidsrommet som NOBLE-studien foregikk, men som av ulike grunner ikke ble inkludert i den randomiserte studien. Vi har karakterisert disse pasientene med demografiske data, prosedyredata og endepunkt tilsvarende NOBLE-studien.

Det rettes en stor takk til min veileder under dette arbeidet, professor Truls Myrmel ved Avdeling for hjerte/lunge/kar kirurgi UNN Tromsø. Veileder presenterte for kandidaten den originale ideen og har videre hjulpet til med å utforme problemstillingen og selve oppgaven. Han har skaffet til veie listen med pasientjournal som skulle gjennomgås, tatt seg av nødvendige godkjenninger og hjulpet til med vurdering av journaldata der det har vært nødvendig. Veileder har også bidratt til tolking av resultatet, oppklart misforståelser samt bidratt med korrigeringer, innspill og verdifulle råd underveis i prosjektet. Kandidaten har selv skrevet prosjektbeskrivelsen, gått gjennom relevant litteratur, gjennomført journalgjennomgang, utformet og skrevet oppgaven, samt analysert og tolket dataene vi har samlet inn.

En stor takk rettes også til Bente Mathisen for hjelp med datahåndtering og journalgjennomgang, samt Jan Mannsverk for velvillig deling av resultatene for hans analyse av den samme pasientpopulasjonen.

Bodø, 03.06.18

Anders Lamøy Bjøru

Innholdsfortegnelse

Forord	1
1. Sammendrag	2
1.1. Bakgrunn	2
1.2. Formål	2
1.3. Materiale og metode	2
1.4. Resultater	3
1.5 Konklusjon	3
2. Innledning	3
2.1. Koronarsirkulasjon	7
2.2. Koronar bypass kirurgi (CABG)	8
2.3. Perkutan koronar intervensjon (PCI)	10
2.4. Eksisterende viten	12
3. Formål	18
4. Materiale og metode	18
4.1 Hvordan ble oppgaven gjennomført	18
4.2 Inklusjons-/eksklusjonskriterier	19
4.3 Registrerte endepunkter	19
4.4 Oversikt over variabler	21
4.5 Statistiske metoder	23
4.6 Godkjenninger	24
5. Resultater	24
5.1. Ekskluderte pasienter	24
5.2. Data fra utredning	24
5.3. Analyse av endepunkter med Kji-kvadrat analyse	25
5.4. Resultat av Kaplan-Meier analyse	26
5.5. Resultat av Cox-regresjon	26
5.6. Subgruppeanalyser	28
5.7 Karakteristika og resultater fra vår registerstudie sammenliknet med NOBLE-studien	29
6. Diskusjon	30
6.1 Hva fant vi	30
6.2 Hvordan er våre resultater sammenliknet med tidligere resultater	34
6.3 Styrker og svakheter	35
7. Konklusjon	37

8. Vedlegg/Tabeller	37
8.1 Tabell for koding av variabler	38
8.2 Tabell for pasient data ved utredning	38
8.3 Kji-kvadrat analyse for endepunkter	39
8.4 Kaplan-Meier analyser for registrerte endepunkt.....	40
8.5 Tabeller for Cox-regresjon	42
8.6 Tabell for de ulike variablenes assosiasjon med endepunktene	47
8.7 Subgruppeanalyser	49
9. Referanser.....	51
10. Sammendrag av kunnskapsevalueringer	56

1. Sammendrag

1.1. Bakgrunn

Signifikant stenose i venstre koronararteries hovedstamme påvises hos 5-7% av alle som gjennomgår koronar angiografi for mulig iskemisk hjertesykdom. Koronar bypasskirurgi har historisk vært foretrukket for denne typen koronarsykdom, men i løpet av de siste ti-femten årene har perkutan koronar intervensjon seilet opp som et potensielt likeverdig tilbud til denne pasientgruppen.

1.2. Formål

Formålet er å undersøke behandlingsresultater ved PCI og CABG hos pasienter med sykdom i venstre koronararteries hovedstamme som ble behandlet ved UNN mellom 2010-2015 og ikke var en del av den randomiserte NOBLE-studien.

1.3. Materiale og metode

Studien er en retrospektiv kohort studie med et prospektivt design. Vi har gjennomgått 456 journaler fra pasienter som konsekutivt har fått påvist hovedstammesykdom i tidsrommet 2010 til 2015 ved UNN.

1.4. Resultater

Totalt 403 pasienter ble inkludert i studien, 53 pasienter ble ekskludert. 209 av disse ble behandlet med CABG og 194 av pasientene ble behandlet med PCI. Analyse av utredningsdata viste at PCI pasientene jevnt over har en høyere risikoprofil. Det var signifikant økt risiko for mortalitet i PCI gruppen (HR 5.74, KI [3.44 – 9.56], $p < 0.000$. Justert: (HR 3.1, KI [1.1-8.8], $p = 0.03$)). Det var økt risiko for å få et hjerteinfarkt i PCI gruppen (HR 14.17, KI [3.26 – 61.73], $p < 0.000$. Justert: (HR 4.6, KI [0.85-25.5], $p = 0.075$)). Ingen signifikant forskjell på insidensen av hjerneslag mellom gruppene. Det var økt risiko for ny revaskularisering i PCI gruppen (HR 4.2, KI [2.06-8.56], $p < 0.000$. Justert: (HR 3.1 (KI [1.39-6.93]), $p = 0.006$)). Det var signifikant økt risiko for å oppnå det kombinerte endepunktet i PCI gruppen (HR 4.06, KI [2.79-5.88], $p < 0.000$. Justert: (HR 2.4, KI [1.43-4.16], $p = 0.001$)).

1.5 Konklusjon

Vi fant at å bli behandlet med PCI for hovedstammesykdom er assosiert med dårligere resultater. Viktige årsaker til forskjellen i behandlingsresultatene i de to gruppene var at PCI gruppen var eldre, mer komorbide, og var de som oftest var akutt syke i forkant av intervensjon.

2. Innledning

Hos alle som gjennomgår koronar angiografi for mulig iskemisk hjertesykdom er det funnet at 5-7% har signifikant stenose i venstre koronararteries hovedstamme (1-3). En signifikant stenose er en diameter reduksjon i karlumen på over 50%. Dersom en pasient får påvist signifikant venstre hovedstammestenose, sier gjeldende retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC) at pasienten bør tilbys intervensjonell revaskularisering da dette øker forventet overlevelse sammenlignet med medikamentell behandling alene (4-6).

Dette være seg i ulike situasjoner som ved primærutredningen av en stabil koronarsykdom eller som en del av et forløp i kjølvannet av et akutt koronart syndrom (AKS). Ved et AKS

kan det være snakk om en subokklusjon/okklusjon snarere enn en stenose (med andre komponenter som blodplateaggregater og fibrintråder), derfor vil jeg tilstrebe å bruke ordet hovedstammesykdom ved senere anledninger heller enn hovedstammestenose i og med at begrepet favner litt bredere.

I en studie fra 1978 fant de at ved medikamentell behandling alene av hovedstammesykdom var det 50% tre-års overlevelse (7). Det er også vist tidligere at risikoreduksjonen for død ved revaskularisering kontra medikamentell behandling er større ved venstre hovedstammesykdom i forhold til annen enkeltstående koronarpatologi, samt to- og trekarssykdom (4).

Valget av metode for revaskularisering ved hovedstammesykdom er enten perkutan koronar intervensjon (PCI) eller koronar bypass kirurgi (CABG). I et lite materiale av O'Keefe et al fra 1989 ble det vist at tre års overlevelse hos pasienter som ble behandlet elektivt for hovedstammestenose med PCI var 36% (8). Dette var pasienter som ble behandlet med ballong-angioplastikk, altså uten bruk av intrakoronare stenter. I og med at det nå debatteres hvorvidt PCI er et like godt behandlingstilbud hos mange pasienter med venstre hovedstammesykdom illustrerer det hvor mye PCI har utviklet seg i løpet av de siste tiårene.

De siste metaanalysene som har sett på behandlingen av hovedstammesykdom er publisert i 2017 og inkluderer NOBLE og EXCEL, to store randomiserte kontrollerte studier som ble publisert mot slutten av 2016. Metaanalysene viste ingen signifikant forskjell med tanke på død, hjerneslag eller hjerteinfarkt mellom de to behandlingstilbudene, med en median oppfølging på 39 måneder. Det er dog signifikant flere gjentatte revaskulariseringer i PCI gruppen. Ved subgruppenanalyse med tanke på SYNTAX-skår er det ved høy SYNTAX-skår en ikke-signifikant tendens til økt overlevelse hos de som ble behandlet med CABG (9).

SYNTAX er grovt sett et skåringssystem på kompleksiteten til pasientens koronarpatologi. Den langsiktige holdbarheten til PCI i forhold til CABG i et fem til ti års perspektiv er fortsatt gjenstand for debatt. I kardiologimiljøet er CABG ansett som en mer permanent revaskularisering og i litteraturgjennomgangen i forbindelse med oppgaven er den langsiktige holdbarheten til PCI et tilbakevendende tema.

Det som hvert fall historisk har favorisert bruken av CABG i mange tilfeller av hovedstammesykdom er at opptil 80% av pasientene har en eller flere kliniske eller

angiografiske karakteristika assosiert med teknisk vanskelig PCI-prosedyre eller tendens til dårligere utfall sammenliknet med CABG med tanke på død, hjerteinfarkt og andre endepunkter. Eksempler på de vanligste karakteristika som har vært med på å gjøre CABG til et mer brukt behandlingsalternativ er ko-eksisterende trekarssykdom og stenose i venstre hovedstammes bifurkasjon (1).

Giannoglou et al viste i en studie publisert 2006 som gjennomgikk over 17 000 angiografier at hos de med angiografisk påvist hovedstammestenose hadde over 50% ko-eksisterende trekarssykdom. Rundt 30% hadde ko-eksisterende tokarssykdom og kun 4.7% hadde en solitær hovedstammestenose (3). Det er dog rapportert varierende prevalens av ko-eksisterende koronarkarsykdom, noe som påpekes i den nevnte studien. En studie av Ragosta et al viste at 38% hadde ko-eksisterende trekarssykdom, 35% hadde ko-eksisterende tokarssykdom og 9% hadde solitær hovedstammesykdom. De viste også at over 50% av pasientene hadde en stenose i bifurkaturen av venstre hovedstamme, noe som har prognostiske implikasjoner (1). Hos pasienter med hovedstammesykdom som behandles med PCI har de med stenose i distale del en signifikant høyere forekomst av repetert revaskularisering, og en tendens til økt dødelighet og forekomst av hjerteinfarkt i forhold til pasientene uten involvering av distale del. Hos de fleste av de med distal sykdom er bifurkaturen involvert (10). Det er kjent at behandling med PCI er teknisk mer vanskelig hos de med distal hovedstammesykdom, spesielt der bifurkaturen er involvert (11).

Når vi snakker om sykdom i venstre hovedstamme, er det omtrent ensbetydende med at et atherosklerotisk plakk har laget en innsnevring i karlumen, altså en stenose. Andre årsaker til sykdom i venstre hovedstamme er sjeldent, men det kan være verdt å nevne Takayasu arteritt, Kawasaki's sykdom, samt aortadisseksjon som kan bre seg ut i venstre koronararterie. Atherosklerosen består av kolesterol, betennelsesceller, bindevev og glatte muskelceller i intimadelen av karveggen. Den kliniske konsekvensen av venstre hovedstammesykdom er iskemisk hjertesykdom. Ved plakkruptur vil det danne seg en trombe over rupturen der blodet kommer i kontakt med subendotelte materiale. Tromben består av blodplateaggregater (primær hemostase) og senere en mengde fibrintråder (sekundær hemostase) som kan delvis eller helt blokkere karlumen (sub-/okklusjon). Selv om mortaliteten av iskemisk hjertesykdom har gått ned i løpet av de siste tiårene, er det årsak til 20% av alle dødsfall hos europeere i henhold til årets epidemiologiske oppdatering på kardiovaskulære sykdommer fra ESC (12).

De fleste med signifikant hovedstammestenoze har symptomer på iskemisk hjertesykdom (13). Vi kan ikke på bakgrunn av den kliniske presentasjonen alene si at dette dreier seg om hovedstammesykdom og ikke annen koronarsykdom (14). I en stor registerstudie fra Storbritannia som inkluderte 5000 pasienter med ubeskyttet hovedstammesykdom som presenterte med AKS eller kronisk stabil angina (KSA), og som ble behandlet med PCI, fant de at 15.5% presenterte med ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI), 47% presenterte med enten ustabil angina (UAP) eller Non-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI), og 37.5% presenterte med KSA. Over 40% av STEMI-pasientene utviklet kardiogent sjokk og 30-dagers mortalitet for STEMI-pasientene som utviklet kardiogent sjokk versus de som ikke utviklet sjokk var 52.0% mot 11.7% (15). Med ubeskyttet hovedstamme menes at det ikke kirurgisk er satt inn et koronargraft distalt for hovedstammen som kan gi en alternativ rute for blodstrømmen.

En metaanalyse fra 2013 som analyserte akutt PCI ved infarkt med ubeskyttet venstre hovedstammesykdom fant forfatterne at 26% presenterte med kardiogent sjokk (16).

En studie av Kim et al fra 2012 undersøkte hvordan det gikk med pasienter med hovedstammesykdom og hjerteinfarkt som presenterte med og uten kardiogent sjokk. I denne studien hadde 76 % NSTEMI og 24 % STEMI. Totalt utviklet 42 av 248, altså 17%, kardiogent sjokk. Av disse var 80% STEMI-pasienter, og totalt 57% av de med STEMI utviklet kardiogent sjokk (17). Disse tallene støtter observasjonen at total okklusjon av hovedstammen påvirker store deler av venstre ventrikel og at dette får store kliniske konsekvenser. Goldberg et al har vist at insidensen av kardiogent sjokk som komplikasjon til akutt infarkt (uansett koronarpatologi) er rundt 7.1% (18). Dette er en betydelig mindre andel enn det Kim et al og den ovenfor nevnte metaanalysen fant hos hjerteinfarktpasienter med delvis/helt okkludert hovedstamme.

Hvis en ser på mortalitet hos de med hovedstammesykdom kontra den generelle koronarsyke befolkningen finner en at det er variasjon i rapporterte utfall. Den siste epidemiologiske rapporten om hjertesykdom fra American Heart Association (AHA) fra 2017 sier at sykehus mortalitet ved STEMI, der alle koronarsyke er inkludert, er mellom 4-12 %. I rapporten er det inkludert studier som finner at sykehus mortalitet for et akutt infarkt der både NSTEMI og STEMI er inkludert er rundt 7.5% (19). I den tidligere nevnte britiske registerstudien ble det funnet 30-dagers og ett-års mortalitet på henholdsvis 28.3% og 37.6% for STEMI-pasientene, 8.9% og 19.5% for NSTEMI/UAP-pasientene, og 1.4% og 7.0% for KSA-pasientene (15). En

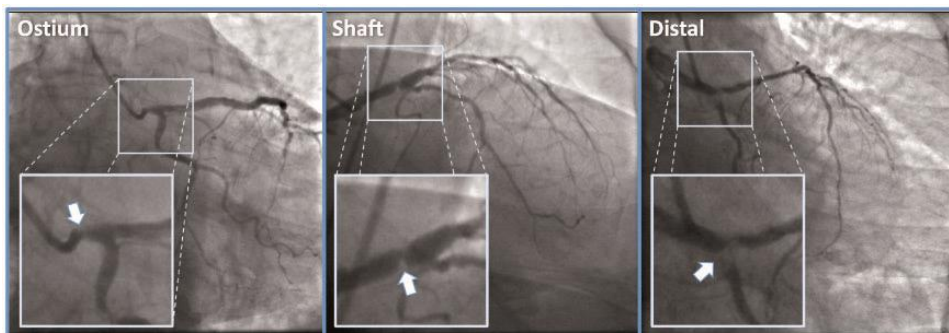
polsk registerstudie har observert en sykehusdødelighet på rundt 20% ved infarkt (STEMI/NSTEMI) på bakgrunn av venstre hovedstammesykdom (20). Den ovenfor nevnte meta-analysen (16) som så på primær PCI hos infarktpasienter med ubeskyttet hovedstammesykdom som «culprit lesion» fant en 30-dagers mortalitet på 23%.

Analyser av elektrokardiografi (EKG) har vist at ST-segment depresjon på over eller lik 0.2 mV i avledning II, III og aVF er tilstede hos cirka $\frac{3}{4}$ med okkludert hovedstamme. Til sammenligning finner en dette hos 20% av de med okklusjon av proksimale LAD, og hos under 10% av de med okklusjon av CX eller RCA (21). I tillegg er ST-segment elevasjon på over eller lik 0.1 mV i avledning aVR tilstede hos cirka 70% med okkludert hovedstamme, versus hhv 27%, 13% og 3% av de med okklusjon av CX, LAD eller RCA (21, 22).

2.1. Koronarsirkulasjon

Venstre hovedstamme omfatter det 0.5-2.0 cm lange arterieavsnittet mellom avgangen av arteria coronaria sinistra fra aorta ascendens og frem til delingen i to arteriegrener, arteria coronaria descendens anterior (LAD) og arteria coronaria circumflexa (CX)

Hos mellom 20-30% vil venstre hovedstamme dele seg i tre grener, der den tredje grenen, arteria intermedius, vil supplere oksygenert blod til noe av det vaskulære territoriet til LAD og CX (23, 24). Det er få og små studier som spesifikt vurderer behandlingen av trifurkasjonssykdom med PCI. Det er derfor vanskelig å si noe om forskjell i prognose ved PCI-behandling av trifurkasjonssykdom kontra bifurkasjonssykdom (25, 26).



Figur 1 De tre delene av hovedstammen, her vist med stenoserende/okkluderende lesjoner i de ulike delene.

(27) (Gjenbruk av bildet er fra utgiver tillatt/gratis ved gjenbruk av under tre figurer/tabeller)

LAD går langs sulcus interventricularis på fremsiden av venstre ventrikkel mot apex cordis og avgir to typer grener; Septalgrener som går inn i det interventrikulære septum og forsyner fremre 2/3 av septum, og diagonalgrener som forsyner blant annet anteriore vegg av venstre ventrikkel.

CX går i atrioventrikulærfuren til baksiden av venstre ventrikkel og avgir marginalgrener. CX forsyner normalt posterolaterale del av venstre ventrikkel. Det er stor variasjon i anatomien til CX i befolkningen. Hos om lag 1/3 av befolkningen vil sinusknuten forsynes av CX, mens hos resterende 2/3 vil høyre koronararterie forsyne sinusknuten.

Høyre koronararterie går i atrioventrikulærfuren mot høyre side av hjertet, og avgir flere grener. Den forsyner normalt bakre 1/3 av interventrikulært septum, inferiøre vegg og deler av bakre vegg av venstre ventrikkel, samt høyre ventrikkel. Det er ingen helt faste forsyningsområder da det er funnet høy prevalens av anatomiske varianter av koronarsirkulasjonen i befolkningen.

Ved et såkalt «høyre-dominant system» som de fleste av oss har, vil arteria descendens posterior (PDA), samt en grein som forsyner deler av bakre venstre ventrikkel utgå fra høyre koronararterie. PDA forsyner normalt blant annet bakre 1/3 av interventrikulært septum. Hos rundt 10% er høyre koronararterie lite utviklet, altså hypoplastisk. Da vil de to ovenfornevnte grenene som regel utgå fra CX. Dette kalles for et «venstre-dominant system» (23, 28). For pasienter med venstre hovedstammesykdom kan dette ha behandlingsmessige konsekvenser ettersom at et «venstre-dominant-system» er en av faktorene assosiert med en tendens til dårligere utfall ved PCI-behandling sammenliknet med CABG (1).

På bakgrunn av koronarsirkulasjonen og forsyningsområdet til venstre koronararterie kan en tenke seg konsekvensene av en stenose i venstre hovedstamme; redusert eller opphørt blodstrøm til store deler av venstre ventrikkel, med plutselig død eller store fatale hjerteinfarkt som resultat.

2.2. Koronar bypass kirurgi (CABG)

Ved CABG er prinsippet at et transplantert blodkar (kalt graft) anastomoseres distalt for stenosen på koronarkaret slik at blodstrømmen til koronarkaret omdirigeres og omgår det stenotiske segmentet. Vanligvis brukes arteria mammaria interna sinistra (LIMA) som utgår fra arteria subclavia. Studier med lang oppfølgingstid har vist bedre overlevelse ved bruk av LIMA sammenliknet med venøse graft (vanligvis vena saphena magna). Dette fordi LIMA

har vist seg ganske resistent mot å utvikle både intima hyperplasi og atherosklerotiske plakk i karveggen og dermed unngå graftsykdom. Karet vil da også være mindre utsatt for trombosedannelse og dermed graftokklusjon (29-31). I situasjoner der en vil bruke flere graft har det vært undersøkt i flere studier om en bør bruke arteria radialis, arteria mammae interna dextra eller venøse graft. En metaanalyse fra 2014 med ni observasjonsstudier som sammenliknet bruk av begge mammae interna versus bruk av LIMA og venøst graft eller radialis graft fant en signifikant overlevelsesfordel ved bruk av bilateral mammae interna graft (32). Den første store randomiserte kontrollerte studien på temaet ble publisert i 2016 i New England Journal of Medicine (NEJM) og viste ingen forskjell på bruk av bilateral mammae interna versus LIMA og venøst graft eller radialis graft etter fem års oppfølgingstid med tanke på død, MI eller slag (33). Liknende ble også rapportert av en svensk registerstudie fra 2017 med 9 års oppfølgingstid (34). Tromsø og Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) arbeider aktivt med forbedring av revaskulariseringsteknikker og har som en del av RABAGAST-prosjektet (Radial Artery Bypass Graft Study of Tromsø) blant annet undersøkt om det er forskjell i holdbarheten til arteria radialis versus venegraft. Etter en oppfølgingstid på to til tre år fant man 79% åpne radialis graft og 87% åpne venøse graft. Det var ikke signifikant forskjell mellom de to gruppene (35). Det var dog en relativt liten studiepopulasjon på totalt 119 pasienter der 102 pasienter ble re-angiografert. Studien hadde ikke styrke til å finne relativt store forskjeller, men dette var heller ikke formålet med studien.

CABG består tradisjonelt av tilgang til hjertet og aorta via median sternotomi. Pasienten kobles oftest til en hjerte-lungemaskin («on-pump») for å sikre oksygen til resten av kroppen mens hjertet settes ut av sirkulasjonen ved tverrtang på aorta og stanses ved infusjon av kald beskyttende kardioplegisk løsning. Denne væsken inneholder mye kalium som bidrar til å stanse den elektriske aktiviteten i hjertet (29). En annen mindre brukt teknikk for å utføre en CABG er «off-pump» teknikk som innebærer at hjertet slår under operasjonen og dermed brukes ikke hjerte-lungemaskin. En stor randomisert studie publisert i NEJM i 2017 viste at det etter fem års oppfølgingstid var signifikant dårligere overlevelse hos pasientene som ble operert «off-pump» (36).

CABG er en mer invasiv prosedyre enn PCI, med både lengre liggetid, og lengre og mer omfattende rehabilitering. Den mest fryktede komplikasjonen til CABG er hjerneslag grunnet embolisering. Dette er rapportert til å inntreffe hos mellom 1-2% av pasientene. Sårinfeksjon

inntreffer hos rundt 4% og mediastinitis hos rundt 1%. Andre komplikasjoner som kan inntreffe er for eksempel hjerteinfarkt (både type I og type II) og dyp vene trombose (37-39). Et type I infarkt forekommer ved ruptur/ulcerasjon av et atherosklerotisk plakk i et koronarkar, med påfølgende dannelse av en intraluminal trombe. Et type II infarkt er sekundært til iskemi forårsaket av enten økt oksygenbehov eller redusert oksygentilførsel. Dette kan være tilfellet ved for eksempel koronararterie spasme, arytmier, hypotensjon eller anemi. Eksempler på kliniske situasjoner der et type II infarkt kan oppstå er ved raskt innsettende blødningsanemi, dekompensert hjertesvikt eller sepsis (40).

Det er fra tidligere kjent at atrieflimmer hyppig forekommer etter CABG og det ble i en oversiktsartikkel som så på flere tidligere studier funnet en insidens på mellom 10-50% (41). I forbindelse med EXCEL studien ble det funnet en insidens av nyoppstått atrieflimmer etter CABG på 18%. Tilsvarende funn for PCI var 0.1%. Hos pasientene der atrieflimmer oppsto etter CABG ble det rapportert lengre sykehusopphold og signifikant økt mortalitet og slagrisiko ved tre-års oppfølgingstid (42).

Trenden innenfor revaskularisering av myokard er at det gjøres stadig mindre CABG og mer PCI (39). I de siste retningslinjene fra ECS for revaskularisering av myokard er CABG det foretrukne alternativet for pasienter med trekarssykdom og en moderat eller høy SYNTAX skår, samt hos pasienter med venstre hovedstammesykdom og moderat eller høy SYNTAX skår (43).

2.3. Perkutan koronar intervensjon (PCI)

PCI ble introdusert på slutten av syttitallet og teknikken har de siste fire tiår gjennomgått en stadig utvikling som har gjort det til en veldig attraktiv, og for pasientene, skånsom form for revaskularisering. PCI har i mange tilfeller erstattet CABG som foretrukket behandlingsmetode ved stabil koronarsykdom (se seksjon 3.2). Ved STEMI tilstrebes primær PCI (innen 90 minutter etter smertedebut). PCI foretrekkes også ved STEMI i tilfeller der trombolyse ikke har vært vellykket (rescue-PCI) (44). Ved NSTEMI vil PCI være foretrukket hos ustabile pasienter (hemodynamisk instabilitet, pågående iskemi, lungeødem eller løp med ventrikulære arrytmier) som en ad-hoc løsning for stabilisering der rask revaskularisering er nødvendig. For stabiliserte NSTEMI pasienter vil valg av revaskularisering baseres på samme kriterier som ved stabil koronarsykdom (retningslinjer ECS). Retningslinjene sier også at i studiene som er vurdert har valget av revaskularisering i forbindelse med NSTEMI i cirka 80% av tilfellene falt på PCI (45).

I dag brukes medikamentavgivende stenter (DES, drug-eluting stents) der en går inn med et kateter via arteria femoralis eller radialis og navigerer seg frem til plakket og blokker det ut, samtidig som en plasserer en stent intraluminalt i karet som avgir et antiproliferativt medikament. I 2007 ble det publisert en metaanalyse i NEJM som ikke fant noen forskjell i endepunkter som død og hjerteinfarkt hos de som ble behandlet med DES sammenliknet med rene metall stenter (BMS). Metaanalysen viste også økt insidens av sen stent-trombose hos DES sammenliknet med BMS, men lavere insidens av gjentatt revaskularisering (46). Siden da har både den medikamentelle profylaktiske behandlingen etter PCI blitt endret, og det har blitt tatt i bruk en ny generasjon DES. En stor norsk randomisert kontrollert studie (RCT) som UNN var en del av, «NORSTENT»-studien, ble publisert i NEJM i 2016. Studien sammenliknet andre generasjons DES med BMS og viste signifikant færre repeterte revaskulariseringer og stenttromboser ved bruk av DES (47). Det er vist at andre generasjons DES har mindre insidens av hjerteinfarkt, stent-trombose og re-stenose sammenliknet med den første generasjonen ved ett års oppfølgingstid (48).

I forbedringen av PCI som behandling er det ikke bare innføring og videreutvikling av stent som det har vært fokus på. Selve prosedyreteknikken har også blitt utviklet og spesielt de siste årene har bruken av bildefremstilling til både diagnostikk og behandling økt. Dette både for å redusere insidensen av prosedyrrelaterte komplikasjoner, samt insidensen av sene endepunkter som død, stent trombose, repetert revaskularisering og infarkt (49). Bruk av intravaskulær ultralyd (IVUS) i visse pasientgrupper, inkludert hos de med hovedstammesykdom, er anbefalt i de siste retningslinjene fra ESC for å estimere alvorlighetsgrad og optimalisere behandling (evidensklasse IIa, nivå B). Fraksjonert-flow-reserve (FFR) er en teknikk brukt for å vurdere en koronarlesjons fysiologiske alvorlighetsgrad. Dette er et godt hjelpemiddel når det er usikkerhet om koronarlesjonens signifikans, eller for eksempel ved flerkarssykdom (evidensklasse I, nivå A). Optisk koherens tomografi (OCT) er en type billeddiagnostikk som av og til brukes for å finne årsaken til at stenten svikter, om der foreligger re-stenose eller stent trombose (evidensklasse IIb, nivå C) (43).

De viktigste komplikasjonene ved PCI relatert til koronararteriene er disseksjon, perforasjon, distal embolisering og stent trombose. Dette er i dag uvanlig og en ser alvorlig disseksjon med påfølgende sterk reduksjon i distal blodstrøm i karet ved under 0.2% av prosedyrene. Koronar perforasjon er også sjelden med insidens på under 1%. Stent trombose, som kan forekomme

akutt, subakutt eller sent (>ett år etter prosedyren), har også synkende insidens (50). Stent tromboser presenterer seg vanligvis som et myokardinfarkt (51). I NORSTENT-studien var 6-års insidens av stent trombose 0.8% i DES-gruppen og 1.2% i BMS-gruppen.

Andre viktige komplikasjoner relatert til PCI er kontrast-indusert nyreskade, blødningskomplikasjoner (både på innstikkssted og retroperitonealt), og hjerneslag (52). Det har blitt vist en risiko for prosedyrerelatert hjerneslag ved PCI på mellom 0,35-0,40%, dette er signifikant lavere enn risikoen som ble funnet for prosedyrerelatert hjerneslag ved CABG (53, 54).

Insidensen av komplikasjoner ved PCI lå på rundt 6% i en stor registerstudie (55). Dette inkluderer både alvorlige komplikasjoner som koronar perforasjon eller disseksjon, samt mindre alvorlige komplikasjoner som hematom ved innstikkssted. Mortalitet i tilslutning til prosedyren ligger på rundt 1.5%, drevet opp av en langt høyere mortalitet ved akutt PCI enn ved elektive. En studie som inkluderte 4000 pasienter som ble PCI behandlet mellom 2009 og 2011 viste en 30-dagers mortalitet etter PCI på 2%, dog var det under halvparten av disse dødsfallene som ble ansett som PCI-relaterte komplikasjoner (56).

På tross av fremskritt innenfor både den teknologiske delen av prosedyren, samt operatørens ferdigheter og kunnskaper, er re-stenoser og det påfølgende behovet for gjentatte revaskulariseringer fortsatt hyppig forekommende. I den tidligere nevnte NORSTENT-studien var seks-års insidensen for gjentatt revaskularisering 16.5% hos de som fikk en DES, og 19.8% i gruppen som fikk en BMS (47).

2.4. Eksisterende viten

I tidsrommet 2011-2013 ble det publisert tre meta-analyser som sammenliknet ett års utfall for de som ble behandlet med henholdsvis PCI og CABG for hovedstammesykdom. I meta-analysene ble det tatt med totalt tre randomiserte kontrollerte studier, disse var felles for alle meta-analysene. Det ble også tatt med et varierende antall observasjonsstudier i to av meta-analysene, mens den siste meta-analysen tok bare for seg randomiserte kontrollerte studier. Athappan et al tok med 21 observasjonsstudier og tre randomiserte studier i sin meta-analyse, publisert i 2013 med totalt 14 000 pasienter. De fant ingen signifikant forskjell i mortalitet etter fem års oppfølgingstid. Det var signifikant flere repeterte revaskulariseringer ved alle målte tidspunkter (år ett til fem), med en odds ratio (OR) på 3.77 ved fem års oppfølgingstid.

Insidensen av non-fatale hjerteinfarkt var signifikant høyere i PCI gruppen i de tre første årene etter inngrepet, med OR 2.06 etter tre års oppfølgingstid. Etter fire og fem års oppfølgingstid var det ikke signifikant flere hjerteinfarkt i PCI gruppen kontra CABG gruppen. Insidensen av hjerneslag var signifikant lavere i PCI gruppen ved alle målte tidspunkter, med en OR på 0.27 etter fem års oppfølgingstid. Et sammensatt endepunkt av *død av uansett årsak, hjerteinfarkt og hjerneslag (Major adverse cardiac and cerebrovascular events - MACCE)* var ikke signifikant forskjellig mellom de to gruppene etter fem år. En subgruppe-analyse basert på SYNTAX-skår viste at hos de med høy SYNTAX-skår var det uheldig å bli PCI-behandlet, med OR 1.44 for MACCE (57).

Capodanno et al inkluderte fire randomiserte kontrollerte studier i sin metaanalyse publisert i 2011 med primært endepunkt MACCE etter ett år. I denne meta-analysen ble gjentatt revaskularisering inkludert i MACCE. De fant en non-signifikant trend mot høyere insidens av MACCE for PCI-gruppen, OR 1.28 (Konfidensintervall (KI) [0.95-1.72]) De fant i likhet med Athappan et al signifikant flere gjentatte revaskulariseringer og signifikant færre hjerneslag i PCI gruppen. Der var ingen forskjell i insidens av død eller infarkt (58). Jang et al vurderte de samme endepunktene som Capodanno et al i sin meta-analyse som inkluderte tre randomiserte kontrollerte studier og ni observasjonsstudier publisert i 2012. Etter ett års oppfølgingstid fant de en trend mot høyere overlevelse for PCI-gruppen, OR 0.68 (KI 0.45 til 1.02). Det var sterk tendens til lavere insidens av komposittet av død, MI og hjerneslag etter ett år i PCI gruppen, OR 0.7 (KI [0.49-1.00]). I likhet med tidligere metaanalyser fant de også en signifikant høyere insidens av gjentatt revaskularisering i PCI-gruppen (59).

Det er flere svakheter ved meta-analysene presentert ovenfor. Både meta-analysen fra Capodanno et al og Jang et al hadde kun ett års oppfølgingstid. CABG har høyere perioperativ risiko enn PCI og derfor vil det sannsynligvis være flere dødsfall, hjerteinfarkt og hjerneslag under- og kort tid etter prosedyren i CABG-armen. Ved kort oppfølgingstid vil en også neglisjere den potensielle langtidsfordelen ved CABG. I disse meta-analysene mottok de aller fleste pasientene første generasjons DES eller BMS. Fra tidligere studier er det vist at andre generasjons DES har lavere insidens av restenoser og stent tromboser enn både første generasjons DES og BMS (47, 60). I to av meta-analysene er de fleste studiene observasjonsstudier og dette gir økt fare for seleksjonsskjevhet og frafallsskjevhet. I alle meta-analyser er variasjon i studiedesign og en ulik definisjon av endepunkter potensielle

feilkilder. De ulike studiene innenfor meta-analysen definerer sine endepunkter forskjellig og det eneste endepunktet som er likt definert på tvers av alle studiene er død. Spesielt for *hjerteinfarkt* er det stor variasjon i definisjonen. Ovenfor har vi sett at MACCE defineres ulikt av de ulike meta-analysene.

SYNTAX-studien ble publisert i 2008 og var inntil nylig en av de to viktigste randomiserte kontrollerte studiene på emnet med 705 deltakere med hovedstammesykdom. Essensielt viste studien at MACCE etter ett og fem år ikke var signifikant forskjellig mellom de to behandlingsformene. Det var henholdsvis signifikant høyere insidens av gjentatt revaskularisering i PCI gruppen, og signifikant høyere insidens av hjerneslag i CABG gruppen. MACCE inkluderte i SYNTAX-studien *død, hjerteinfarkt, hjerneslag og gjentatt revaskularisering*. Hos de med høy SYNTAX-skår (>33) var insidensen av MACCE signifikant høyere i PCI gruppen, drevet av signifikant økt insidens av kardial død og gjentatt revaskularisering. Hos dem med lav-til-moderat SYNTAX-skår (0-32) var det ingen signifikant forskjell i MACCE, men signifikant høyere insidens av død av uansett årsak i CABG gruppen. Studien inkluderte både pasienter med hovedstammesykdom og trekarssykdom, slik at den totale studiepopulasjonen var 1800. Studien var satt opp slik at en bare kunne analysere subgruppen med hovedstammesykdom hvis den totale populasjonen i studien viste non-inferiority med tanke på PCI versus CABG. Dermed vil resultatet innenfor hovedstammegruppen kun være hypotese-genererende og det var behov for flere randomiserte studier (61, 62).

PRECOMBAT-studien, den andre viktige randomiserte kontrollerte studien, var designet som en non-inferiority studie og ble publisert i 2011 med 600 innrullerte pasienter hvorav hhv 300 ble behandlet med CABG og 300 med PCI. Etter ett års oppfølgingstid var det ingen signifikant forskjell i MACCE for de to gruppene, kumulative hendelses-rater henholdsvis 8.7% i PCI-gruppen og 6.7% i CABG-gruppen ($p=0.01$ for non-inferiority). MACCE inkluderte også her *død, hjerteinfarkt, hjerneslag og gjentatt revaskularisering*. Etter fem år var det heller ingen signifikant forskjell i MACCE for de to gruppene med kumulative hendelses-rater på hhv 17.5% i PCI-gruppen og 14.3% i CABG-gruppen. Som forventet var det signifikant flere gjentatte revaskulariseringer i PCI-gruppen, dog var det ikke signifikant høyere insidens av hjerneslag i CABG-gruppen etter fem års oppfølging (63, 64). Et par av problemene med PRECOMBAT-studien var: 1) En vid margin for non-inferiority noe som øker sjansen for at PCI erklæres non-inferiort selv om det faktisk kan være klinisk

utilfredsstillende. 2) Det lave antallet pasienter gir også lav styrke i studien og gir liten mulighet for å oppdage reell forskjell i behandlingsresultat ved de to behandlingsformene. 3) Antall oppnådde MACCE var mye lavere enn det studien hadde estimert på forhånd, dette gjør også at styrken reduseres (65).

Den siste randomiserte kontrollerte studien som ble tatt med i metaanalysene ble publisert i 2011 av Boudriot et al. Totalt 201 innrullerte pasienter og et primært endepunkt sammensatt av *død, hjerteinfarkt og gjentatt revaskularisering* etter ett år oppfølging. Etter ett år var det primære endepunktet nådd hos 19% i PCI-gruppen og 13.9% i CABG gruppen ($p=0.19$ for non-inferiority). Forskjellen var primært drevet av høyere insidens av gjentatt revaskularisering i PCI-gruppen. For endepunkter som *hjerteinfarkt og død* var resultatene sammenliknbare mellom de to gruppene (66).

I noen studier, inkludert studien av Boudriot et al ovenfor, er forskjellen i insidensen av kompositt/MACCE drevet primært av gjentatt revaskularisering. I klinisk praksis vil noen endepunkter, som *død, hjerneslag og hjerteinfarkt*, vektes tyngre enn «lettere» endepunkter som for eksempel *gjentatt revaskularisering* (67).

Oppsummert så vi at for insidensen av harde endepunkter som *død og hjerteinfarkt* var det ingen statistisk signifikant forskjell for hele populasjonen i alle tre studiene. I alle tre studiene fant man at det var signifikant flere som krevde ny revaskularisering i PCI-armen. Med tanke på hjerneslag var det signifikant flere i CABG-armen i SYNTAX-studien etter fem år, mens i PRECOMBAT-studien var det etter to år kun to personer i PCI-armen som hadde fått diagnostisert et hjerneslag og én person i CABG-armen, altså ingen signifikant forskjell. På bakgrunn av nevnte svakheter ved de randomiserte kontrollerte studiene, det initiert to store randomiserte studier med større statistisk styrke.

NOBLE-studien, der UNN deltok, randomiserte 1200 pasienter med hovedstammesykdom til enten CABG eller PCI. Det var en median tre års oppfølging, med ekstrapolerte utfall basert på fem års oppfølging. Man fant ut i fra de ekstrapolerte resultatene *MACCE* (kompositt av *død av uansett årsak, ikke-prosedyrerelatert hjerteinfarkt, hjerneslag og gjentatt revaskularisering*) hos 29% i PCI-gruppen og 19% i CABG gruppen. Dette gav en Hazard ratio (HR) på 1.48 og en $p=0.007$ for at CABG var bedre enn PCI i behandlingen av hovedstammestese. Økt MACCE i PCI gruppen var primært drevet av en økt insidens av ikke-prosedyrerelatert hjerteinfarkt og gjentatt revaskularisering. I motsetning til tidligere studier var insidensen av hjerneslag 5% i PCI-gruppen versus 2% i CABG gruppen ($p=0.07$).

Dette funnet har i diskusjons delen av de siste meta-analysene blitt vurdert til å være tilfeldig (9). I en subgruppe analyse basert på SYNTAX-skår var insidensen av oppnådd MACCE ved lav SYNTAX-skår (0-22) signifikant høyere i PCI-gruppen versus CABG gruppen. Dette er i motsetning til tidligere studier. Forfatterne fremhever den store andelen av bifurkasjonslesjoner i PCI-armen som en mulig årsak, da dette som tidligere nevnt er assosiert med dårligere utfall (68).

EXCEL-studien randomiserte 1905 pasienter til enten CABG eller PCI, og det primære endepunktet var sammensatt av *dødelighet uansett årsak, hjerteinfarkt og hjerneslag* ved tre års oppfølging. De fant ved tre års oppfølging MACCE hos 15.4% i PCI-gruppen og 14.7% i CABG-gruppen (p=0.02 for non-inferiority). Ved inklusjon også av ny revaskularisering som en del av det sammensatte endepunktet var det heller ingen signifikant forskjell. PCI-gruppen hadde en signifikant lavere MACCE 30 dager etter prosedyren (4.9% v 7.9% i CABG-gruppen). Ved subgruppe-analyse ble det ikke observert signifikant forskjell i endepunkter på bakgrunn av SYNTAX-skår, men en trend mot bedre resultater ble observert i PCI-gruppen ved lav SYNTAX-skår (69). I en substudie til EXCEL ble det sett på «Quality of life» (QoL) i begge grupper ved standardiserte spørreskjema, blant annet Seattle Angina Questionnaire og Rose Dyspnea Scale, ved studiestart, 1, 12 og 36 måneder. Man fant at begge gruppene hadde en signifikant forbedring i QoL etter 36 måneder sammenliknet med studiestart. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene (70).

Resultatene og konklusjonen for de to studiene var altså noe motstridende, men kan sannsynligvis forklares av forskjell i hva som inngikk i det primære endepunktet, samt oppfølgingstid. EXCEL konkluderte med at PCI var non-inferiort til CABG i behandlingen av venstre hovedstammesykdom. Til forskjell fra NOBLE-studien inkluderte forfatterne i EXCEL prosedyrerelaterte hjerteinfarkt; CABG har et høyere utslipp av biomarkører enn PCI tross at det ikke gir innvirkning på myokardfunksjonen. EXCEL-studien inkluderte i utgangspunktet ikke gjentatt revaskularisering i det sammensatte endepunktet, noe NOBLE gjorde. Analysene i ettertid viste dog at inklusjon av gjentatt revaskularisering i det sammensatte endepunktet i EXCEL studien ikke endret resultatet, som altså viste non-inferiority for PCI i forhold til CABG.

NOBLE konkluderte med at CABG var overlegen PCI i behandlingen av hovedstammesykdom. Oppfølgingstiden i NOBLE var fem år kontra tre år i EXCEL studien, og en har sett at Kaplan-Meier kurven for det primære endepunktet i EXCEL viser at PCI-armen krysser CABG-armen med tanke på oppnådde endepunkter ved tre års oppfølging.

EXCEL studien rekrutterte i utgangspunktet kun pasienter med SYNTAX-skår under 33, altså lav til moderat SYNTAX-skår. Det viste seg dog ved en ny vurdering i ettertid at opp mot 25% av pasientpopulasjonen hadde høy SYNTAX-skår. NOBLE-studien inkluderte pasienter med høy SYNTAX-skår per protokoll, og det ble vurdert at rundt 25% av pasientpopulasjonen hadde høy SYNTAX-skår. I EXCEL-studien hadde over 50% av populasjonen to- eller trekarssykdom, en betydelig større andel enn det som ble oppgitt i NOBLE-studien.

Tre metaanalyser er blitt publisert i 2017 (9, 71, 72). Disse viser ingen reell forskjell i de «harde» endepunktene – *død, hjerteinfarkt og hjerneslag*, eller ved å bruke et sammensatt endepunkt bestående av *død, hjerteinfarkt og hjerneslag* ved ett, to, tre, fire og fem års oppfølging. Alle metaanalysene fant signifikant høyere insidens av ny revaskularisering i PCI-gruppen. Ved subgruppe-analyse med tanke på SYNTAX-skår var resultatene overensstemmende med tidligere metaanalyser som har vist en fordel for CABG-gruppen hos pasienter med høy SYNTAX-skår primært drevet av ny revaskularisering. I meta-analysen av Palmerini et al fant de en tendens til økt mortalitet i CABG-gruppen ved lav SYNTAX-skår, og økt mortalitet i PCI-gruppen ved høy-SYNTAX skår. I den samme meta-analysen fant de også en signifikant forskjell på sammensatt *død, hjerteinfarkt og hjerneslag* etter 30 dager mellom gruppene, der PCI-pasientene kom best ut. Ved tre års oppfølging hadde altså denne fordelene forsvunnet. Det er dog verdt å merke seg at i de randomiserte kontrollerte studiene er det relativt få pasienter med høy SYNTAX-skår i forhold til dem med lav-moderat skår. I metaanalysen gjennomført av Khan et al hadde 78% av pasientene lav eller moderat SYNTAX-skår.

I en leder til meta-analysen av Khan et al skriver Capodanno at resultatene fra NOBLE og EXCEL ikke har i noen særlig grad forandret praksisen, men at lengre oppfølging av studiepopulasjonen er nødvendig for spesielt å vurdere den langsiktige holdbarheten til PCI. Videre foreslår han en triagering av pasientene, der antall affiserte koronarkar, SYNTAX-skår og SYNTAX-2 skår vurderes for å avgjøre, sammen med pasientens ønsker, om pasienten er bedre tjent med CABG eller PCI (73). SYNTAX-2 skår inkorporerer både kliniske og anatomiske variabler; den originale SYNTAX-skåren er kun basert på anatomiske variabler.

På tross av de to nyeste randomiserte kontrollerte studiene med påfølgende nye meta-analyser har vi ikke et klart svar på om den gjennomsnittlige pasienten med hovedstammesykdom er

bedre tjent med CABG eller PCI. Den beste tilnærmingen synes å være en individuell vurdering av hver enkelt pasient med tanke på koronarpatologiens kompleksitet og omfang, pasientens komorbiditet, kliniske tilstand ved intervensjonstidspunktet og pasientens ønsker. Studiepopulasjonen i de randomiserte kontrollerte studiene har ofte karakteristika som gjør de mer beskyttet mot uønskede utfall enn den generelle pasientpopulasjonen for den gitte tilstanden. I denne oppgaven ønsker vi å se på resultatene ved «*real-world*» behandling av hovedstammesykdom, og hvordan disse resultatene stiller seg i forhold til blant annet resultatene i de randomiserte studiene. I vår studiepopulasjon er pasientene inkludert fortløpende, med få eksklusjonskriterier (se 4.2 *Inklusjons-/eksklusjonskriterier*), og på bakgrunn av dette kan vi i større grad anta at vår studiepopulasjon reflekterer den generelle hovedstammepopulasjonen.

3. Formål

Formålet med oppgaven er å sammenlikne behandlingsresultater ved PCI og CABG hos pasienter med sykdom i venstre koronararteries hovedstamme. Vi har gått gjennom journalførte data hos alle pasienter som ble behandlet med CABG eller PCI for hovedstammesykdom ved UNN i perioden 01.12.10 til 26.01.15. De inkluderte pasientene ble behandlet for hovedstammesykdom ved UNN i samme periode som den randomiserte NOBLE studien pågikk. Pasientmaterialet utgjør altså de pasientene som av ulike grunner ikke ble inkludert i den randomiserte studien og utgjør slik *NOBLE-registerdata-UNN*. Vi har karakterisert disse pasientene med demografiske data, prosedyredata og endepunkt tilsvarende NOBLE-studien.

4. Materiale og metode

4.1 Hvordan ble oppgaven gjennomført

Studien er en retrospektiv kohort studie med et prospektivt design. Studiepopulasjonen består av pasienter behandlet ved UNN for hovedstammesykdom i den perioden NOBLE studien pågikk. Ved UNN ble 53 pasienter inkludert i studien mellom 2010 og 2015. I samme periode ble over 400 pasienter behandlet utenfor studieprotokollen. Innsamling av data er utført ved gjennomgang av journaler i DIPS ved hjelp av et registerskjema utformet av veileder. De utfylte registerskjemaene med variabler og utfall har i ettertid blitt satt inn i et Excel-dokument (Microsoft Office 2016), anonymisert og eksportert til IBM SPSS Statistics 25. Vi

har gjennomgått 456 journaler fra pasienter som konsekutivt har fått påvist hovedstammesykdom i tidsrommet 2010 til 2015. Disse pasientene har vært hentet ut fra operasjonslister i DIPS, virksomhetsregister ved UNN, lokalt PCI-register, Norsk Register for Invasiv Kardiologi (NORIC) og tabell for NOBLE-registeret.

4.2 Inklusjons-/eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier:

- Pasienter som har fått påvist signifikant hovedstammesykdom ved angiografi i tidsrommet 01.12.10 til 26.01.15 og som ble behandlet med CABG eller PCI.

Eksklusjonskriterier:

- Pasienter som fikk påvist signifikant hovedstammesykdom, men ble behandlet konservativt (medikamentelt).
- Pasienter som fikk påvist hovedstammesykdom i forbindelse med preoperativ utredning av klaffesykdom og således gjennomgikk et hybrid-inngrep (både koronarcar og hjerteklaff ble intervenert mot)
- Pasienter som ble inkludert i NOBLE-studien

4.3 Registrerte endepunkter

- Død (ja/nei)
 - Bekreftet eller avkreftet hos alle inkluderte. Norsk Pasientregister (NPR) er koplet opp mot DIPS. Der dødsårsak er journalført er dette tatt med i registerskjemaet, men dette gjelder ikke alle pasientene.
- Tid fra intervensjon til død eller endt observasjonstid (i uker)
- Myokardinfarkt (ja/nei)
 - Den tredje universale definisjonen av myokardinfarkt (MI) er grunnlaget.
 - (a) Funn av stigning og/eller fall i kardiaale biomarkører (helst kardial troponin) med minst en verdi over 99 percentilen for den øvre referanseverdien og minst en av de følgende
 - (i) Symptomer på iskemi
 - (ii) Nye eller antatt nye ST-segment-T-bølge endringer eller nyoppstått venstre grenblokk

- (iii) Utvikling av patologiske Q bølger på EKG
 - (iv) Bildefremstilling av nytt tap av viabelt myokard eller nyoppstått regional bevegelsesforstyrrelse av ventrikkelveggen
 - (v) Identifisering av intrakoronar trombe ved angiografi eller obduksjon
- (b) PCI relatert MI er fra den universale definisjonen beskrevet som tilfeldig definert av økning av kardiale troponinverdier >5 ganger 99 percentilen for den øvre referanseverdien hos pasienter med normale baselineverdier, eller en stigning av kardiale troponiner på over 20% hvis baselineverdien er økt. I tillegg må ett av punktene i, ii, iii, iv, v ovenfor være innfridd.
- (c) CABG relatert MI er fra den universale definisjonen beskrevet som tilfeldig definert av økning av kardiale troponinverdier >10 ganger 99 percentilen for den øvre referanseverdien hos pasienter med normal baselineverdi. I tillegg må ett av punktene i, ii, iii, iv, v ovenfor være innfridd (40).
- Kandidaten har gått gjennom journalene og vurdert infarktkriteriene. Der journalførende lege har angitt myokardinfarkt som diagnose i løpet av oppfølgingstiden, men det er ukjent om kriteriene ovenfor var oppfylt, har vi registrert dette som et myokardinfarkt.
 - Tid fra intervensjon til myokardinfarkt (i uker)
 - Hjerneslag (ja/nei)
 - Iskemisk eller hemorragisk cerebrovaskulær hendelse bekreftet ved cerebral computertomografi (CT) eller magnetresonanstomografi (MR).
 - Tid fra intervensjon til hjerneslag (i uker)
 - Gjentatt (ny) revaskularisering (ja/nei)
 - Enhver ny PCI eller CABG operasjon utført i løpet av oppfølgingstiden. Ny revaskularisering ble definert som enhver ny PCI eller CABG operasjon utført i etterkant av revaskularisering av den tilgrunnliggende hovedstammesykdom.
 - Tid fra intervensjon til ny revaskularisering (i uker)
 - Et sammensatt endepunkt av død, myokardinfarkt, hjerneslag og ny revaskularisering, hvor hendelsen som inntraff først ble kodet. (ja/nei)
 - Tid fra intervensjon til oppnådd et av endepunktene i sammensatt endepunkt. (i uker)

Hvis samme endepunkt har inntruffet flere ganger, for eksempel flere nye (gjentatte) revaskulariseringer eller hjerteinfarkt, er endepunktet registrert oppnådd etter første hendelse og registreres ikke på nytt. Alle registrerte endepunkt har blitt hentet ut i fra pasientens elektroniske journal i DIPS. Datainnsamlingen ble for alle praktiske formål avsluttet 01.09.2017, dermed er dette satt som sluttdato med tanke på observasjonstid.

4.4 Oversikt over variabler

Se «tabell 8.1» under «8. Vedlegg/tabeller». Alle variablene har blitt hentet ut i fra pasientens elektroniske journal i DIPS.

- Kreatinin er vurdert ved å se på lab-ark funksjonen i DIPS, eller på annen måte journalført, tettest mulig opp mot intervensjonen
- Dato for behandling er vurdert fra operasjonsnotatet i DIPS.
- Koronarpatologi er vurdert fra angiografi-rapport.
- Hovedstammestenoze er vurdert ut i fra angiografi-rapport, hvis dette ikke står spesifisert er feltet etterlatt blank.
- Ejeksjonsfraksjon (EF) er hentet ut i fra ekkokardiografi notat der dette er tilgjengelig. Hos noen er der kun gjort ventrikulografi og der har en brukt denne verdien selv om det kan være en diskrepans mellom EF målt ved ventrikulografi og ekkokardiografi. Der EF er beskrevet som «vel bevart» eller andre uttrykk som indikerer normal venstre ventrikkelfunksjon uten at et spesifikt prosenttall er journalført er EF satt som 50%.
- Diabetes: Informasjon hentet ut i fra journalnotater, for eksempel under «tidligere sykdommer», og HbA1c i lab-ark hvis tilgjengelig.
- Hypertensjon: vurdert fra journalnotater, for eksempel under «tidligere sykdommer», og eventuelt ved oppført bruk av antihypertensiva uten annen beskrevet årsak.
- Røyk: Informasjon hentet ut i fra journalnotater.
- Nyresvikt er vurdert ved kreatinin-verdi og journalnotater om eventuell nyreerstattende behandling. Vi har valgt å definere nyresvikt som enten kreatinin-verdi over 200 eller at pasienten får nyre-erstattende behandling.
- Lunge: Vurdert fra diagnose i journal. (Tidligere sykdommer ved innkomstjournal, diagnosekoder ved epikriser, resultater fra eventuelle spirometri-undersøkelser, resultat fra billeddiagnostikk og svar på eventuelle biopsier)

- Cancer: Vurdert fra journalnotater (verifisert diagnose i journal og eventuell informasjon om stadium, klinikk, hvilken behandling pasienten har gjennomgått, notater angående prognose)
- Perifer karsykdom: Vurdering ut i fra journalnotater (bekreftet diagnose ut i fra radiologisk undersøkelse og/eller ankel-arm indeks sammenfattet med klinikk)
- Cerebrovaskulær sykdom: Vurdert fra diagnose hjerneslag i journalnotater. (Baseres på radiologi-resultater, klinikk og konklusjon i journal)
- Tidligere PCI: Vurdert fra journalnotater.
- Tidligere CABG: Vurdert fra journalnotater.
- Koronarklinikk: NSTEMI eller STEMI vurdert veiledende etter den tredje universale definisjonen av myokardinfarkt (se «Myokardinfarkt» under 5.3 ovenfor). Ustabil angina pectoris er delvis vurdert ved hjelp av retningslinjer fra American Heart Association og ESC: Hos en pasient som for første gang presenterer med nylig eller pågående atypisk eller typisk koronarklinikk der hjerteinfarktmarkører er negativ og koronar angiografi som viser signifikant hovedstammesykdom. Hos en pasient med kjent stabil angina pectoris der symptom bildet raskt eller over kort tid forandrer seg vesentlig, samt ved iskemiuspekt klinikk i hvile eller ved minimal anstrengelse.
- Tidligere myokardinfarkt: Vurdert fra journalnotater (diagnose ut i fra blant annet tidligere sykdommer i innkomstjournal, tidligere koronarsuspekt klinikk med positive infarktmarkører der klinikk og biokjemi vurderes til å ha en sammenheng, tidligere utførte revaskulariseringsprosedyrer på bakgrunn av beskrevet hjerteinfarkt)
- Vurdert for NOBLE: Dette er primært vurdert fra om det står i ett eller flere journalnotat i forbindelse med den aktuelle intervensjonen at pasienten skal vurderes for NOBLE (dette kan for eksempel være notert i angiografi-rapporter, operasjonsnotat, frittstående journalnotat, epikriser)
- Vurdert som ikke-kirurgisk kandidat av hjerte-team: Dette er vurdert fra to kriterier – 1) Der det er notert i journalen at kirurgi er vurdert for risikabelt av hjerte team, dette gjelder som oftest pasienter med mye komorbiditet. 2) pasienter innlagt med et akutt koronarsyndrom og er hemodynamisk instabilitet (presjokk- eller kardiogent sjokk) der PCI gjøres på vital indikasjon. Denne variabelen har et element av skjønn i seg og er derfor også vurdert av veileder.

- Vurdert som ikke-PCI kandidat av hjerte-team: Dette er vurdert fra to kriterier – 1) Der PCI-operatør, med eller uten informasjon om dette er diskutert i hjerte-team, noterer i journal at koronarlesjonene ikke er tilgjengelige for PCI. 2) I tilfeller der CABG gjøres uten at det er notert nøyaktig i journalen på hvilket grunnlag valget av CABG er basert på har kandidaten (studenten) vurdert journalen og spesielt koronarpatologien som er beskrevet i angiografi-journalen ut i fra blant annet eksklusjonskriteriene for innrulling i NOBLE studie-protokollen (hovedstammestenoze og over tre signifikante tilleggs koronarlesjoner, eller komplekse tilleggs koronarlesjoner, som blant annet innebærer en lengde på over 25 millimeter eller kronisk totalokklusjon). Denne variabelen har også et element av skjønn i seg og er derfor også vurdert av veileder.
- Behandling: Vurdert fra journalnotater (operasjonsnotat og PCI/Angiografi-rapport).

4.5 Statistiske metoder

Kji-kvadrat og T-test for uavhengig utvalg er brukt for å sammenlikne basis karakteristika av henholdsvis kvalitative og numeriske data for CABG og PCI-gruppen. Kji-kvadrat test er brukt for å vurdere om det er en assosiasjon mellom registrert endepunkt og behandlingsmodalitet. Odds ratio er brukt for å kvantitere assosiasjonen. Kji-kvadrat test, T-test for uavhengig utvalg og Cox-regresjon ble brukt for å angi hvor mye de enkelte variablene påvirker endepunktene. Kaplan-Meier overlevelsesanalyser er brukt for å vurdere de to behandlingsgruppene. Cox-regresjon er brukt for å analysere hvilke variabler som uavhengig av hverandre påvirker endepunktene, og hvor mye de påvirker sjansen for at et endepunkt inntreffer. Dette er presentert med «hazard ratio» (HR eller relativ risiko). I oppbygning av modell for justerte analyser er det først gjort en screening-analyse, det vil si at alle variablene ble inkludert. Deretter ble signifikante og grensesignifikante parametere samt teoretisk viktige parametere (for eksempel kjente risikofaktorer for MACCE) inkludert i en prediktiv modell mens resten av variablene ble tatt ut. Deler av grunnlaget for hvordan modellen bør bygges opp er hentet fra en artikkel om multivariable analyser av Mitchell Katz (74). For subgruppeanalyser er det brukt Cox-regresjon. Alle analysene er gjort i SPSS med et signifikansnivå $p < 0.05$.

4.6 Godkjenninger

Veileder har sendt REK-søknad som er godkjent (REK nummer: 2010/2459 Koronar bypassoperasjon versus perkutan). Ved gjennomgang av hver elektronisk pasientjournal har kandidaten (studenten) angitt REK-nummer og i hvilken forbindelse det ønskes tilgang til pasientens journal.

5. Resultater

5.1. Ekskluderte pasienter

Totalt 456 journaler ble gjennomgått, 53 av disse ble ekskludert på bakgrunn av eksklusjonskriteriene. 403 pasienter inngår i analysen (Noble-registerpasienter-UNN).

5.2. Data fra utredning

Totalt ble altså 403 pasienter definert som NOBLE-registerpasienter-UNN mellom 01.12.10 og 26.01.15. 209 av disse ble behandlet med CABG og 194 av pasientene ble behandlet med PCI. Gjennomsnittlig observasjonstid var hhv 235, og 150 uker for CABG- og PCI-gruppen. Oppfølgingsperioden startet ved intervensjon og ble avsluttet den 01.09.17, eventuelt ved pasientens død. Totalt ble 53 av de 456 innlagte pasientene inkludert i NOBLE studien, 28 av disse ble randomisert til CABG, mens 25 til PCI. I samme tidsrom ble 36 av registerpasientene journalført som vurdert for NOBLE, der 15 i CABG gruppen og 21 i PCI gruppen ble vurdert som kandidat for begge intervensjonene. Pasientpreferanse var en viktig årsak til manglende innrulling hos de som ble vurdert som kandidat for studien.

Av tabell 8.2 ser en at PCI-pasientene jevnt over har en høyere risikoprofil. Det var langt flere i PCI gruppen som hadde etablert, og muligens mer omfattende kardiovaskulær sykdom, med tanke på at det var signifikant flere som hadde tidligere hatt hjerteinfarkt og hjerneslag i PCI-gruppen. Det var en prosentdifferanse på 18.5% for tidligere hjerteinfarkt hos PCI-pasientene kontra CABG-pasientene, og det var 8.9% flere som hadde hatt hjerneslag. Tidligere revaskularisering var også vanligere hos PCI-gruppen, med en prosentdifferanse på 16.8% for tidligere PCI-prosedyre, og en prosentdifferanse på 28.4% for tidligere CABG-behandling. Det var også signifikant flere som hadde perifer karsykdom.

Ejeksjonsfraksjonen var gjennomsnittlig 8% høyere i CABG-gruppen (EF på 53% CABG, PCI 45%)

Kreatininverdien var også jevnt over høyere i PCI-gruppen, men det var ikke signifikant flere i PCI-gruppen med alvorlig nyresvikt (kreatinin >200 eller nyreerstattende behandling).

En ser også av tabell 8.2 at CABG-gruppen hadde generelt mer omfattende koronarpatologi, der en stor andel av pasientene hadde to- eller trekarssykdom. I PCI-gruppen var det overvekt av to- og trekarssykdom, men over ¼ av pasientene hadde isolert hovedstammesykdom eller hovedstamme pluss ettkarssykdom. I CABG gruppen var denne andelen under 15%. Med tanke på hvor stenosen (eller okklusjonen) satt i hovedstammen var det ikke signifikant forskjell mellom gruppene, men det er en tendens til at PCI-gruppen hadde en større andel av plakkene/trombene ostialt eller i skaftet sammenliknet med mot delingen.

5.3. Analyse av endepunkter med Kji-kvadrat analyse

Resultatet av Kji-kvadrat analyser for endepunkt er vist i tabell 8.3. PCI-pasientene hadde dårligere utkomme for de fleste studerte endepunkt. Totalt fikk 52.6% av PCI-gruppen et eller flere endepunkt i løpet av observasjonstiden, med død som det mest prevalente. Til sammenlikning fikk under 1/5 av CABG-gruppen registrert et endepunkt i løpet av observasjonstiden, også i denne gruppen var mortalitet det hyppigste registrerte endepunktet. Til sammen var det 128 endepunkt i PCI-gruppen (differansen mellom dette tallet og MACCE skyldes at noen pasienter fikk flere endepunkt). For CABG var det til sammen 43 endepunkt, også med færre pasienter som fikk flere endepunkt. Multiple revaskulariseringsprosedyrer dominerte i PCI-gruppen (ikke ført inn i tabell 8.3).

Mortalitet ble registrert hos 74 pasienter i PCI-gruppen i løpet av observasjonstiden. Dette tilsvarer 38% av hele gruppen. Ni prosent av CABG-pasientene døde. Dette gir en odds ratio (OR) på 6.2. Rundt 10% av PCI-gruppen fikk registrert et hjerteinfarkt i løpet av observasjonstiden, mens dette gjaldt 1% av CABG-gruppen (OR 11.2). Gjentatt revaskularisering, som regel da med PCI, ble utført hos 14% i PCI-gruppen, og 5% i CABG gruppen. Det var elleve tilfeller av hjerneslag i CABG-gruppen og syv i PCI-gruppen (5% og 3% av populasjonen.)

5.4. Resultat av Kaplan-Meier analyse

Se seksjon 8.4 for Kaplan-Meier analyser av endepunkt. Ikke-justerte overlevelsesanalyser viser at for endepunktet død var det å bli PCI-behandlet for hovedstammesykdom signifikant assosiert med 5.7 ganger økt risiko for å *dø* i løpet av observasjonstiden (HR 5.74, KI [3.44 – 9.56], $p < 0.000$). PCI-behandling i forhold til CABG ved hovedstammesykdom var også signifikant assosiert med 14.2 ganger økt risiko for å få et *hjerteinfarkt* i løpet av observasjonstiden (HR 14.17, KI [3.26 – 61.73], $p < 0.000$). For endepunktet *hjerneslag* var det i ikke-justerte overlevelsesanalyser ikke signifikant forskjell på insidensen av hjerneslag hos de som ble PCI-behandlet i forhold til de som ble CABG behandlet (HR 0.95, KI [0.36-2.5], $p = 0.92$). PCI-behandling sammenlignet med CABG ved hovedstammesykdom var signifikant assosiert med 4.2 ganger økt risiko for å få ny revaskularisering i løpet av observasjonstiden (HR 4.2, KI [2.06-8.56], $p < 0.000$). PCI-behandling var signifikant assosiert med en fire ganger høyere risiko for å oppnå et av de ovenfor nevnte endepunktene i løpet av observasjonstiden (HR 4.06, KI [2.79-5.88], $p < 0.000$)

5.5. Resultat av Cox-regresjon

5.5.1 Cox-regresjon for endepunktet død

Cox-regresjonsanalyse for endepunktet *død* viser at justert for en rekke variabler (se tabell 8.5.1) var det å bli PCI-behandlet i forhold til CABG-behandling ved hovedstammesykdom signifikant assosiert med mortalitet i løpet av observasjonsperioden, med en HR på 3.1 (KI [1.1-8.8]) og en P-verdi på 0.03. Andre variabler som signifikant predikerer mortalitet i løpet av observasjonsperioden er å være «*ikke kandidat til kirurgi*» (HR 2.5, KI [1.3-4.85]), det å ha hatt et tidligere *hjerteinfarkt* (HR 1.9, KI [1.16-3.2]), *lungesykdom* (HR 1.85, KI [1.1-3.0]), *kjent cancer* (HR 2.18, KI [1.1-4.3]) og *perifer karsykdom* (HR 1.8, KI [1.1-3.0]). Tidligere PCI var statistisk signifikant funnet å være beskyttende med tanke på mortalitet i løpet av oppfølgingstiden (HR 0.5, KI [0.29-0.96]). Det var også en grensesignifikant assosiasjon mellom høy *kreatinin* og mortalitet i løpet av observasjonstiden - For hver stigning i mmol/L kreatinin økte HR med 1.004 (KI [1.00-1.008]). Ingen av de «tradisjonelle» risikofaktorene for hjerte-karsykdom – røyk, hypertensjon og diabetes var signifikant assosiert mortalitet i løpet av observasjonstiden. Akutt koronarsyndrom som presentasjon for intervensjonen var ikke signifikant assosiert med økt mortalitet i observasjonsperioden.

5.5.2 Cox-regresjon for endepunktet hjerteinfarkt

Cox-regresjonsanalyse for endepunktet *hjerteinfarkt* viser at justert for en rekke variabler (se tabell 8.5.2) er det å bli PCI-behandlet i forhold til CABG-behandlet ved hovedstammesykdom ikke signifikant assosiert med hjerteinfarkt i løpet av observasjonstiden. Analysen gav dog en grensesignifikant ($p=0.075$) risiko ved PCI for hovedstammesykdom, med en HR på 4.6 (KI [0.85-25.5]). I justerte analyser fant vi at det å ha flerkarssykdom (to- eller trekarssykdom), i tillegg til hovedstammesykdom, ser ut til og være «beskyttende» mot å få et hjerteinfarkt i løpet av observasjonstiden sammenliknet med hvis du kun har hovedstammesykdom på intervensjonstidspunkt (henholdsvis HR 0.15 for to-karssykdom og HR 0.13 for trekarssykdom). Andre grensesignifikante variabler, tidligere CABG var svakt assosiert med hjerteinfarkt i løpet av observasjonstiden (HR 4.2 (KI [0.95-19.1]), $p=0.059$), og «ikke-kirurgisk kandidat» var også svakt assosiert med hjerteinfarkt i løpet av observasjonstiden (HR 3.2 (KI [0.92-11.21]), $p=0.067$).

5.5.3 Cox-regresjon for endepunktet hjerneslag

Cox-regresjonsanalyse for endepunktet *hjerneslag* viser at justert for flere variabler (se tabell 8.5.3) er det å bli PCI-behandlet i forhold til CABG ved hovedstammesykdom ikke signifikant assosiert med hjerneslag i løpet av observasjonstiden. *Diabetes eller hypertensjon* ved intervensjonstidspunktet var signifikant assosiert med henholdsvis økt risiko (HR 3.3 (KI [1.1-10.2]) for diabetes, $p=0.03$) og redusert risiko (HR 0.23 (KI [0.07-0.73]) for hypertensjon, $p=0.01$) for å få et hjerneslag i løpet av observasjonstiden. Perifer karsykdom var den variabelen som var mest korrelert til å få et hjerneslag i løpet av observasjonstiden (HR 4.1 (KI [1.37-12.42]), $p=0.012$). Tidligere PCI gav signifikant økt risiko for hjerneslag i løpet av observasjonstiden (HR 3.1 (KI [1.01-9.76]), $p=0.048$). Tidligere CABG var signifikant assosiert med redusert forekomst av hjerneslag i oppfølgingsperioden (HR 0.092 (KI [0.009-0.99]), $p=0.049$)

5.5.4 Cox-regresjon for endepunktet gjentatt (ny) revaskularisering

Cox-regresjonsanalyse for endepunktet *gjentatt (ny) revaskularisering* viser at justert for en rekke variabler (se tabell 8.5.4) er det å bli PCI-behandlet i forhold til CABG ved hovedstammesykdom signifikant assosiert med gjentatt eller ny revaskularisering i løpet av observasjonsperioden, (HR på 3.1 (KI [1.39-6.93]), P-verdi 0.006). Det var kun én annen

variabel som fantes signifikant assosiert med gjentatt (ny) revaskularisering i denne justerte analysen, nemlig tidligere PCI (dvs PCI før den aktuelle hovedstammebehandlingen, HR 2.75 (KI [1.35-5.63]), $p=0.005$). En grensesignifikant assosiasjon var at per enhet økning i ejectionsfraksjon er det en liten nedgang i risikoen for ny revaskularisering (HR 0.94 (KI [0.95-1.004]), $p=0.094$)

5.5.5 Cox-regresjon for det kombinerte endepunktet (MACCE)

Cox-regresjonsanalyse for det kombinerte endepunktet viste at justert for en rekke variabler (se tabell 8.5.5) er det å bli PCI-behandlet i forhold til CABG ved hovedstammesykdom signifikant assosiert med oppnåelse av et eller flere av endepunktene *død, myokardinfarkt, hjerneslag og gjentatt revaskularisering* i løpet av observasjonsperioden, med en HR på 2.44 (KI [1.43-4.16]) og en P-verdi på 0.001. To andre variabler viste også i denne justerte analysen og signifikant øke risiko for et eller flere endepunkt i løpet av observasjonstiden; *perifer karsykdom* (HR 1.85 (KI [1.23-2.77]), $p=0.003$) og *lungesykdom* (HR 1.74 (KI [1.16-2.62]), $p=0.007$).

5.6. Subgruppeanalyser

Se tabell 8.7 for resultatene fra subgruppeanalysene. For subgruppeanalyse ble det kun brukt det kombinerte endepunktet. Dette fordi antallet i subgruppene var lavt. I vår pasientpopulasjon, med små grupper, ble ikke PCI funnet mer beskyttende mot det kombinerte endepunktet i noen av subgruppene.

I noen av subgruppene var oppnåelse av det kombinerte endepunktet særlig høy, da så vi ofte at det for begge intervensjonene var en økt sjans for å oppnå det kombinerte endepunktet. For de med EF <50% der hendelsesraten i PCI-gruppen var 63.3%, og i CABG-gruppen 24.4%. For de med EF >50% var hendelsesraten 43.3% i PCI-gruppen, altså en risikodifferanse på 20%, og for CABG-gruppen 17.7% med en risikodifferanse på rundt 7%. Det var ingen markant økt forskjell i hazard ratio, med HR 3.4 for de med EF >50% og HR 4.0 for de med EF <50%, med hensyn til om de ble behandlet med CABG eller PCI. For de med kreatininverdi på >100 mmol/L var det en hendelsesrate på 61.9% i PCI-gruppen, mot 46.7% for de med kreatininverdi på <100 mmol/L, en differanse på rundt 15%. For CABG-gruppen var det en hendelsesrate på 25.7% for de med kreatininverdi på >100 mmol/L, mot

17.8%, som gir en differanse på cirka 8%. Her var heller ikke hazard ratio nevneverdig høyere i noen av gruppene med hensyn til om de ble CABG- eller PCI-behandlet.

I subgruppene der behandling med PCI og ikke CABG medførte en særlig høyere HR var hos de som ikke røyket (HR 4.5 versus 3.6 for de som røyket), de som ikke hadde diabetes mellitus (HR 4.5 vs. 2.6 for de som hadde diabetes mellitus), og de som ikke hadde fått tidligere PCI (HR 4.7 vs. 2.2 for de som hadde fått tidligere PCI). I disse subgruppene så vi at pasienten var betydelig bedre tjent med CABG og ikke PCI, enn om de henholdsvis hadde røyket, hadde diabetes mellitus eller hadde blitt tidligere PCI-behandlet.

Akutt koronart syndrom eller stabil koronarsykdom i forkant av intervensjonen hadde ikke mye innflytelse for hvor godt behandlingen fungerte (HR på 3.7 for AKS vs. HR 4.1 for stabil koronarsykdom). Det var ikke signifikant forskjell på om du oppnådde det kombinerte endepunktet med tanke på om du innkom med AKS eller stabil koronarsykdom innenfor de to behandlingene (ikke oppgitt i tabell).

5.7 Karakteristika og resultater fra vår registerstudie sammenliknet med NOBLE-studien

Et tilleggs mål med denne studien var å sammenlikne våre resultater med resultatene fra den randomiserte delen av NOBLE-studien (68). Analysen avdekket store forskjeller i pasientkarakteristika i registerpopulasjon sammenliknet med pasientene som ble randomisert. I registerpopulasjon hadde 71% akutte koronare syndrom i PCI-gruppen og 51% i CABG-gruppen. Til sammenlikning var status i forkant av intervensjon stabil angina pectoris i over 80% av tilfellene i begge behandlingsgrupper i den randomiserte NOBLE-populasjonen. I vår populasjon hadde færre pasienter hypertensjon (rundt 50% i begge grupper, sammenliknet med 65% i begge gruppene i NOBLE-populasjonen). Det var flere i vår PCI-gruppe med diabetes mellitus sammenliknet med PCI-gruppen i NOBLE (27% vs 15%). Prevalensen av røyking var også en del høyere i vår populasjon (35% vs 20%). Med tanke på tidligere revaskularisering var det i vår PCI-gruppe langt flere som hadde fått CABG eller PCI tidligere sammenliknet med PCI-gruppen i NOBLE (1% vs. 29% tidligere CABG, 20% vs. 33% tidligere PCI). Gjennomsnittlig ejsjonsfraksjon i NOBLE-populasjonen var 60%, i vår populasjon hadde CABG-gruppen i gjennomsnitt 53% og PCI-gruppen 45%. Med tanke på koronarpatologien hadde den store majoriteten i PCI-gruppen i NOBLE-populasjonen isolert hovedstammesykdom eller ett-karsykdom, i vår PCI-populasjon hadde

over 70% to- eller tre-karsykdom. Andelen med to- og tre-karsykdom var enda større i vår CABG-populasjon.

Viktige sosiodemografiske variabler fra en parallellanalyse av hovedstammebehandlingen ved UNN gjort tilgjengelig av Jan Mannsverk viser at gjennomsnittlig alder i PCI-gruppen var 73.6 år og i CABG-gruppen 68.1 år. I NOBLE-studien var gjennomsnittsalder i begge gruppene 66.2 år. For variablene kjønn og BMI var det kun små forskjeller mellom vår populasjon og NOBLE-studien.

Ved Kaplan-Meier analyser av fem-års estimat for det kombinerte endepunktet fant de 29% i PCI-gruppen, og 19% i CABG gruppen. Våre resultater viste henholdsvis 52% og 19% med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 235 uker (cirka fire og et halvt år) i CABG-gruppen og 150 uker (cirka tre år) i PCI-gruppen (forskjell i oppfølgingstid for gruppene skyldes i stor grad den økte mortaliteten i PCI-gruppen).

Mortalitet var i NOBLE 12% i PCI-gruppen og 9% i CABG-gruppen sammenliknet med henholdsvis 38% og 9% i vår populasjon. Med tanke på de andre endepunktene – *hjerteinfarkt, hjerneslag og gjentatt revaskularisering* var det små forskjeller mellom våre og NOBLE-studiens resultater. SYNTAX-skår er gjort opp for 275 av pasientene i vår populasjon i en parallellanalyse av PCI-operatørene ved UNN, gjort tilgjengelig av Jan Mannsverk. Gjennomsnittlig SYNTAX-skår i vår populasjon var henholdsvis 26.3 i PCI-gruppen og 29.5 i CABG gruppen – sammenliknet med cirka 22.5 i begge gruppene i den randomiserte NOBLE-populasjonen. Ved beregnet mortalitet ut i fra SYNTAX-skår finner vi i vår populasjon at ved lav (<23) skår var mortalitet hhv 31% og 10% i PCI- og CABG gruppen. Mens for moderat (23-32) og høy (≥ 33) skår var den henholdsvis 50% og 10%, og 55% og 14%. I NOBLE-studien var det noe overraskende signifikant forskjell i mortalitet kun hos de med lav SYNTAX-skår, og da i form av at CABG var beskyttende.

6. Diskusjon

6.1 Hva fant vi

I denne oppgaven har vi sett på resultater av CABG- og PCI-behandling for koronar venstre hovedstammesykdom hos pasienter ved UNN. Overlevelses analyser, som ikke tok hensyn til pasientens totale sykdomsbilde og risikoprofil (ikke-justerte overlevelsesanalyser), viser at de totale resultatene var bedre ved CABG enn PCI. Analyser basert på korreksjon for

risikofaktorer (justerte analyser) indikerte også at CABG hadde bedre resultater enn PCI med tanke på overlevelse, behovet for gjentatt (ny) revaskularisering og for det kombinerte endepunktet som inkluderte død, hjerteinfarkt, hjerneslag og ny revaskularisering. De justerte analysene viste imidlertid mindre forskjell i resultater mellom de to behandlingsformene, og den totale gjennomgangen avdekket at PCI-populasjonen som helhet var sykere enn CABG-populasjonen i utgangspunktet.

Det hyppigste registrerte endepunktet var død, og totalt døde 23% av pasientene i løpet av oppfølgingstiden på totalt 7 år. Over 1/3 av pasientene ble behandlet med PCI døde, mens for CABG døde under 10%. I ikke-justerte analyser fant vi en 5.7 ganger økt risiko for å dø i løpet av observasjonstiden hvis behandlingsvalget var PCI. Denne forskjellen var 3.1 ganger etter at analysene korrigerer for registrerte risikofaktorer. I en parallellanalyse gjort av PCI-operatørene ved UNN gjort tilgjengelig av Jan Mannsverk var det i materialet registrert en kjent definert dødsårsak hos 73 pasienter. Årsaken var kardial hos 33 av pasientene og ikke-kardial hos 40 av pasientene. Hos resten av pasientene var dødsårsaken ukjent.

Behandlingsvalget PCI vs CABG baserer seg på terapitradisjon og klinisk antatt nytte/risiko ved de to invasive behandlingsformene. Stenose i hovedstammen har tradisjonelt vært en indikasjon for kirurgisk behandling, men som angitt i innledningen, har vi nå økende dokumentasjon på at PCI kan gjøres relativt trygt også ved denne kritiske varianten av koronarpatologi. Konsekvensene av en akutt stentokklusjon i denne lokalisasjonen er imidlertid ofte fatal. Et viktig moment er derfor om våre tall kan indikere en slik dødsårsak hos PCI-pasientene. En konservativ vurdering av resultatene er at våre tall ikke utelukker en slik hendelse for våre pasienter. Dette støttes også av det faktum at PCI-behandlede pasientene som tidligere var behandlet med CABG, og således sannsynligvis hadde en beskyttet hovedstamme via arteriegraftet venstre arteria mammaria, hadde en mortalitet som var betydelig lavere enn hos pasientene uten tidligere CABG-behandling (21.4% versus 44.9%, p-verdi= 0.002 ved Kji-kvadrat test).

En viktig årsak til den høye mortaliteten blant PCI-pasientene er at de var sykere i forkant av intervensjonen. Det var signifikant flere av de behandlet med PCI som innkom med akutte koronare syndrom/hjerteinfarkt og/eller hadde hatt tidligere hjerteinfarkt eller cerebrovaskulær sykdom. Dette er variabler som vi har vist at var signifikant assosiert med økt risiko for død i Cox-analyser av de ulike variablenes assosiasjon med de ulike endepunktene (HR 2.6 for AKS, HR 1.8 for tidligere hjerteinfarkt, HR 2.4 for

cerebrovaskulær sykdom. Se tabell 8.6). Det var signifikant flere i PCI-gruppen sammenliknet med CABG-gruppen som hadde etablert perifer karsykdom. Det å ha etablert perifer karsykdom i forkant av den studerte intervensjonen var signifikant assosiert med en 2.7 ganger større risiko for å dø i løpet av oppfølgingstiden. I den justerte analysen for mortalitet var det å være perifer karsyk fortsatt signifikant assosiert med en nesten dobbelt så stor sjans for å dø i løpet av oppfølgingstiden. PCI-pasientene hadde signifikant lavere gjennomsnittlig ejsksjonsfraksjon, som vi har funnet å ha en klar relasjon til reduserte leveutsikter. PCI-behandlede pasienter hadde også signifikant høyere kreatininverdier i forkant av intervensjonen; analysen viste at risiko for død økte relatert til stigende kreatininverdi.

De aller fleste som var akutt livstruende syk, dette gjelder blant annet de med kardiogent sjokk, ble PCI-behandlet. I tillegg ble pasienter vurdert til å ha for mye komorbiditet for å kunne tåle kirurgi som oftest PCI-behandlet (noen få ble behandlet kun medikamentelt). Disse pasientgruppene er en viktig årsak til at CABG-gruppen har 82% redusert risiko for død sammenliknet med PCI-gruppen i de ikke-justerte analysene. Vi har funnet at det å bli vurdert som «ikke-kirurgisk kandidat» er ved Cox-analyse den viktigste prediktoren for død i løpet av oppfølgingstiden med en 7.5 ganger økt risiko for å dø i forhold til det å være en kirurgisk kandidat.

Til tross for dette finner vi altså ved justerte analyser en signifikant økt sjans for å dø i løpet av oppfølgingstiden dersom behandlingen gjøres med PCI sammenliknet med CABG. I analysen av de randomiserte pasientene (68), nådde ikke PCI det predefinerte non-inferiority målet. Etter vår mening viser altså både tallene fra vår registergjennomgang og den tilhørende randomiserte studien, at forventet overlevelse er bedre for CABG enn PCI. Dette gjelder dersom behandlingsteamet finner at pasienten kan tolerere det kirurgiske traumet.

Det var bare 21 pasienter som fikk et hjerteinfarkt i løpet av observasjonstiden, men 90% av disse var i PCI-gruppen. I den ikke-justerte analysen var altså PCI behandling sammenliknet med CABG signifikant assosiert med en 14 ganger større sjans for å få et hjerteinfarkt i løpet av oppfølgingstiden. I den justerte analysen var denne forskjellen ikke signifikant. Dette indikerer at man hos pasienter som vurderes til ikke å være kirurgiske kandidater, «presser» PCI indikasjonen mot anatomisk vanskelige koronarforandringer for å kunne tilby pasienten invasiv behandling.

Et noe overraskende funn i den justerte analysen var at to- eller trekarssykdom hadde lavest forekomst av hjerteinfarkt. Dette virker ikke i samsvar med forventet patofysiologisk utvikling av avansert koronarsykdom og det som er sett i tidligere studier. Det er dog få registrerte infarkt og denne observasjonen kan derfor skyldes et lite robust datagrunnlag, noe et bredt konfidensintervall også viser. Vi antar derfor at dette kan være et tilfeldig funn. Det er dog interessant at de klassiske risikofaktorene for koronarsykdom som røyk, hypertensjon og diabetes, ikke var relatert til risiko for et nytt hjerteinfarkt ved allerede etablert koronarsykdom i denne studiepopulasjonen. Heller ikke tidligere gjennomgått hjerteinfarkt økte sannsynligheten for et nytt infarkt.

Vi registrerte få hjerneslag, med kun 18 registrerte tilfeller i løpet av oppfølgingstiden. I den justerte analysen fant vi at diabetes og perifer karsykdom var de sterkeste prediktorene for hjerneslag med henholdsvis 3.3 og 4.1 ganger økt risiko for hjerneslag i løpet av oppfølgingstiden. Dette er alle markører på avansert systemisk atherosklerose og en slik samvariasjon er derfor forventet. Et overraskende funn var at registrert diagnose «hypertensjon» var «beskyttende» mot og få et hjerneslag i løpet av oppfølgingstiden. En slik etablert diagnose kan dog markere at man har startet anti-hypertensiv behandling og dette kan gi en reell beskyttelse mot fremtidige hjerneslag.

Fra tidligere studier er det vanligste registrerte endepunktet for PCI-gruppen «gjentatt revaskularisering». I vår analyse fant vi at totalt 39 pasienter fikk ny revaskularisering, og av disse var rundt 70% fra PCI-gruppen. I både ikke-justerte og justerte analyser var det signifikant økt risiko for gjentatt eller ny revaskularisering etter PCI behandling, med henholdsvis 4.2 ganger økt risiko i en ikke-justert analyse, og 3.1 ganger økt risiko i en justert analyse. I den justerte analysen fant vi kun én annen variabel som var signifikant assosiert med økt risiko for gjentatt eller ny revaskularisering, nemlig tidligere PCI.

Totalt 142 av de 403 inkluderte i registeret, eller cirka 35%, hadde et eller flere endepunkt i løpet av oppfølgingstiden. Dette er et høyt tall og som statistisk prinsipp gir en høy forekomst av endepunkt større sikkerhet i analyser av sammenheng mellom intervensjon og behandlingsresultat.

6.2 Hvordan er våre resultater sammenliknet med tidligere resultater

Av de randomiserte kontrollerte studiene som har undersøkt resultater for CABG og PCI ved hovedstammesykdom er det NOBLE-studien som har vist størst fordel CABG. Sammenliknet med de randomiserte NOBLE-resultatene viser våre funn en ytterligere større gevinst ved CABG.

Årsaken til at våre registerstudier skiller seg fra NOBLE-studiens er multifaktoriell. Totalt sett er pasientene i registeret sykere med mer utbredt koronar hjertesykdom og mer komorbiditet. Resultatene indikerer dog at de to behandlingsformene ikke uten videre tillater at man presser den minst invasive behandlingsformen ut over vedtatte indikasjoner dersom koronaranatomien ikke er ideell. For slike pasienter er de to behandlingsformene ikke ekvivalente, og vi mener at CABG fremdeles er den foretrukne terapi ved venstre koronar hovedstammestenoze dersom pasienten vurderes til å kunne gjennomgå koronarkirurgi uten for stor risiko. Det er etablert en rekke risiko-kalkulatorer for koronarkirurgi, og disse bør benyttes for å objektivisere risikoen for CABG for den enkelte pasient.

I parallellanalysen gjort tilgjengelig av Jan Mannsverk er det gjort en justert analyse med tanke på mortalitet ved de to behandlingalternativene ved hjelp av en Propensity Score Matching (PSM). PSM er et analyseverktøy som skal justere for forskjellen i utgangskaraktistika mellom gruppene. Ved en slik analyse fant man fortsatt en 2.6 ganger høyere risiko for død for PCI-gruppen sammenliknet med CABG-gruppen. Dette funnet stemmer godt overens med det vi fant i våre justerte analyser.

Våre resultater skiller seg også fra resten av de randomiserte studiene som er gjennomført på emnet. Ingen av de randomiserte studiene har funnet en signifikant forskjell i mortalitet mellom gruppene, og ingen andre enn NOBLE-studien fant signifikant forskjell i MACCE mellom gruppene. Hvis en sammenlikner våre resultater med de randomiserte kontrollerte studiene nevnt i innledningen ser en også at hvor stor prosentandel som oppnådde det kombinerte endepunktet var betydelig høyere i vår studie i begge gruppene i forhold til de randomiserte studiene. Til felles med de andre randomiserte studiene var at vi fant signifikant økt gjentatt (ny) revaskularisering i PCI-gruppen.

Registerstudier er en kontroll på hvilke resultater som oppnås når resultater fra randomiserte studier og etablerte retningslinjer appliseres i klinisk hverdag. Randomiserte studier har ofte strikte inklusjonskriterier og gjennomføres ofte bare i en liten selektert del av den totale

pasientpopulasjonen. Utfordringen for de kliniske miljøene er derfor å bestemme hvordan slike resultater bør appliseres på en mindre selektert pasientpopulasjon. Resultatene fra vårt register indikerer at de balanserte resultatene fra publiserte randomiserte studier, og en del observasjonsstudier (meta analyser), må brukes med forsiktighet i den generelle hovedstamme populasjonen.

Av de bedre observasjonsstudiene som er gjort på emnet er det i flertallet av studiene ikke vist noen forskjell på mortalitet mellom gruppene (75-81). Enkeltstudier har vist en overlevelsesfordel ved CABG (77, 81), mens Qin et al viste overlevelsesfordel for PCI-gruppen (82). Det er forskjeller mellom vår populasjon og studiepopulasjonen i de fleste andre observasjonsstudier. Det var PCI-gruppen som var de eldste, de med mest komorbiditet og de som oftest var akutt livstruende syk ved intervensjonstidspunktet i vår populasjon. I de fleste observasjonsstudiene som vi har gått i gjennom er det lik alder mellom gruppene, eller en eldre populasjon i CABG-gruppen. Det som går igjen i studiene er like mye- eller mer komorbiditet i CABG-gruppen, manifestert som relativt lik- eller høyere EuroScore for CABG-gruppen. EuroScore er et analyseverktøy for å regne ut predikert operativ mortalitet hos pasienter som gjennomgår hjertekirurgi.

I vår studie fikk en høyere prosentandel av populasjonen registrert et endepunkt i løpet av observasjonstiden enn det som var tilfellet i de fleste andre observasjonsstudier. De fleste registrerte endepunktene inntraff i PCI-gruppen, og var primært drevet av økt mortalitet og gjentatt (ny revaskularisering). I de fleste andre observasjonsstudier er gjentatt (ny) revaskularisering det klart mest registrerte endepunktet.

6.3 Styrker og svakheter

Det er flere svakheter ved denne studien. I og med at det er en observasjonsstudie vil det alltid være et element av seleksjon som vi ikke klarer å plukke opp med de faktorene vi registrerer. Vi ikke har tatt med sosiodemografiske variabler som alder, kjønn og BMI i registreringen, og dette vil bidra til å redusere studiens styrke. Vi har heller ikke har tatt med kolesterolverdier, familiehistorie på koronarsykdom og medikamentbruk. Disse variablene kan ha innflytelse på resultatene. Variabler som ikke er tatt med og gjort rede for kan potensielt innvirke utilsiktet på resultatene («confounders»).

Det er en viss subjektivitet i flere av registreringene vi har gjort, spesielt vurderingen om pasienten ikke var kandidat for enten PCI- eller CABG. Dette var i en del tilfeller uklart fra

journalen og i disse tilfellene har kandidaten (studenten) gjort en fortolkning/vurdering ut i fra journalen (under «5. Materiale og metoder» er det beskrevet hvilke elementer/kriterier som har blitt brukt i vurderingen). Dette er en helt avgjørende faktor i hvordan disse pasientene er blitt behandlet og reflekterer nok den terapitradisjonen og hverdagsklinikken som gjøres ved UNN.

Det er andre elementer i registreringen som også bør fremkomme:

- I noen tilfeller er det kun gjort ventrikulografi som verktøy for å beregne EF. I de tilfeller der ekkokardiografi er gjort har vi brukt EF beregnet ut fra ad modum Simpson, men der kun ventrikulografi er brukt har vi brukt EF ut i fra denne. Det er en viss diskrepans mellom EF målt ved ventrikulografi og ekkokardiografi.
- I registrering av tidligere PCI- eller CABG har det ikke alltid fremkommet hva som var årsaken til revaskularisering, noe som kan ha ført til at en ikke har fått med seg et tidligere myokardinfarkt i registreringen.
- Med tanke på registrering av endepunkt har vi kun hatt tilgang til hva som har skjedd i ettertid på UNN eller Finnmarkssykehuset. Det betyr at eventuelle hjerteinfarkt eller hjerneslag som har blitt behandlet lokalt i Nordlandssykehusets (NLSH) nedslagsområde, eller at de har blitt revaskularisert lenger sør i landet, har nødvendigvis ikke blitt fanget opp i pasientjournalen DIPS. Det er kommunikasjon mellom Det Norske Dødsregisteret og DIPS noe som gjør at vi med stor sikkerhet kan estimere reell mortalitet.

Som i det meste av retrospektiv registrering er det muligheter for feil både i forkant (manglende journalføring, feil journalføring etc) og i etterkant (feil avlesning eller tolkning av journalnotat)

Det er også flere styrker ved denne studien. Vi har et relativt stort pasientgrunnlag med 403 inkluderte. Det faktum at pasientene er inkludert fortløpende, og at det er veldig få eksklusjonskriterier i vår studie, gjør at studiepopulasjon representerer store deler av hovedstammepopulasjonen, og ikke en subgruppe av den. Dette gjør at våre resultater i større grad kan være representativ for hele hovedstammepopulasjonen. Pasientene er operert/intervenert på samme sykehus, med liknende operative teknikker. Dette er også en styrke.

En styrke i registreringen har vært at veileder har vært med på å vurdere en del av tilfellene der det var uklart i journal om pasienten ikke var kirurgisk- eller ikke var PCI-kandidat.

En annen styrke i registreringen er at PCI-operatørene har gjort en parallellstudie av samme datamaterialet, men med egen registrering og analyse. I vår studie har vi registrert noen variabler som de ikke har tatt med, blant annet vurderingen om pasienten ikke er kirurgisk- eller PCI-kandidat, mens de har registrert variabler som vi ikke har tatt med som kjønn, alder og BMI. De fleste variablene er dog lik og der har vi i stor grad registrert nærliggende verdier for den gitte variabelen. Vi har i stor grad også regnet ut de samme ikke-justerte resultatene. Det at vi har gjort justerte analyser med signifikante funn og relativt smale konfidensintervaller av viktige endepunkter, som død, gjør også at resultatenes troverdighet styrkes.

7. Konklusjon

Formålet med denne studien var å sammenlikne behandlingsresultater ved CABG og PCI hos pasienter med hovedstammesykdom. Vi har i denne studien vist at for hovedstammepopulasjonen ved UNN i perioden 2010-2015 var resultatene ved CABG-behandling bedre enn ved PCI-behandling. Vi har funnet at det både er økt mortalitet, økt forekomst av hjerteinfarkt i oppfølgingsperioden og flere tilfeller med gjentatt revaskularisering hos de som ble behandlet med PCI.

Viktige årsaker til forskjellen i behandlingsresultatene hos de to gruppene var at PCI-gruppen var eldre, hadde mer komorbiditet i utgangspunktet og var de som oftest var akutt syke i forkant av intervensjon. Analyser viste at på tross av at vi justerte for en rekke variabler var CABG behandlingen signifikant assosiert med lavere mortalitet og behov for gjentatt revaskularisering. Det kombinerte endepunktet som inkluderte *død, hjerteinfarkt, hjerneslag og gjentatt revaskularisering* var også signifikant lavere i CABG gruppen i justerte analyser. Samlet viser våre resultater at for hovedstammepopulasjonen ved UNN kan hjerte-teamet ha vært for liberale i utvelgelsen av hvilke pasienter som er kandidater for PCI.

Vår analyse skiller seg fra resultatene publisert i de fleste tidligere studier på emnet. Vi har imidlertid inkludert de fleste pasienter med hovedstammestenoze og resultatene viser hva vi kan forvente ved revaskularisering av hovedstammestenozer ved UNN.

8. Vedlegg/Tabeller

8.1 Tabell for koding av variabler

Kreatinin	Kontinuerlig variabel
Dato for behandling	xx.xx.xxxx
Koronarpatologi	0=Hovedstamme (HS) alene, 1=HS+ett epikardielt kar (Cx, LAD eller høyre koronar), 2=HS+to epikardielle kar, 3=HS+tre epikardielle kar
Hovedstammestenoze	0=Ostium, 1=Midtstenose, 2=Delingsstenose, 3=Flere stenoser
Ejeksjonsfraksjon (EF) i prosent	Kontinuerlig variabel
Diabetes	0=nei, 1=ja
Hypertensjon	0=nei, 1=klinisk diagnose i journal
Røyk	0=nei eller >fem år siden seponering, 1=ja
Nyresvikt	0=nei, 1=ja (kreatinin over 200 eller nyreerstattende behandling)
Lunge	0=ingen kjent, 1=diagnose
Cancer	0=nei, 1=har cancerdiagnose
Perifer karsykdom	0=nei, 1=ja
Cerebrovaskulær sykdom	0=ingen, 1=tidligere cerebrovaskulær hendelse
Tidligere PCI	0=nei, 1=ja
Tidligere CABG	0=nei, 1=ja
Koronarklinikk	0=stabil iskemisk hjertesykdom, 1=AKS (UAP, NSTEMI eller STEMI)
Tidligere myokardinfarkt	0=ingen tidligere infarkt, 1=tidligere infarkt
Vurdert for NOBLE?	0=nei, 1=ja
Vurdert som ikke-kirurgisk kandidat av hjerteteam (Heart-team)?	0=nei, 1=ja
Vurdert som ikke PCI kandidat av hjerteteam (Heart-team)?	0=nei, 1=ja
Behandling	1=CABG, 2=PCI

8.2 Tabell for pasient data ved utredning

Parameter	CABG = 209	PCI = 194	P-verdi
Koronarpatologi (0/1/2/3)	0 = 3 (1.4%) 1 = 23 (11%) 2 = 74 (35.4%) 3 = 109 (52.2%)	0 = 14 (7.2%) 1 = 37 (19.1%) 2 = 45 (23.2%) 3 = 98 (50.5%)	0.001

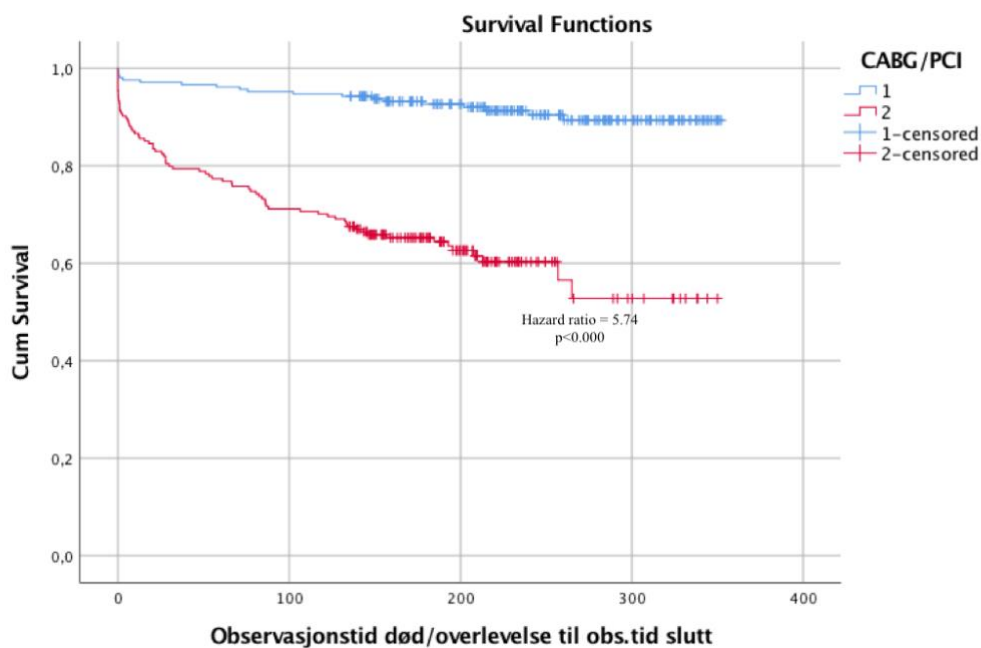
Kreatininverdi (mmol/L) gjennomsnittsverdi i de to gruppene	84 mmol/L	99 mmol/L	0.000
Ejeksjonsfraksjon (%) Gjennomsnittverdi i de to gruppene	53 %	45 %	0.000
Hovedstammestese (0/1/2/3)	0 = 23 (13.4%) 1 = 6 (3.5%) 2 = 127 (73.4%) 3 = 16 (9.3%)	0 = 33 (21.4%) 1 = 10 (6.5%) 2 = 95 (61.7%) 3 = 16 (10.4%)	0.30
Diabetes (ja/nei)	39 (18.6%)	52 (26.8%)	0.05
Hypertensjon (ja/nei)	114 (54.5%)	100 (51.5%)	0.55
Røyk (ja/nei)	76 (36.4%)	67 (34.5%)	0.70
Nyresvikt (kreatinin >200 eller nyreerstattende behandling)	7 (3.3%)	11 (5.7%)	0.25
Lunge (ja/nei)	34 (16.3%)	41 (21.1%)	0.210
Cancer (ja/nei)	13 (6.2%)	12 (6.2%)	0.99
Perifer karsykdom (ja/nei)	29 (13.9%)	49 (25.3%)	0.004
Tidligere cerebrovaskulær sykdom (ja/nei)	18 (8.6%)	34 (17.5 %)	0.008
Tidligere PCI (ja/nei)	35 (16.7%)	65 (33.5%)	0.000
Tidligere CABG (ja/nei)	1 (0.4%)	56 (28.8%)	0.000
Koronarklinikk (0/1)	107 (51.2%)	139 (71.6%)	0.000
Tidligere myokardinfarkt (ja/nei)	45 (21.5%)	77 (40%)	0.000
Vurdert for Noble (ja/nei)	15 (7.2%)	21 (10.8%)	0.58
Vurdert som ikke-kirurgiske kandidater av hjerte-team (ja/nei)	2 (1%)	79 (40.1%)	0.000
Vurdert som ikke-PCI kandidater av hjerte-team (ja/nei)	175 (84.1%)	10 (5.2%)	0.000

8.3 Kji-kvadrat analyse for endepunkter

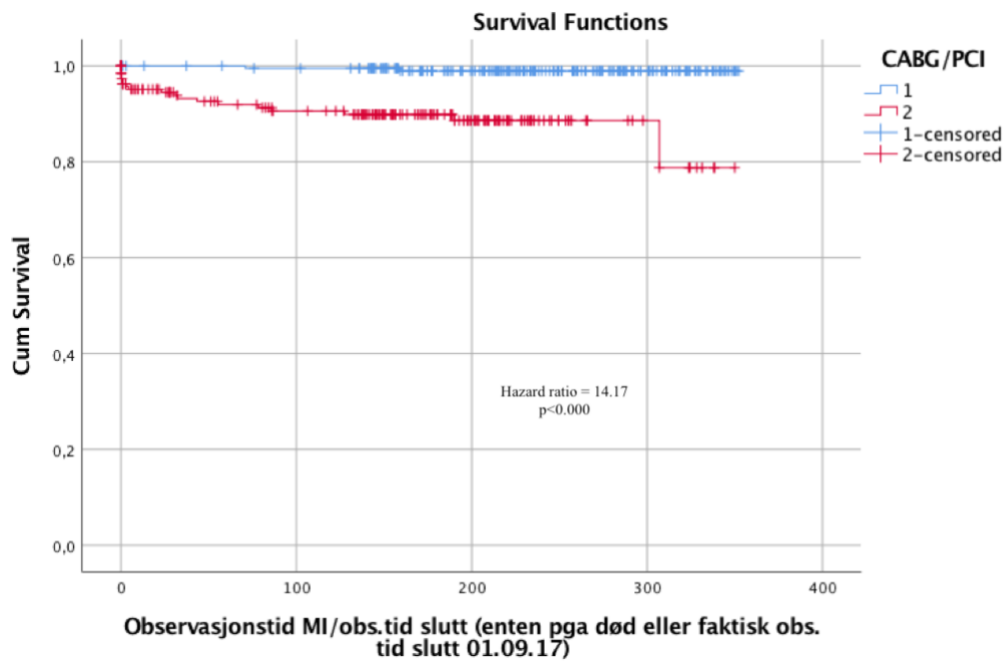
Endepunkt	CABG (=209)	PCI (=194)	Forskjell i hendelses-rater (%)	P-verdi	Odds ratio
Død	19 (9.1%)	74 (38.1%)	29.0%	<0.000	6.16
Hjerteinfarkt	2 (1%)	19 (9.8%)	8.8%	<0.000	11.2
Hjerneslag	11 (5.3%)	7 (3.6%)	1.7%	0.422	0.68
Gjentatt (ny) revaskularisering	11 (5.3%)	28 (14.4%)	9.1%	0.002	3.03
MACCE	40 (19.1%)	102 (52.6%)	33.5%	<0.000	4.68

8.4 Kaplan-Meier analyser for registrerte endepunkt

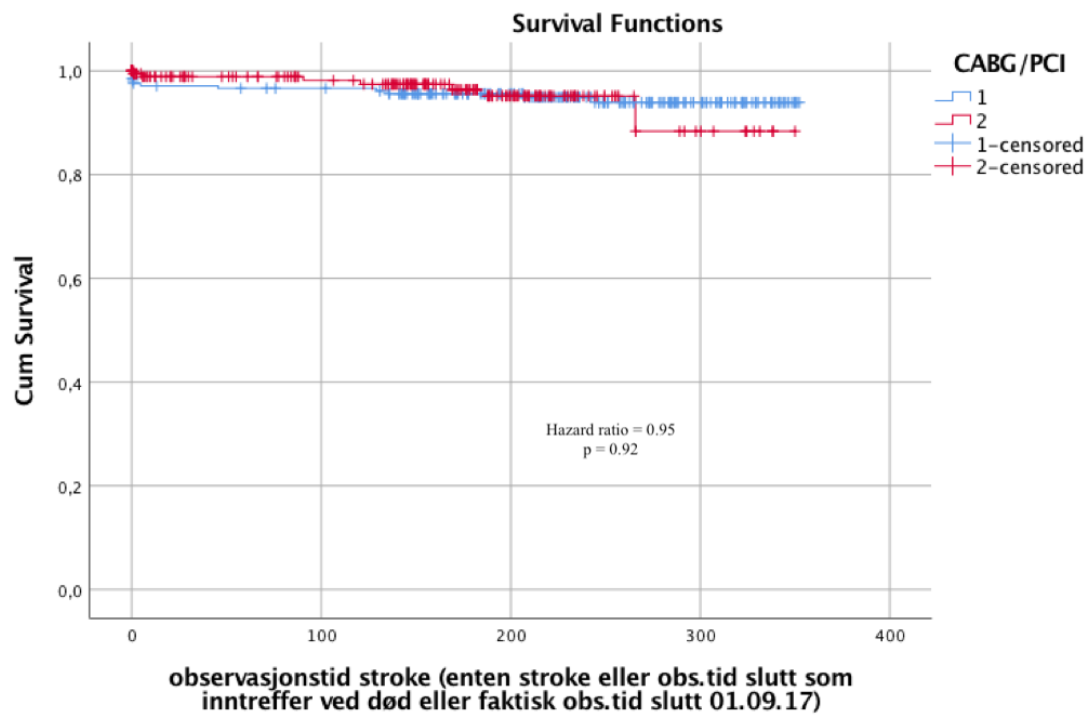
8.4.1 Kaplan-Meier analyser for endepunktet død



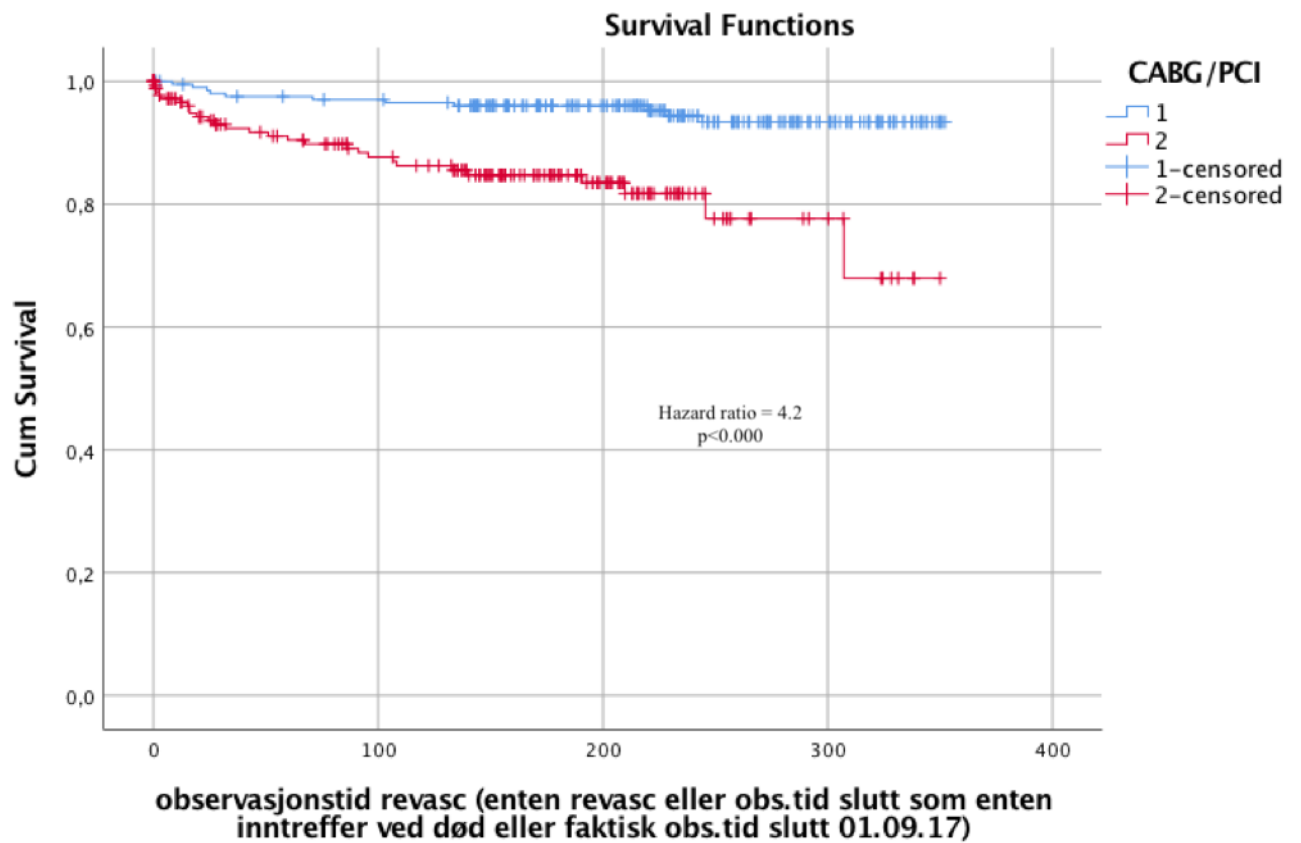
8.4.2 Kaplan-Meier analyser for endepunktet hjerteinfarkt



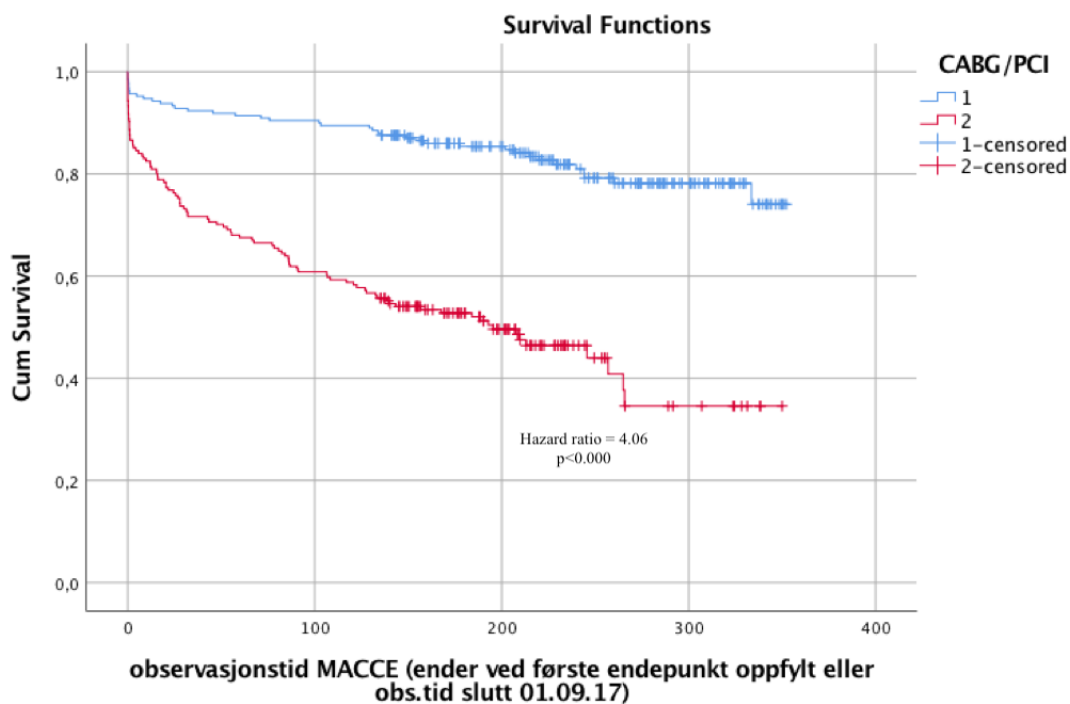
8.4.3 Kaplan-Meier analyser for endepunktet hjerneslag



8.4.4 Kaplan-Meier analyse for endepunktet gjentatt revaskularisering



8.4.5 Kaplan-Meier analyse for det kombinerte endepunktet (MACCE)



8.5 Tabeller for Cox-regresjon

8.5.1 Cox-regresjon for død

	Variables in the Equation						95,0% CI for Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
CABG/PCI	1,141	,529	4,652	1	,031	3,129	1,110	8,821
Vurdert som ikke-kirurgisk kandidat av hjerteteam?	,922	,337	7,480	1	,006	2,513	1,298	4,865
EF %	-,011	,009	1,238	1	,266	,990	,971	1,008
Kreatinin	,004	,002	3,599	1	,058	1,004	1,000	1,008
Koronarklinikk	,347	,273	1,611	1	,204	1,415	,828	2,418
Tidligere myokardinfarkt	,651	,256	6,460	1	,011	1,917	1,161	3,165
PCI	-,631	,304	4,304	1	,038	,532	,293	,966
CABG	-,295	,398	,548	1	,459	,745	,341	1,625
Lunge	,617	,250	6,115	1	,013	1,853	1,137	3,023
Cancer	,780	,350	4,962	1	,026	2,181	1,098	4,330
Perifer karsykdom	,611	,248	6,079	1	,014	1,843	1,134	2,996
Cerebrovaskulær sykdom	,386	,263	2,149	1	,143	1,471	,878	2,463
Diabetes	,135	,252	,287	1	,592	1,144	,699	1,874
Hypertensjon	-,232	,224	1,070	1	,301	,793	,511	1,230
Røyk	,019	,234	,007	1	,934	1,020	,645	1,612
Nyresvikt	,493	,474	1,079	1	,299	1,636	,646	4,144
Vurdert som ikke-PCI kandidat av hjerteteam?	,153	,512	,089	1	,765	1,165	,427	3,180

8.5.2 Cox-regresjon for hjerteinfarkt

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
CABG/PCI	1,543	,866	3,174	1	,075	4,677	,857	25,527
Vurdert som ikke-kirurgisk kandidat av hjerteteam?	1,167	,638	3,349	1	,067	3,212	,921	11,210
Koronarklinikk	,546	,579	,891	1	,345	1,726	,556	5,365
Tidligere myokardinfarkt	-,561	,637	,776	1	,378	,571	,164	1,988
EF %	,010	,023	,199	1	,656	1,010	,966	1,056
Kreatinin	-,002	,007	,058	1	,810	,998	,985	1,012
Koronarpatologi			7,599	3	,055			
Koronarpatologi(1)	-,402	,762	,278	1	,598	,669	,150	2,980
Koronarpatologi(2)	-1,852	,953	3,772	1	,052	,157	,024	1,017
Koronarpatologi(3)	-2,013	,931	4,679	1	,031	,134	,022	,828
Diabetes	-,213	,595	,128	1	,720	,808	,252	2,593
Hypertensjon	,131	,505	,068	1	,795	1,140	,424	3,069
Røyk	,044	,503	,008	1	,931	1,045	,390	2,801
Nyresvikt	,083	1,098	,006	1	,940	1,086	,126	9,349
Perifer karsykdom	,233	,578	,163	1	,687	1,262	,407	3,915
Cerebrovaskulær sykdom	-,483	,778	,385	1	,535	,617	,134	2,834
Cancer	-,281	1,114	,064	1	,801	,755	,085	6,697
Lunge	,947	,542	3,054	1	,081	2,577	,891	7,449
PCI	,580	,597	,942	1	,332	1,785	,554	5,756
CABG	1,448	,766	3,575	1	,059	4,254	,948	19,085

8.5.3 Cox-regresjon for hjerneslag

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
CABG/PCI	-,100	,562	,032	1	,858	,905	,301	2,721
Tidligere myokardinfarkt	,772	,607	1,618	1	,203	2,164	,659	7,113
Perifer karsykdom	1,416	,564	6,306	1	,012	4,120	1,365	12,442
Cerebrovaskulær sykdom	-1,256	1,064	1,394	1	,238	,285	,035	2,291
PCI	1,145	,579	3,912	1	,048	3,141	1,010	9,765
CABG	-2,387	1,213	3,876	1	,049	,092	,009	,989
Diabetes	1,207	,570	4,485	1	,034	3,343	1,094	10,213
Hypertensjon	-1,439	,577	6,215	1	,013	,237	,077	,735
Røyk	,860	,512	2,826	1	,093	2,364	,867	6,446

8.5.4 Cox-regresjon for gjentatt (ny) revaskularisering

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
CABG/PCI	1,132	,410	7,634	1	,006	3,102	1,390	6,926
Koronarklinikk	-,537	,341	2,482	1	,115	,585	,300	1,140
Tidligere myokardinfarkt	-,229	,404	,320	1	,571	,796	,361	1,756
Perifer karsykdom	,452	,384	1,385	1	,239	1,571	,740	3,336
Cerebrovaskulær sykdom	-,009	,493	,000	1	,986	,992	,377	2,606
PCI	1,013	,365	7,716	1	,005	2,754	1,347	5,627
CABG	,007	,529	,000	1	,990	1,007	,357	2,838
Diabetes	,307	,361	,724	1	,395	1,360	,670	2,761
Hypertensjon	,009	,333	,001	1	,980	1,009	,525	1,936
Røyk	,168	,330	,260	1	,610	1,183	,620	2,260
EF %	-,023	,014	2,799	1	,094	,977	,951	1,004
Kreatinin	-,005	,005	,830	1	,362	,995	,984	1,006
Koronarpatologi			1,457	3	,692			
Koronarpatologi(1)	-,266	,639	,174	1	,677	,766	,219	2,680
Koronarpatologi(2)	-,524	,668	,616	1	,433	,592	,160	2,192
Koronarpatologi(3)	-,732	,680	1,158	1	,282	,481	,127	1,824

8.5.5 Cox-regresjon for det kombinerte endepunktet

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
CABG/PCI	,891	,273	10,658	1	,001	2,437	1,428	4,161
Vurdert som ikke-kirurgisk kandidat av hjerteteam?	,441	,267	2,726	1	,099	1,554	,921	2,621
Koronarklinikk	,163	,204	,637	1	,425	1,177	,789	1,757
Tidligere myokardinfarkt	,297	,214	1,938	1	,164	1,346	,886	2,046
PCI	,149	,219	,463	1	,496	1,161	,755	1,784
CABG	-,299	,336	,790	1	,374	,742	,384	1,433
Lunge	,557	,207	7,200	1	,007	1,745	1,162	2,621
Cancer	,380	,323	1,382	1	,240	1,462	,776	2,755
Perifer karsykdom	,614	,208	8,755	1	,003	1,848	1,230	2,775
Cerebrovaskulær sykdom	,250	,228	1,206	1	,272	1,285	,822	2,008
Diabetes	,294	,202	2,108	1	,147	1,342	,902	1,995
Hypertensjon	-,159	,191	,694	1	,405	,853	,586	1,240
Røyk	,141	,189	,561	1	,454	1,152	,796	1,668
EF %	-,008	,008	1,172	1	,279	,992	,977	1,007
Kreatinin	,002	,002	1,159	1	,282	1,002	,998	1,006
Koronarpatologi			3,343	3	,342			
Koronarpatologi(1)	-,554	,416	1,769	1	,184	,575	,254	1,300
Koronarpatologi(2)	-,755	,415	3,315	1	,069	,470	,209	1,059
Koronarpatologi(3)	-,610	,415	2,158	1	,142	,543	,241	1,226

8.6 Tabell for de ulike variablenes assosiasjon med endepunktene

Variabel	Død P-verdi	HR	Hjerteinfarkt P-verdi	HR	Hjerneslag P-verdi	HR	Gjentatt revaskularisering P-verdi	HR	MACCE P-verdi	HR
Koronarpatologi	NS	-	0.001	HR 0.5	NS	-	NS	-	NS	-
Hovedstammesykdom	NS	-	0.006	HR 0.5	NS	-	NS	-	NS	-
Ejeksjonsfraksjon (%)	0.000	HR 0.96	NS	-	NS	-	NS	-	0.000	HR 0.97
Kreatinin (mmol/L)	0.000	HR 1.01	NS	-	NS	-	NS	-	0.000	HR 1.01

Diabetes	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-	0.013	HR 1.58
Hypertensjon	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-
Røyk	NS	-	NS	-	0.03	HR 2.91	NS	-	NS	-
Lungesykdom	0.000	3.1	0.012	HR 3.1	NS	-	NS	-	0.000	HR 2.36
Nyresvikt	0.002	HR 3.0	0.026	HR 3.95	NS	-	NS	-	0.03	HR 2.1
Cancer	0.014	HR 2.2	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-
Perifer karsykdom	0.000	HR 2.7	NS	-	0.014	HR 3.3	NS	-	0.000	2.27
Cerebrovaskulær sykdom	0.000	HR 2.4	NS	-	NS	-	NS	-	0.001	HR 2.01
Tidligere PCI	NS	-	0.018	HR 2.8	0.013	HR 3.3	0.002	HR 2.8	0.006	HR 1.64
Tidligere CABG	NS	-	NS	-	NS	-	0.009	HR 2.7	NS	-
Akutt koronarsyndrom	0.000	HR 2.6	NS	-	NS	-	NS	-	0.004	HR 1.68
Tidligere MI	0.005	HR 1.8	NS	-	NS	-	NS	-	0.001	HR 1.75
Vurdert som ikke-kirurgisk kandidat av hjerteteam	0.000	HR 7.5	0.000	HR 5.4	NS	-	NS	-	0.000	HR 3.94
Vurdert som ikke-PCI kandidat av hjerteteam	0.000	HR 0.24	0.002	HR 0.1	NS	-	0.001	HR 0.3	0.000	HR 0.36
Vurdert for NOBLE	0.04	HR 0.44	0.028	HR 3.1	NS	-	NS	-	NS	-

- Statistikk gjort ved Cox-regresjonsanalyse

8.7 Subgruppeanalyser

Subgruppe	PCI		CABG		HR	P-verdi
	Hendelser/ totalt antall pasienter	Hendelses rate (%)	Hendelser/ totalt antall pasienter	Hendelses rate (%)		
Kreatinin						
>100 mmol/L	39/63	61.9%	9/35	25.7%	3.78 KI (1.79-7.95)	0.000
<=100 mmol/L	58/124	46.7%	31/174	17.8%	3.69 KI (2.37-5.74)	0.000
Ejeksjonsfraksjon						
>=50 %	45/104	43.3%	29/164	17.7%	3.36 KI (2.09-5.40)	0.000
<50 %	57/90	63.3%	11/45	24.4%	4.03 KI (2.01-7.79)	0.000
Diabetes mellitus						
Ja	30/52	57.7%	12/39	30.7%	2.6 KI (1.32-5.16)	0.006
Nei	72/142	50.7%	28/170	16.5%	4.54 KI (2.91-7.08)	0.000
Koronarpatologi						
Kun HS	9/14	64.3%	0/3	0%	35.74	0.275
HS + 1-kar	17/37	45.9%	6/23	26%	2.37	0.062
HS + 2-kar	23/45	51.1%	14/74	18.9%	3.95 KI (2.01-7.78)	0.000
HS + 3-kar	53/98	54.1%	20/109	18.3%	4.48 KI (2.63-7.64)	0.000
Hovedstamme						
Ostial	19/33	57.6%	5/23	21.7%	4.4 KI (1.46-13.44)	0.008
Skaft	4/10	40%	1/6	16.7%	2.64	0.385
Bifurkatur	48/95	50.5%	21/127	16.5%	4.72 KI (2.79-7.96)	0.000
Multiple lesjoner	6/16	37.5%	3/16	18.7%	3.05	0.130
Hypertensjon						
Ja	54/100	54.0%	21/114	18.4%	4.38 KI (2.62-7.33)	0.000
Nei	48/94	51.1%	19/95	20.0%	3.77 KI (2.2-6.48)	0.000
Røyk						
Ja	40/67	59.7%	19/76	25.0%	3.61 KI (2.06-6.31)	0.000
Nei	62/127	48.8%	21/133	15.8%	4.5 KI (2.72-7.48)	0.000
Nyresvikt						
Ja	9/11	81.8%	1/7	14.3%	78.44	0.116
Nei	92/182	50.5%	39/202	19.3%	3.73 KI (2.55-5.46)	0.000
Lungesykdom						
Ja	32/41	78.0%	11/34	32.3%	4.49 KI (2.23-9.04)	0.000
Nei	70/153	45.7%	29/175	16.6%	3.89 KI (2.50-6.06)	0.000
Cancer						
Ja	8/12	66.7%	4/13	30.7%	3.87 KI (1.14-13.13)	0.03
Nei	94/182	51.6%	36/196	18.4%	4.17 KI (2.81-6.17)	0.000
Perifer karsykdom						
Ja	32/49	65.3%	11/29	37.9%	2.52 KI (1.25-5.09)	0.01
Nei	70/145	48.3%	29/180	16.1%	4.32 KI (2.78-6.71)	0.000
Cerebrovaskulær sykdom						
Ja	22/34	64.7%	7/18	38.9%	2.1	0.089
Nei	80/160	50.0%	33/191	17.3%	4.3 KI (2.84-6.51)	0.000
Tidligere PCI						
Ja	35/65	53.8%	12/35	34.3%	2.17 KI (1.11-4.256)	0.024
Nei	67/129	51.1%	28/174	15.9%	4.74 KI (3.03-7.41)	0.000
Tidligere CABG						
Ja	24/56	42.9%	0/1	0%	20,7	0.660
Nei	78/138	56.5%	40/208	19.2%	4.3 KI (2.92-6.33)	0.000
Koronarklinikk						
Ja	76/139	54.7%	23/107	21.5%	3.73 KI (2.31-6.02)	0.000
Nei	26/55	47.3%	17/102	16.6%	4.11 KI (2.21-7.64)	0.000

Tidligere myokardinfarkt						
Ja	45/77	58.4%	12/45	26.6%	3.85 KI (1.96-7.53)	0.000
Nei	56/116	48.3%	28/164	17.1%	3.88 KI (2.45-6.14)	0.000
Vurdert for NOBLE						
Ja	8/21	38.1%	2/15	13.3%	3.86	0.09
Nei	94/173	54.3%	38/194	20%	4.17 KI (2.84-6.13)	0.000
Vurdert som ikke kandidat for PCI						
Ja	6/10	60%	34/175	19.4%	4.26 KI (1.78-10.18)	0.001
Nei	96/183	52.5%	6/33	18.2%	4.94 KI (2.14-11.4)	0.000
Vurdert som ikke kandidat for CABG						
Ja	54/79	68.3%	1/2	50%	1.47	0.703
Nei	48/114	42.1%	39/207	18.8%	3.22 KI (2.08-4.98)	0.000

9. Referanser

1. Ragosta M, Dee S, Sarembock IJ, Lipson LC, Gimple LW, Powers ER. Prevalence of unfavorable angiographic characteristics for percutaneous intervention in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(3):357-62.
2. Predescu LM, Zarma L, Platon P, Postu M, Bucsa A, Croitoru M, et al. Current treatment of left main coronary artery disease. *Cor et Vasa.* 2016;58(3):e328-e39.
3. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Damvopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE. Prevalence of Narrowing $\geq 50\%$ of the Left Main Coronary Artery Among 17,300 Patients Having Coronary Angiography. *The American Journal of Cardiology.* 2006;98(9):1202-5.
4. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994;344(8922):563-70.
5. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
6. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation.* 2013;127(22):2177-85.
7. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation.* 1978;57(5):947-52.
8. O'Keefe JH, Jr., Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol.* 1989;64(3):144-7.

9. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. *American Heart Journal*. 2017;190:54-63.
10. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, et al. Distal Left Main Coronary Disease Is a Major Predictor of Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Intervention in the Drug-Eluting Stent Era: An Integrated Clinical and Angiographic Analysis Based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) Registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):1530-7.
11. Bing R, Yong ASC, Lowe HC. Percutaneous Transcatheter Assessment of the Left Main Coronary Artery: Current Status and Future Directions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(12):1529-39.
12. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016.
13. Babb JD, Schmidt RG, Berard TM, Field JM. Clinical features of left main equivalent coronary disease. *The American Journal of Cardiology*. 45(2):222-6.
14. Plotnick GD, Greene H, Carliner NH, Becker LC, Fisher ML. CLinical indicators of left main coronary artery disease in unstable angina. *Annals of Internal Medicine*. 1979;91(2):149-53.
15. Almudarra SS, Gale CP, Baxter PD, Fleming SJ, Brogan RA, Ludman PF, et al. Comparative outcomes after unprotected left main stem percutaneous coronary intervention: a national linked cohort study of 5,065 acute and elective cases from the BCIS Registry (British Cardiovascular Intervention Society). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):717-30.
16. Vis MM, Beijk MA, Grundeken MJ, Baan J, Koch KT, Wykrzykowska JJ, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Primary Percutaneous Coronary Intervention of an Unprotected Left Main Coronary Artery Culprit Lesion in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(4):317-24.
17. Kim U, Park J-S, Kang S-W, Kim Y-M, Park W-J, Lee S-H, et al. Outcomes According to Presentation With Versus Without Cardiogenic Shock in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis and Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(1):36-9.
18. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(15):1162-8.
19. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017.
20. Sadowski M, Gutkowski W, Janion-Sadowska A, Gasior M, Gierlotka M, Janion M, et al. Acute myocardial infarction due to left main coronary artery disease: a large multicenter national registry. *Cardiol J*. 2013;20(2):190-6.
21. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart*. 2004;90(9):1059-60.
22. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, Murakami T, Hirami R, Hamamoto H, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1348-54.

23. Erol C, Seker M. The prevalence of coronary artery variations on coronary computed tomography angiography. *Acta Radiol.* 2012;53(3):278-84.
24. Cademartiri F, La Grutta L, Malago R, Alberghina F, Meijboom WB, Pugliese F, et al. Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol.* 2008;18(4):781-91.
25. Shammam NW, Dippel EJ, Avila A, Gehbauer L, Farland L, Brosius S, et al. Long-term outcomes in treating left main trifurcation coronary artery disease with the Paclitaxel-eluting stent. *J Invasive Cardiol.* 2007;19(2):77-82.
26. Kubo S, Kadota K, Sabbah M, Otsuru S, Hasegawa D, Habara S, et al. Clinical and angiographic outcomes after drug-eluting stent implantation with triple-kissing-balloon technique for left main trifurcation lesion: comparison of single-stent and multi-stent procedures. *J Invasive Cardiol.* 2014;26(11):571-8.
27. Fajadet J, Capodanno D, Stone GW. Management of left main disease: an update. *European Heart Journal.* 2018;ehy238-ehy.
28. Vik Mo H. Koronarsirkulasjonen. NTNU og hjertemedisinisk avdeling, St. Olavs Hospital; 2011.
29. Bjørnstad J, Tønnessen, T. Koronarkirurgi. In: kirurgen.no, editor. Thoraxkirurgi: Thoraxkirurgisk avdeling Oslo Universitetssykehus; 2016.
30. Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: Pathogenesis and prevention. *The Canadian Journal of Cardiology.* 2009;25(2):e57-e62.
31. Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiothoracic Surgery.* 2013;2(4):427-30.
32. Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. (1524-4539 (Electronic)).
33. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. (1533-4406 (Electronic)).
34. Janiec M, Dimberg A, Nazari Shafiqi TZ, Lagerqvist B, Lindblom RPF. No improvements in long-term outcome after coronary artery bypass grafting with arterial grafts as a second conduit: a Swedish nationwide registry study. LID - 10.1093/ejcts/ezx280 [doi]. (1873-734X (Electronic)).
35. Bartnes K, Hermansen SE, Dahl-Eriksen Ø, Iqbal A, Mannsverk JT, Steigen TK, et al. Radial artery graft patency relates to gender, diabetes mellitus and angiotensin inhibition. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2010;44(4):230-6.
36. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):623-32.
37. Safaie N, Montazerghaem H, Jodati A, Maghamipour N. In-Hospital Complications of Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients Older Than 70 Years. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research.* 2015;7(2):60-2.
38. Braxton JH, Marrin Ca Fau - McGrath PD, McGrath Pd Fau - Ross CS, Ross Cs Fau - Morton JR, Morton Jr Fau - Norotsky M, Norotsky M Fau - Charlesworth DC, et al. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. (0003-4975 (Print)).
39. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(20):1954-64.
40. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020-35.
41. Maisel WH, Rawn Jd Fau - Stevenson WG, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. (0003-4819 (Print)).

42. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. (1558-3597 (Electronic)).
43. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
44. Ibanez B Fau - James S, James S Fau - Agewall S, Agewall S Fau - Antunes MJ, Antunes Mj Fau - Bucciarelli-Ducci C, Bucciarelli-Ducci C Fau - Bueno H, Bueno H Fau - Caforio ALP, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). (1522-9645 (Electronic)).
45. Roffi M, Patrono C, Collet Jp Fau - Mueller C, Mueller C Fau - Valgimigli M, Valgimigli M Fau - Andreotti F, Andreotti F Fau - Bax JJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). (1522-9645 (Electronic)).
46. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice M-C, et al. Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(10):998-1008.
47. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1242-52.
48. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting Stents in Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1663-74.
49. Puri R, Kapadia SR, Nicholls SJ, Harvey JE, Kataoka Y, Tuzcu EM. Optimizing Outcomes During Left Main Percutaneous Coronary Intervention With Intravascular Ultrasound and Fractional Flow Reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(7):697.
50. Dash D. Complications of coronary intervention: abrupt closure, dissection, perforation. *Heart Asia*. 2013;5(1):61-5.
51. Kirtane AJ, Stone GW. How to minimize stent thrombosis. (1524-4539 (Electronic)).
52. Sajjani N, Bogart DB. Retroperitoneal Hemorrhage as a Complication of Percutaneous Intervention: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2013;7:16-22.
53. Werner N, Bauer T Fau - Hochadel M, Hochadel M Fau - Zahn R, Zahn R Fau - Weidinger F, Weidinger F Fau - Marco J, Marco J Fau - Hamm C, et al. Incidence and clinical impact of stroke complicating percutaneous coronary intervention: results of the Euro heart survey percutaneous coronary interventions registry. (1941-7632 (Electronic)).
54. Palmerini T, Biondi-Zoccai G Fau - Reggiani LB, Reggiani Lb Fau - Sangiorgi D, Sangiorgi D Fau - Alessi L, Alessi L Fau - De Servi S, De Servi S Fau - Branzi A, et al. Risk of stroke with coronary artery bypass graft surgery compared with percutaneous coronary intervention. (1558-3597 (Electronic)).
55. Kutcher Ma Fau - Klein LW, Klein Lw Fau - Ou F-S, Ou Fs Fau - Wharton TP, Jr., Wharton Tp Jr Fau - Dehmer GJ, Dehmer Gj Fau - Singh M, Singh M Fau - Anderson HV, et

- al. Percutaneous coronary interventions in facilities without cardiac surgery on site: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). (1558-3597 (Electronic)).
56. Aggarwal B, Ellis SG, Lincoff AM, Kapadia SR, Cacchione J, Raymond RE, et al. Cause of Death Within 30 Days of Percutaneous Coronary Intervention in an Era of Mandatory Outcome Reporting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(5):409-15.
57. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu ME, Ellis S, Whitlow P, Kapadia SR. Left main coronary artery stenosis: a meta-analysis of drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting. (1876-7605 (Electronic)).
58. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1426-32.
59. Jang JS, Choi KN, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, et al. Meta-analysis of three randomized trials and nine observational studies comparing drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1411-8.
60. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(9):914-22.
61. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
62. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, 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(23):2388-94.
63. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27.
64. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, 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(20):2198-206.
65. Head SJ, Kaul S, Bogers AJ, Kappetein AP. Non-inferiority study design: lessons to be learned from cardiovascular trials. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1318-24.
66. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45.
67. Wilson RF, Berger AK. Are All End Points Created Equal?: The Case for Weighting**Editorials published in the *Journal of the American College of Cardiology* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. The authors have reported that they have no relationships to disclose. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):546-8.
68. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, 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.
69. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
 70. Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, Kandzari DE, Puskas JD, Ben-Yehuda O, et al. Quality-of-Life After Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left-Main Disease: Results From the EXCEL Trial. (1558-3597 (Electronic)).
 71. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Riaz H, Kumar A, Flaherty MP, et al. Meta-analysis of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Left Main Coronary Artery Disease. (1879-1913 (Electronic)).
 72. Sardar P, Giri J, Elmariah S, Chatterjee S, Kolte D, Kundu A, et al. Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Artery Narrowing. *American Journal of Cardiology*. 119(11):1746-52.
 73. Capodanno D. Triaging patients with left main disease after the EXCEL and NOBLE trials: the everlasting saga of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(9):2766-70.
 74. Katz MH. Multivariable analysis: A primer for readers of medical research. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(8):644-50.
 75. Makikallio TH, Niemela M, Kervinen K, Jokinen V, Laukkanen J, Ylitalo I, et al. Coronary angioplasty in drug eluting stent era for the treatment of unprotected left main stenosis compared to coronary artery bypass grafting. *Ann Med*. 2008;40(6):437-43.
 76. Cheng C-I, Lee F-Y, Chang J-P, Hsueh S-K, Hsieh Y-K, Fang C-Y, et al. Long-Term Outcomes of Intervention for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Coronary Stenting vs Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation Journal*. 2009;73(4):705-12.
 77. Zheng Z, Xu B, Zhang H, Guan C, Xian Y, Zhao Y, et al. Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Coronary Interventions in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(11):1102-11.
 78. Kang SH, Park KH, Choi DJ, Park KW, Chung WY, Lim C, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main coronary artery disease (from a two-center registry). *Am J Cardiol*. 2010;105(3):343-51.
 79. Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation*. 2006;113(21):2542-7.
 80. Lu TM, Lee WL, Hsu PF, Lin TC, Sung SH, Wang KL, et al. Long-term results of stenting versus coronary artery bypass surgery for left main coronary artery disease-A single-center experience. (1728-7731 (Electronic)).
 81. Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Furukawa Y, Nakagawa Y, Nakagawa Y, Sakata R, Sakata R, Okabayashi H, Okabayashi H, Hanyu M, et al. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention With Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Artery Disease - 5-Year Outcome From CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. (1347-4820 (Electronic)).
 82. Qin Q, Qian J, Wu X, Fan B, Ge L, Ge J. A Comparison Between Coronary Artery Bypass Grafting Surgery and Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Clinical Cardiology*. 2012;36(1):54-60.

10. Sammendrag av kunnskapsevalueringer

Referanse:			Design: Retrospektiv kohortestudie	
Chieffo, A., et al. (2006). "Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience." <i>Circulation</i> 113(21): 2542-2547.			Dokumentasjonsnivå	Iib
			Grade:	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
<p>Studiens formål var å sammenlikne DES-PCI (PCI) med CABG i behandlingen av venstre hovedstammestenoze</p>	<p>Rekruttering deltakere – Alle pasienter som hadde venstre hovedstammestenoze og ble behandlet med enten CABG eller PCI ble analysert. Beslutningen PCI/CABG ble fattet av pasient og/eller behandlende lege.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier – ikke beskrevet, men i artikkelen kan det forstås at det er kun ett inklusjonskriterium og det er venstre hovedstammestenoze. Ett eksklusjonskriterium og det er medikamentell behandling i stedet for revaskularisering.</p>	<p>249 pasienter behandlet – 142 med CABG og 107 med PCI. Baseline karakteristika viste at PCI gruppen var signifikant yngre, og signifikant færre hadde hypertensjon og nyresvikt.</p> <p>Under sykehusoppholdet for intervensjonen – MI hos 10 (9.3%) av PCI pasientene versus 37 (26.05%) av CABG pasientene (p=0.0009) Tre pasienter døde etter CABG under sykehusoppholdet, ingen pasienter døde etter PCI under sykehusoppholdet.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei, noen faktorer var signifikant forskjellige mellom PCI og CABG gruppen og det tenderte mot at CABG-gruppen var den eldste gruppen med mest komorbiditet og mest omfattende koronarsykdom. Ulikhetene ble forsøkt justert for i analysen. «Propensity Score Matching» er en anerkjent analysemetode for å justere for skjevhet i gruppekarakteristika, men vil ikke kunne eliminere seleksjonsbias.</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja, befolkningsgruppen var alle med venstre hovedstammestenoze som hadde blitt revaskularisert mellom 2002-2004, dog som beskrevet i forrige sjekkpunkt tenderte det mot at CABG gruppen var sykere.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Med kun ett eksklusjonskriterium vil en få en studiepopulasjon som vil kunne være mer sammenlignbar med den generelle populasjonen med venstre hovedstammesykdom.</p> <p>Var studien prospektiv? Studien var en retrospektiv kohortestudie med et prospektivt design i og med at en i ettertid undersøkte for eksposisjonen PCI/CABG og så på utfallet.</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Eksposisjon målt pålitelig, angående utfallet har forfatterne selv beskrevet i artikkelen at den rutinemessige angiografi-oppfølgingen av PCI pasienter kan ha gjort at revaskularisering ble gjort på angiografiske indikasjoner og ikke kliniske indikasjoner (iskemi med påfølgende brystmerter feks). CABG pasientene hadde ingen rutinemessig angiografi oppfølging. Således kan asymptomatiske restenoser ha opptrådd uten og oppdages noe som gjør at den observerte signifikante forskjellen i gjentatt revaskularisering mellom CABG og PCI kan være større enn det den egentlig er. Dog er det sett ved multiple studier at gjentatt revaskularisering er høyere med PCI enn med CABG.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Artikkelen har ikke rapportert om noen loss-of-follow-up</p> <p>Er det utført frafallanalyser? Nei</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Det var signifikante forskjeller i ulike endepunkter mellom de to gruppene selv om det kombinerte endepunktet (MACCE) ikke var signifikant. Studien viser at det kombinerte endepunktet av død, MI og hjerneslag er signifikant høyere i CABG-</p>	
<p>Konklusjon</p> <p>Etter ett år, fant denne retrospektive enkelt-senter studien at det var ingen signifikant forskjell i det kombinerte endepunktet, bestående av død av uansett årsak, hjerneslag, myokardialt infarkt (MI) og gjentatt revaskularisering, mellom PCI og CABG for venstre hovedstammestenoze</p>	<p>Viktige konfunderende faktorer: Ikke randomisert studie, altså pasient baseline karakteristika var forskjellig for de to gruppene. CABG-gruppen var eldre, hadde mer komorbiditet og var mer omfattende koronarsyk enn PCI-gruppen.</p> <p>Endepunkter - Ikke definert primært og sekundært endepunkt – men hhv - Det kombinerte endepunktet: død, MI og hjerneslag. - Død av uansett årsak - Samlet endepunkt død og MI - Repetert revaskularisering - Samlet endepunkt revaskularisering, MI, død og slag. Endepunkter er definert i artikkelen.</p> <p>Oppfølging etter prosedyre – PCI-gruppen gjennomgikk koronar angiografi 4-8 mnd etter PCI. Begge gruppene hadde en klinisk oppfølging etter 12 mnd.</p>	<p>PCI var assosiert med signifikant lavere insidens av samlet død og MI (ikke justert – OR=0.235; CI [0.048, 0.580] p=0.0002. Justert – OR=0.260; CI [0.078, 0.597], p=0.0005) etter ett års oppfølgingstid.</p> <p>Det var grensesignifikant lavere insidens av død av uansett årsak i PCI gruppen etter ett år (OR=0.291, CI [0.054, 1.085], p=0.071)</p> <p>Samlet endepunkt av MI, død og hjerneslag var også signifikant på 0.05 nivå både ved justert og ikke-justert analyse. (ikke-justert: OR=0.3 CI [0.102, 0.617], p=0.0004. justert: OR 0.385 CI [0.18, 0.82], p=0.001)</p>		
<p>Land</p> <p>Italia</p>	<p>Statistiske metoder – "Propensity Score Matching" (PSM) analyse ble gjort for å minimalisere seleksjonsbias som kunne oppstå fra forskjeller i baseline kliniske karakteristika i de to ulike studiegruppene. Dette er en analyse som skal ta høyde for ulikheter mellom gruppene for variabler som alder, kjønn, nyresvikt, LVEF% etc.</p> <p>"Fisher's exact test" og Kji-kvadrat ble brukt for å se om det var statistisk signifikant forskjell mellom kategoriske variabler (eks nyresvikt – ja/nei) T-test for uavhengige utvalg ble brukt for å undersøke forskjeller mellom de kontinuerlige (eks alder) variablene</p>	<p>CABG var assosiert med lavere insidens av gjentatt revaskularisering ved både ikke-justert (OR=3.33; CI [1.321, 8.960], p=0.008) og justert analyse (OR=4.22; CI [1.486, 14.549], p=0.0046)</p> <p>Samlet endepunkt av MI, død, slag og repetert revaskularisering (MACCE) viste ingen signifikant forskjell for PCI og CABG ved både justert (OR=0.568; CI [0.229, 1.344], p=0.2266) og ikke-justert analyse (OR=0.675; CI [0.371, 1.189], p=0.1891)</p>		
<p>År data innsamling</p> <p>Mars 2002 – Juli 2004</p>				

i de to gruppene.
Logistisk regresjon ble brukt og resultatene ble presentert med odds ratio, konfidensintervall og p-verdi.

Resultater rapportert som odds ratio og med 95% CI.

Datagrunnlaget: Det henvises til «Eksisterende viten» i hovedoppgaven. Det beskrives i artikkelen at denne studien var den første til å sammenlikne kirurgisk revaskularisering med DES-PCI for hovedstammesykdom.

Kasusgruppen – definert hvordan: Behandling med PCI

Eksponeringsvariabel validert: Ved studiestart er det fortsatt usikkert om PCI gir like gode resultater som CABG ved behandling av hovedstammestenose, så svaret er nei.

Innenfor CABG-gruppen er det verdt å merke seg at to ulike teknikker ble brukt – off/on pump (dvs bruk/ikke bruk av hjertelungemaskin) og der viste subgruppeanalyse at samlet endepunkt av død, MI og slag var signifikant lavere i off-pump (21.4% vs 39.5%, $p=0.02$)

gruppen, dette er et viktig funn i og med at dette er «viktigere» endepunkter enn gjentatt revaskularisering. Det er beskrevet i andre studier på dette temaet at lengre oppfølgingstid enn ett år kan være nødvendig for og mer sikkert beskrive en positiv eller negativ assosiasjon ved PCI vs CABG for venstre hovedstammestenose.

Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring?

En viktig konfunderende faktor kunne vært at CABG pasientene var sykere ved baseline og således kunne for eksempel død av uansett årsak være høyere hos CABG gruppen ikke fordi de gjennomgikk CABG men fordi de var sykere i utgangspunktet, dette ble dog tatt hensyn til og forsøkt justert for i analysen ved bruk av PSM.

Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet?

Ikke beskrevet i artikkelen hvem som vurderte resultatene.

Styrke: Få inklusjons- og eksklusjons-kriterier gjør at denne populasjonen av pasienter med hovedstammestenose vil kunne være relativt representativ for hele populasjonen med venstre hovedstammestenose. Studien har justert for potensielle konfunderende faktorer. Resultater med konfidensintervall og p-verdi.

Svakhet: Den største svakheten til studiet er at det er en observasjonsstudie og ikke en randomisert studie. Få pasienter i studien gir mindre styrke på assosiasjonene. Grunnet signifikante forskjeller i de to gruppenes helsetilstand i forkant av intervensjonen er det vanskelig å si noe om effekt av intervensjonen på endepunktene. En annen svakhet er varigheten på oppfølgingen som kan påvirke CABG gruppen i negativ retning, blant annet fordi det er økt mortalitet og morbiditet periproseduralt ved CABG sammenliknet med PCI.

Referanse: Makikallio, T. H., et al. (2008). "Coronary angioplasty in drug eluting stent era for the treatment of unprotected left main stenosis compared to coronary artery bypass grafting." <i>Ann Med</i> 40(6): 437-443.		Design: Kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	IIB
		Grade:	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Studiens formål var å sammenligne DES-PCI (perkutan koronar intervensjon og drug-eluting stent) med CABG (coronary artery bypass-graft) i behandlingen av venstre hovedstammestene (LMCAD)</p> <p>Konklusjon</p> <p>Etter oppfølging i 12 mnd +/- 6mnd fant studien at DES-PCI for selekterte LMCAD pasienter gir sammenlignbare resultater ifht pasientene som behandles med CABG. PCI er et akseptabelt terapeutisk alternativ hos selekterte pasienter med LMCAD.</p>	<p>Rekruttering deltakere: I studieperioden gjennomgikk 6705 pasienter koronar angiografi i Nord-Finland, av disse ble LMCAD observert i 287 av pasientene. Av de 287 ble 238 behandlet med CABG og 49 behandlet med DES-PCI. Alle med LMCAD ble behandlet ved samme senter.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Populasjonen besto av pasienter med LMCAD i Nord-Finland. Kriterier for behandling med PCI ble definert slik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pasient vurdert av hjerte-kar kirurg til å være høy risiko ved kirurgi (Euroscore >12), n=11 - Pasient nektet å motta CABG behandling på tross av anbefaling, n=4 - Koronar anatomi passende for PCI (maksimum én ekstra stent i tillegg til LMCAD stent) og pasient foretrakk PCI fremfor CABG, n=34 <p>De fleste avgjørelser angående hvilken behandling en pasient skulle motta ble tatt under møter mellom kirurger og kardiologer.</p> <p>Endepunkter: Primært endepunkt var mortalitet av uansett årsak etter ett år. Sekundære endepunkter var hjerneslag, non-prosedyre relatert myokardinfarkt, revaskularisering av behandlet blodkar hos symptomatisk pasient og ikke-planlagt ny hospitalisering (grunnet hjertesvikt)</p> <p>Oppfølging: PCI gruppen behandlet med dobbel platehemming (Acetylsalisylsyre og ADP-reseptor hemmere (Clopidogrel)) i minst ni måneder etter prosedyren. PCI-gruppen gjennomgikk koronar angiografi 6-8 mnd etter PCI. Begge gruppene hadde en klinisk oppfølging som varte i gjennomsnittlig 12 måneder.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: Ikke randomisert studie, altså pasient baseline karakteristika var forskjellig for de to gruppene. PCI gruppen var signifikant eldre og hadde signifikant høyere Euroscore (tar for seg komorbiditet, andre kardiale faktorer som pulmonal hypertensjon,</p>	<p>PCI-gruppen var signifikant eldre, gjennomgikk oftere elektive prosedyrer, og hadde høyere EuroScore (skåringssystem for perioperativ risiko ved hjertekirurgi, henviser til oppgaven for mer detaljert informasjon)</p> <p>Etter en oppfølgingstid på 12 +/- 6 mnd var 27 pasienter (10%) av de 287 pasientene inkludert i studien døde. To dødsfall i PCI gruppen (4%) – det ene skyldtes et selvmord og det andre skyldtes hjertesvikt. 25 pasienter døde (11%) i CABG gruppen.</p> <p>Ikke signifikant forskjell i rate av dødsfall mellom de to gruppene (p=0.136). Det ble også registrert at mortaliteten etter de 30 første dagene etter intervensjonen heller ikke var signifikant forskjellig (2% i PCI-gruppen versus 7% i CABG-gruppen, p=0.133)</p> <p>I analysen av de sekundære endepunktene var det høyere risiko for å oppnå det kombinerte endepunktet i ikke-justerte analyser (20% oppnåelse i CABG gruppen, 10% i PCI gruppen, p=0.055) i CABG gruppen, men ved justerte analyser falt signifikansen bort. Tendens mot flere tilfeller av hjerneslag (0% PCI versus 5% CABG, p=0.082) i CABG gruppen. Ingen signifikant forskjell i gjentatt revaskularisering (2% CABG versus 4% PCI, p=0.285)</p> <p>Den mest signifikante uavhengige prediktoren for mortalitet var redusert venstre ventrikel ejectivesjonsfraksjon (<40%) – HR 14.9, CI [5.5, 40.0], p<0.001.</p>	<p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei, artikkelen gir uttrykk for at pasientene som ble behandlet med PCI var eldre og hadde mer komorbiditeter enn CABG gruppen. Dette ble delvis justert for ved bruk av multivariat Cox-regresjonsanalyse når de analyserte primære og sekundære utfall.</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja, rekruttert fra populasjonen som gjennomgikk koronar angiografi i evalueringen av brystmerter, i Nord-Finland mellom 2005 og 2007.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? I og med at det ikke var noen eksklusjonskriterier, vil denne gruppen være representative for populasjonen med venstre hovedstammestene.</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Eksposisjon målt pålitelig, angående utfallet har forfatterne selv beskrevet i artikkelen at den rutinemessige angiografi-oppfølgingen av PCI pasienter kan ha gjort at revaskularisering ble gjort på angiografiske indikasjoner og ikke kliniske indikasjoner (iskemi med påfølgende brystmerter feks). CABG pasientene hadde ingen rutinemessig angiografi oppfølging. Således kan asymptomatiske restenoser ha opptrådd uten og oppdages noe som gjør at den observerte signifikante forskjellen i gjentatt revaskularisering mellom CABG og PCI kan være større enn det den egentlig er. Dog er det sett ved multiple studier at gjentatt revaskularisering er høyere med PCI enn med CABG.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Artikkelen rapporterte ikke noe om frafall</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Nei.</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Nei, det er gjennomgående i litteraturen på emnet at lengre oppfølgingstid enn ett år er nødvendig for og mer sikkert beskrive en positiv eller negativ assosiasjon ved PCI vs CABG for venstre hovedstammestene.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Det er beskrevet og vist forskjell i karakteristika på pasientene i PCI gruppen ifht pasientene i CABG gruppen, blant annet var PCI gruppen eldre og hadde høyere Euroscore. Dette kan tyde på at PCI gruppen var sykere og derfor hadde større risiko for å nå både primært og en del sekundære endepunkt i løpet av oppfølgingstiden. Det ble ved Cox proporsjonell-hazard-model justert for en del av forskjellene i baseline</p>
Land	Finland		
År data innsamling	Januar 2005 – januar 2007		

ejeksjonsfraksjon, nylig myokardialt infarkt og operasjonsrelaterte faktorer) dvs de var sannsynligvis sykere enn CABG gruppen. De fleste av pasientene med PCI ble selektert på grunn av koronar anatomi passende for PCI noe som ga høy forventet suksess-rate for prosedyren. Disse pasientene representerer mindretallet av LMCAD populasjonen.

Statistiske metoder: Kontinuerlige variabler ble testet med T-test for uavhengige utvalg eller Mann-Whitney test. Forskjeller i kategoriske variabler ble testet med Chi-square eller Fisher exact test. Kaplan-Meier med log-rank analyse ble gjort for å sammenligne overlevelse mellom gruppene. Cox-regresjonsmodell ble brukt med død som endepunkt og både univariate og multivariate (justert for å estimere variabelenes uavhengige prediktive styrke) analyser ble gjennomført. $p < 0.05$ ble ansett som signifikant.

Datagrunnlaget: Det henvises til «Eksisterende viten» i hovedoppgaven. Ved denne studiens start var det ingen store randomiserte kontrollerte studier på emnet, kun observasjonsstudier som viste tegn til sammenliknbare resultater mellom de to intervensjonene.

Kasusgruppen – definert hvordan: Behandling med PCI

Eksponeeringsvariabel validert: Ved studiestart er det fortsatt usikkert om PCI gir like gode resultater som CABG ved behandling av hovedstammestenoze, så svaret er vel kun delvis.

karakteristika (medikamenter, ejeksjonsfraksjon, akutt koronarsyndrom), men ikke alder og Euroscore. Dog var oppfølgingstiden såpass kort, og siden resultatene var sammenliknbare med få oppnådde primære endepunkt, fikk muligens ikke denne konfunderende faktoren så mye å si.

Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke beskrevet i artikkelen.

Styrke – Overenstemmelse ifht andre studier som også har vist at ved ett års oppfølging gir PCI og CABG sammenliknbare resultater i behandlingen av LMCAD. Alle prosedyrene ble gjort ved ett erfarent senter.

Svakhet – Ikke randomisert studie. En del forskjeller i karakteristika ved pasientene i de to gruppene ble ikke tatt hensyn til i analysen. Kort oppfølgingstid. Liten studiepopulasjon. Pasientene som ble behandlet med PCI var selekterte på bakgrunn av høy forventet suksess-rate på prosedyren, dette gjør at resultatet ikke er generaliserbart til hele populasjonen med LMCAD der mange har kompliserte stenoser i venstre hovedstamme.

Referanse: Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation. 2010;121(24):2645-53.		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå	Ib
		Grade:	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Studiens formål – Sammenlikne PCI og bruk av Paclitaxel-avgivende stenter med CABG for revaskularisering av pasienter med ubeskyttet venstre hovedstammestene eller/og trekarssykdom. Artikkelen formål – rapportere resultatene i den prespesifiserte subgruppen av pasienter med venstre hovedstammestene i SYNTAX-studien.	Rekruttering deltakere – 1800 pasienter med venstre hovedstammestene eller trekarssykdom ble innrullet i studien og randomisert. 705 av disse hadde venstre hovedstammestene og havnet i subgruppen omtalt i artikkelen. Studiedesign, materiale og metode er hentet primært fra artikkelen ”Ong, A. T., et al. (2006). "The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase." <u>Am Heart J</u> 151 (6): 1194-1204.” Ettersom artikkelen som blir gradet refererer til denne artikkelen i seksjonen om metoder. Artikkelen omhandler hvordan SYNTAX-studien ble gjennomført. Randomisering – Hele populasjonen ble stratifisert mtp tilstedeværelse av venstre hovedstammestene og diabetes. I følge artikkelen virker det som om en tredjepart (IVRS – interactive voice respons system) som er en allokeringstjeneste har mottatt informasjon om deltakere fra de ulike sykehusene som er med i studien og har da randomisert pasientene til PCI og CABG basert på tilstedeværelse/fravær av venstre hovedstammestene og diabetes mellitus. Inklusjons-/eksklusjonskriterier – Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier er beskrevet i artikkelen og hver pasient vil undersøkes av det lokale ”Heart Team” (bestående av blant annet intervensjonskardiolog og thoraxkirurg) som vil vurdere om pasient oppfyller kriteriene for å bli med i studien. Pasientene som vurderes av Heart Team til å ha en klar fordel av en av behandlingene (PCI/CABG) vil behandles og innlemmes i et register for enten PCI/CABG. Inklusjonskriteriene var for SYNTAX-studien en tre-karssykdom eller/og signifikant hovedstammestene, med klinikk i form av stabil eller ustabil angina pectoris. De viktigste eksklusjonskriteriene var akutt myokardinfarkt, tidligere PCI eller CABG, eller behov for samtidig hjertekirurgi (for eksempel klaffekirurgi)	Baseline karakteristika hos de 348 i CABG gruppen og 357 i PCI gruppen ble rapportert til å være balansert. Crossover: Av de som ble randomisert til CABG ble fem gjort PCI på i stedet (bla pga pasientpreferanse) og to fikk medikamentell behandling i stedet. Av de som ble randomisert til PCI ble fem gjort CABG på i stedet (bla pga pasientpreferanse) og tre fikk medikamentell behandling i stedet. Primært endepunkt var sammenliknbart for CABG og PCI ved venstre hovedstammestene (13.6% CABG vs 15.8% PCI, ARD 2.2%, p=0.44), ved individuell analyse av endepunktene var det signifikant høyere revaskularisering i PCI-gruppen enn i CABG-gruppen (12% PCI vs 6.7% CABG, ARD 5.3%, CI [1.0%, 9.6%], p=0.02) og signifikant høyere insidens av hjerneslag i CABG-gruppen enn i PCI-gruppen (2.7% CABG vs 0.3% PCI, ARD -2.4%, CI [-4.3%, -0.5%], p=0.009). Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for død av uansett årsak og myokardinfarkt (død: 4.4% CABG vs 4.2% PCI, myokardinfarkt: 4.1% CABG vs. 4.3% PCI) Resultater for endepunkter ved venstre hovedstammestene ifht antall andre koronarar som var affiserte viste det at revaskularisering var signifikant høyere i PCI-gruppen hvis de i tillegg til venstre hovedstammestene hadde trekarssykdom (ARD 8.8%, CI [1.5%, 16.2%], p=0.02). Det var ingen signifikant forskjell i insidensen av gjentatt revaskularisering i PCI- kontra CABG-gruppen hos pasienter med isolert venstre hovedstammestene eller ett stenost kar i tillegg. Resultater for endepunkter når en stratifiserte ifht baseline SYNTAX-score (skåringssystem for kompleksiteten til koronarar stenosen) viste det at	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja, utfall, tiltak og populasjon og sammenlikning godt beskrevet. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja, randomiseringsprosedyren er beskrevet i artikkelen skrevet av Ong, A.T., et al. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Cross-over mellom PCI og CABG beskrevet. Behandling med medikamenter i stedet for revaskularisering beskrevet. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. • Var gruppene like ved starten? Ja, dog er ikke baseline karakteristika sammenliknet med en t-test eller kji-kvadrat for å se om noen karakteristika var signifikant forskjellig hos de to ulike gruppene. • Ble gruppene behandlet likt? Oppfølgingen etter behandlingen var lik mellom gruppene slik som studien ble designet. • Hva er resultatene? Studien viste at hos de med venstre hovedstammestene er det primære endepunktet sammenliknbart hos de som behandles med PCI og de som behandles med CABG. Resultatet er kun hypotese-genererende grunnet årsaker nevnt under ”Statistiske metoder” • Kan resultatene overføres til praksis? Forfatterne beskriver selv analysen som hypotese-genererende og ikke klinisk veiledende.. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Enda uklart.
Konklusjon	Pasienter med venstre hovedstamme stenose som revaskulariseres med PCI har sammenlignbar insidens av det primære endepunktet ifht CABG. Lengre oppfølging behøves for å mer presist avgjøre om de to revaskulariseringsteknikkene har sammenliknbare resultater.		
Land	Multinasjonalt – Europa og USA.		
År data innsamling	2005-2007		

Eksponeringsvariabel validert: Ved studiestart er det fortsatt usikkert om PCI gir like gode resultater som CABG ved behandling av hovedstammestenoze, så svaret er vel kun delvis.

Datagrunnlaget: Det henvises til «Eksisterende viten» i hovedoppgaven. Ved denne studiens start var det ingen store randomiserte kontrollerte studier på emnet, kun observasjonsstudier som viste tegn til sammenliknbare resultater mellom de to intervensjonene.

Utfall (outcome) validering – Utfall er spesifisert som primære og sekundære. Primært endepunkt inkluderer et samlet endepunkt bestående av død av uansett årsak, hjerneslag, myokardialt infarkt og revaskularisering som inntreffer i løpet av ett år etter randomisering til behandling. Sekundære endepunkter inkluderer de individuelle endepunktene nevnt i det primære endepunktet ved ulike tidspunkt etter behandling. Inkluderer også kostnader og analyse av karakteristika (bla SYNTAX-score) ved både de randomiserte PCI og CABG kohortene og registerkohortene.

Statistiske metoder – Statistiske analyser på forhånd, nevnt i artikkel at blant annet "2-group test of equivalence in proportions using the commercial software program nQuery Advisor Version 4" ble brukt, ga forventet endepunktsrate 12 % for begge gruppene. De anga studiens styrke til å være 80% ved absolutt risikodifferanse (ARD) på 5% for de to behandlingene. Resultatene analysert på intention-to-treat og per-protocol basis.

Analysemetoder brukt for resultater fra studien er Kaplan-Meier plots, Cox-regresjonsanalyse. Hierarkisk analysemetode beskrevet og forklart slik at statistiske analyser av venstre hovedstamme subgruppe kan kun gjøres hvis det demonstreres non-inferiority mellom PCI og CABG for hele populasjonen (venstre hovedstammestenoze med eller uten flerkarssykdom, og de med trekarssykdom uten venstre hovedstammestenoze.)

i subgruppen med høy SYNTAX-score var det signifikant høyere rate av primært endepunkt hos PCI-gruppen ifht CABG gruppen. Dette ble primært drevet av økt revaskularisering (25.3% PCI og 12.9% CABG, $p=0.008$)

Styrke – Randomisert studie. Transparent studie mtp at formålet var klart, tiltakene, inklusjons/eksklusjons kriteriene og endepunktene var godt beskrevet. Resultater beskrevet for begge tiltakene og alle utfallene. Resultatene stemmer overens med tidligere non-randomiserte studier på feltet og PRECOMBAT studien som har kommet i ettertid.

Svakhet – Studiens hovedproblem er at resultatene fra subgruppen av hovedstammepasienter i SYNTAX-studien ikke kan si at PCI er non-inferiort sammenliknet med CABG med tanke på det primære endepunktet på grunn av at PCI viste seg å være underlegent CABG for hele studiepopulasjonen. En annen svakhet er kun ett års oppfølgingstid, noe som kanskje ikke er nok til å undersøke senresultatene av tiltakene i de ulike gruppene, dog er planlagt oppfølgingstid for studien fem år.

På grunn av eksklusjonskriterier er det usikkert om funnene kan generaliseres til hele befolkningen med ubeskyttet venstre hovedstammestenoze. Det ligger også i tiltakenes natur (et problem med kirurgi og randomiserte studier) at hverken studiedeltakere eller behandlere kunne blindes.

Referanse: Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. N Engl J Med. 2011;364(18):1718-27.		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå: Ib	
		Grade: Middels	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenlikne perkutan koronar intervensjon (PCI) og bruk av Sirolimus-avgivende stenter med koronar arterie bypass graft (CABG) for revaskularisering av pasienter med ubeskyttet venstre hovedstammesteneose	Rekruttering deltakere – 1454 pasienter med venstre hovedstammesteneose innrullet i studien, 600 av disse ble randomisert til PCI (300) og CABG (300), de resterende 854 pasientene ble inkludert i registeret for studien (og ekskludert fra studien på bakgrunn av eksklusjonskriterier eller manglende samtykke til deltagelse. Årsaker til eksklusjon beskrevet i ”Supplementary appendix” (se «eksklusjonskriterier» under «Materiale og metode» for link)) Randomisering – Randomisert 1:1 ved å bruke computer-generert randomisering. Bruk av lukkede konvolutter. Stratifisert randomisering. Inklusjons-/eksklusjonskriterier: Inklusjonskriterier: - De novo ubeskyttet signifikant venstre hovedstammesteneose med eller uten flerkarssykdom - Stabil iskemisk hjertesykdom, stille (smertefri) iskemi, ustabil angina pectoris eller Non-ST-elevasjons myokardialt infarkt - Venstre hovedstammesteneose og evt andre karstenoser må ha sammenlignbar behandlingssuksess med PCI og CABG - Pasient må godkjenne studiedeltakelse Eksklusjonskriterier: 20 eksklusjonskriterier er listet, henviser til ”Supplementary appendix” for studien funnet på: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1100452/suppl_file/nejmoa1100452_appendix.pdf Viktige konfunderende faktorer: Ingen signifikante forskjeller i «baseline karakteristika» av de to gruppene. Studien oppgir ikke i forkant noen viktige konfunderende faktorer. Noe kort oppfølgingstid kan være en konfunderende faktor. Eksponeringsvariabel validert: Ved studiestart er det fortsatt usikkert om PCI gir like gode resultater som CABG ved behandling av hovedstammesteneose, så svaret er vel kun delvis. Datagrunnlaget: Det henvises til «Eksisterende viten» i hovedoppgaven. Ved denne studiens start var det ingen store randomiserte kontrollerte studier på emnet, kun observasjonsstudier som viste tegn til sammenliknbare resultater mellom de to intervensjonene.	Median oppfølgingstid var 24 måneder for både PCI- og CABG-gruppen. Intention to treat analyse: Primært endepunkt oppnådd i løpet av de 12 første måneder etter intervensjon inntraff hos 26 av PCI-pasientene og 20 av CABG pasientene. Kumulativ insidens 8.7% vs 6.7%. absolutt risikodifferanse=2% 95% CI [-1.5, 5.6] P=0,01 for non-inferiority. Ingen signifikante forskjeller i kumulativ insidens for individuelle komponenter av primært endepunkt ved ett år (død: 2% PCI, 2.7% CABG, myokardinfarkt: 1.3% PCI, 1.0% CABG, apopleksi: 0% PCI, 0.3% CABG. Gjentatt revaskularisering: 6.1% PCI, 3.4 % CABG). Ved analyse etter to år var iskemi-drevet gjentatt revaskularisering signifikant høyere i PCI gruppen (9% vs 4.2%, p=0.02). Hverken kumulativ insidens av myokardialt infarkt, død av uansett årsak eller hjerneslag var individuelt signifikant forskjellig mellom gruppene etter to år. Det	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja. Utfall, tiltak og populasjon og sammenlikning godt beskrevet. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja, randomiseringsprosedyre beskrevet under materiale og metode. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ingen opplysninger i artikkel om frafall. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei. • Var gruppene like ved starten? Ja, baseline karakteristika i PCI og CABG gruppen ble sammenliknet og viste ingen signifikante forskjeller ved bruk av signifikans på p <0,05. • Ble gruppene behandlet likt? Nei, hverken intervensjonen (CABG vs PCI) eller oppfølgingen var lik. Oppfølgingsangiografi fant sted hos 75,3 % av PCI gr og hos 24,7% av CABG gr. P<0,001. • Hva er resultatene? Studien viste non-inferiority for PCI ifht CABG i behandlingen av venstre hovedstammesteneose. Non-inferiority margin var 7% absolutt risikodifferanse, primære endepunkt viste 2% absolutt risikodifferanse fordel CABG. • Kan resultatene overføres til praksis? Ikke selvstendig, kan kun ses i forhold til andre studier og sammen med de veilede beslutninger innenfor problemstillingen CABG eller PCI ved venstre hovedstammesteneose • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Enda uklart. Styrke – Randomisert studie. Transparent studie mtp at formålet var klart, tiltakene, inklusjons/eksklusjonskriteriene og endepunktene var godt beskrevet (se ”supplementary appendix”). 1:1 computergenerert randomisering. Resultater beskrevet for begge tiltakene og alle utfallene. P-verdi og konfidensintervall inkludert.
Konklusjon			
PCI med Sirolimus-avgivende stenter var non-inferior (resultatene i PCI gruppen var ikke uakseptabelt dårligere enn CABG gruppen) til CABG med hensyn til det primære kombinerte endepunktet etter ett år. Non-inferior marginen var vid (7% absolutt risikodifferanse) og studiens styrke var dårligere enn forventet noe som bidrar til at resultatet ikke kan brukes klinisk veiledende. Ingen signifikant forskjell mellom gruppene for oppnåelse av henholdsvis død, myokardialt infarkt eller hjerneslag etter to år. Insidensen av iskemi-drevet revaskularisering etter to år var signifikant lavere i CABG gruppen enn i PCI gruppen.			
Land			
Korea			

<p>År data innsamling</p>	<p>Utfall (outcome) validering</p>	<p>kombinerte endepunktet (det primære endepunktet) var heller ikke signifikant forskjellig mellom gruppene etter 24 måneder (12.2% PCI vs. 8.1% CABG, HR=1.5, p=0.12) For mer detaljerte subgruppeanalyser henvises til figur 2 og 3 i artikkelen.</p>	<p>Resultatene stemmer overens med tidligere liknende studie på feltet (SYNTAX-studien). Svakhet – Studiens hovedproblem var et mye lavere antall oppnådde endepunkt enn de hadde forventet før studiestart. Dette har forfatterne tatt opp i diskusjonsdelen og bla fremhevet mindre kompleks koronarsykdom som mulige årsaker. Et lavere antall endepunkter gjør at et signifikant resultat har økt sannsynlighet for og faktisk være klinisk utilfredstillende. Dvs vi kan stole mindre på resultatet og studiens styrke synker. En annen svakhet er kun to års oppfølgingstid, noe som kanskje ikke er nok til å undersøke sen resultatene av tiltakene i de ulike gruppene. På grunn av eksklusjonskriterier er det usikkert om funnene kan generaliseres til hele befolkningen med ubeskyttet venstre hovedstammestemose. Det ligger også i tiltakenes natur (et problem med kirurgi og randomiserte studier) at hverken studiedeltakere eller behandlere kunne blindes.</p>
<p>April 2004 til august 2009. 13 deltakende sykehus i Korea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Primært utfall – sammensatt endepunkt bestående av død uansett årsak, myokardialt infarkt, hjerneslag, iskemi-drevet-revaskularisering av behandlet hovedstamme i en periode på 12 måneder etter randomisering. - Sekundære utfall inkluderer de individuelle komponentene av det kombinerte primærutfallet og stent-trombose. Endepunkter er definert i appendix som nevnt ovenfor. Ikke beskrevet hvordan tilstedeværelse av endepunkter vurderes klinisk (eks CT ved hjerneslag) <p>Statistiske metoder – Baseline angiografiske og kliniske karakteristika for de to gruppene i studien ble sammenlignet med bruk av T-test for uavhengig utvalg ved numeriske variabler og Kji-kvadrat test eller Fisher´s exact test for kategoriske variabler. Kaplan-Meier metode brukt for å estimere overlevelse i de to gruppene. Non-inferiority hypotesen ble vurdert ved bruk av en z-test med 95 % konfidensintervall. Hazard ratio ble estimert ved bruk av Cox-regresjon. Cox-regresjon ble brukt for å undersøke behandlingseffekten i subgrupper.</p>		

Referanse: Bonaa, K. H., et al. (2016). "Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease." <i>N Engl J Med</i> 375(13): 1242-1252.			Design: RCT
			Dokumentasjonsnivå: Ib
			Grade: Høy kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med studien var å undersøke langtids- fordeler og ulemper med bruk av medikament-avgivende stenter (DES) sammenliknet med metall-stenter (BMS) i en stor randomisert studie	<p>Rekruttering deltakere – I datainnsamlingsperioden ble alle pasientene som gjennomgikk PCI i Norge (n=20663) evaluert for å være med i studien, 9013 av disse oppfylte kriteriene for å bli med og ble randomisert.</p> <p>Randomisering – Randomisert 1:1 ratio etter diagnostisk angiografi og før PCI. Randomiseringen ble gjort av computer-genererte tilfeldige tall. Stratifisert etter sykehus/senter kapasitet.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. – Flere inklusjonskriterier blant annet at pasient måtte presentere med stabil angina pectoris eller akutt koronart syndrom. Eksklusjonskriterier inneholder blant annet at pasient ikke kan ha fått en stent implantert tidligere. Henviser til http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1607991/suppl_file/nejmoa1607991_protocol.pdf for studieprotokoll og full inklusjons/eksklusjonsliste.</p> <p>Utfall (outcome) validering – Utfall er spesifisert som primære og sekundære. Det primære endepunkt er en kombinasjon av død av uansett årsak samt non-fatalt spontant myokardialt infarkt etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på fem år. Sekundære endepunkter inkluderte bla repetert revaskularisering, stent-trombose, livskvalitet og individuelle komponenter av det primære utfallet. Henviser til studieprotokoll lenger oppe.</p> <p>Oppfølging: Ingen per-protokoll oppfølgingsvisitter eller koronar angiografi. Begge gruppene mottok et spørreskjema som tok for seg "quality of life". Oppfølging ble gjort etter hva som var klinisk praksis på sykehuset de gjennomførte PCI på.</p> <p>Blinding: Alle utfall ble vurdert av en komite bestående av intervensjonskardiologer som var blindet for pasientens prosedyre når de vurderte endepunktene (metoden for blinding beskrevet i tilleggstekst: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1607991/suppl_file/nejmoa1607991_appendix.pdf)</p> <p>Statistiske metoder: Basert på rundt 9000 pasienter og en absolutt-mellom-gruppe differanse (dvs forskjell i frekvens av primært endepunkt beregnet i prosent) på 3% ble studien beregnet til å ha en styrke på 93% for å detektere noe som faktisk var sant.</p>	<p>Ingen signifikante forskjeller i baseline karakteristika mellom de to gruppene.</p> <p>Etter en oppfølgingstid på seks år ble det funnet at det primære endepunktet ikke var signifikant forskjellig i de to ulike gruppene (DES vs BMS, HR 0.98, CI [0.88, 1.09] p=0.66)</p> <p>Det var heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene på insidens av individuelle komponenter av det primære samlede endepunktet. (Død: 8.5% PCI vs 8.4% CABG, myokardinfarkt: 11.4% PCI vs. 12.5% CABG, apopleks</p> <p>Resultater fra de sekundære endepunktene viste at insidensen for gjentatt revaskularisering var signifikant lavere hos DES gruppen (HR=0.76, CI [0.69, 0.85], p=0.001) og at insidensen av stent-trombose var signifikant lavere hos DES (HR=0.64, CI [0.41, 1.00], p=0.0498)</p> <p>Resultatene fra spørreskjemaet sendt ut til begge gruppene som tok for seg livskvalitet viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? ? Ja, utfall, tiltak og populasjon og sammenlikning godt beskrevet. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja, randomiseringsprosedyre beskrevet under materiale og metode. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Artikkelen beskriver median oppfølgingstid beskrevet (59 måneder), ingen pasienter ble tapt for oppfølging, men det var usikkert angående hvor komplett oppfølgingen var hos fem pasienter. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Nei, pasientene og intervensjonskardiologene som utførte PCI var kjent med hvilken stent som ville bli brukt. • Var gruppene like ved starten? Det var ingen signifikante forskjeller i baseline karakteristika mellom DES og BMS gruppen for utenom forskjell mellom gruppene i et par variabler som hadde med lesjonskarakteristika å gjøre. Blant annet lesjonstype 2B eller C, med signifikansnivå p=0.05. • Ble gruppene behandlet likt? Det er ikke beskrevet noen ulikheter i behandling og oppfølging bortsett fra eksposisjonen (DES eller BMS). • Hva er resultatene? Ingen forskjell i primært endepunkt, statistisk signifikant høyere insidens av gjentatt revaskularisering i BMS-gruppen. Signifikant høyere insidens av stent-trombose i BMS-gruppen sammenliknet med DES-gruppen. • Kan resultatene overføres til praksis? Alle de 20663 pasienter som gjennomgikk PCI i perioden sept 2008 – feb 2011 ble undersøkt for mulighet for innrulling, 12425 av disse oppfylte kriterier til å bli med i studien, omtrent halvparten av de som ikke oppfylte kriteriene hadde stent fra tidligere PCI (noe som var et eksklusjonskriterie). 9013 av de 12425 som oppfylte kriteriene ble innrullert i studien – dvs litt under halvparten av alle som gjennomgikk PCI i tidsrommet ble innrullert i studien, dette forteller at studiepopulasjonen er relativt representativ for populasjonen som gjennomgår PCI og derfor vil resultatene kunne overføres til praksis.
Konklusjon			
Hos pasienter som gjennomgår PCI var det ingen signifikante forskjeller mellom DES og BMS bruk i det kombinerte endepunktet bestående av død av uansett årsak og non-fatalt spontant myokardialt infarkt etter fem-års oppfølging. Gjentatt revaskularisering var signifikant høyere i BMS gruppen sammenliknet med DES gruppen.			
Land	Ulikheter i baseline karakteristika ble testet med T-test for uavhengige utvalg for numeriske variabler og Kji-kvadrat test for kategoriske/binære variabler. Analyse av		
Norge			

<p>År data innsamling</p>	<p>utfall basert på intention-to-treat prinsippet. Estimert hazard ratio (HR) ble brukt som effektestimater ved Cox-regresjon. Kaplan-Meier overlevelsesanalyse ble brukt.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja, både det primære utfallet og sekundære utfall er vurdert og presentert med hazard ratio, konfidensintervall og p-verdi. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader?
<p>Sept 2008 – Feb 2011.</p>	<p>Loss of follow up – ingen pasienter ble lost-to-follow up pga død, men det var usikkert angående om oppfølgingen hadde funnet sted hos fem pasienter.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: Ingen signifikante forskjeller i «baseline karakteristika» av de to gruppene. Studien oppgir ikke i forkant noen viktige konfunderende faktorer.</p> <p>Eksponeeringsvariabel validert/datagrunnlaget: Det er fra tidligere studier funnet sammenliknbare resultater for DES og BMS med tanke på mortalitet og risiko for myokardinfarkt. Det har i tidligere studier blitt vist en økt risiko for stent-trombose ved bruk av første-generasjons DES sammenliknet med BMS. Det er fra tidligere også funnet redusert risiko for stent-trombose og behov for gjentatt revaskularisering ved bruk av andre-generasjons DES sammenliknet med BMS.</p>		<p>Usikker på kostnader DES versus BMS, ikke beskrevet i artikkel. Ingen åpenbare ulemper ved DES sammenliknet med BMS, men studien fant noen fordeler.</p> <p>Styrke – Randomisert studie. Transparent studie mtp at formålet var klart, tiltakene, inklusjons/eksklusjons kriteriene og endepunktene var godt beskrevet. Resultater beskrevet for begge tiltakene og alle utfallene. Stor studiepopulasjon gir styrke for resultatet. Artikkelen viser til at tidligere studier på feltet har vist stort sett samme resultater.</p> <p>Svakhet – Denne store randomiserte studien har etter min vurdering ingen store svakheter. Det eneste som kan være noe å si på er at en studiepopulasjon burde, helt optimalt, kunne dekke de aller fleste i den spesifikke pasientpopulasjon. Dog fyller 60% av pasientene på feltet kriteriene for å bli med i studien og dette er veldig bra.</p>