

Koronar bypasskirurgi (CABG) før og nå – er total arteriell revaskularisering bedre?

En litteraturstudie og et historisk tilbakeblikk

Av Amalie Haugland



Veileder:

Theis Tønnessen

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

2022

Innholdsfortegnelse

ABSTRACT	3
INTRODUCTION	3
METHODS	3
RESULTS	3
CONCLUSIONS	3
ORDFORKLARINGER	4
1. INTRODUKSJON	5
1.1 INNLEDNING	5
1.2 FORMÅL MED STUDIEN	6
1.3 DEFINISJON	6
1.4 HISTORIE	7
2. METODE	9
2.1 LITTERATURSØK	9
3. RESULTATER	10
3.1 LIMA TIL LAD & SVG	11
3.2 BIMA	13
3.3 TOTAL ARTERIELL REVASKULARISERING	14
4. DISKUSJON	16
4.1 STYRKER OG SVAKHETER VED STUDIEDESIGN	17
4.2 VURDERING AV UTFALL I STUDIENE	19
4.2.1 <i>Oppfølgingstid</i>	19
4.2.2 <i>Mortalitet</i>	19
4.2.3 <i>Behov for gjentatt revaskularisering</i>	20
4.2.4 <i>Sternale sårkomplikasjoner</i>	22
4.2.5 <i>Kardielle hendelser</i>	22
4.3 KIRURGENS ERFARING	23
4.4 KOSTNAD OG RESSURSER	23
4.5 VALG AV GRAFTMATERIALE	23
5. KONKLUSJON	25
VEDLEGG	26
REFERANSER	28

Abstract

Introduction

Coronary artery bypass grafting (CABG) remains an established form of treatment for coronary artery disease. A successful outcome after CABG depends on whether the graft stays patent over time. Occlusion and stenosis lead to recurrence of angina, increased need for repeated revascularization and elevated mortality. The choice of multiple (MAG) or total arterial grafts (TAG) versus single internal mammary artery (IMA) with additional venous grafts is suspected to be of importance for long-term results. The aim of this study is to review current literature to determine the superior choice of graft.

Methods

This study is a non-systematical literature review. A search was conducted using PubMed by using the phrases “coronary artery bypass AND total arterial revascularization” and «coronary artery bypass AND graft selection”.

Results

A total of 40 studies were included. Observational studies suggest that the use of predominantly arterial grafts is associated with significant longer survival, but these studies have significant limitations. A large RCT showed no significant difference in total mortality or 10-year incidence of repeated revascularization, while excluding cross-over subjects. When including these cross-over subjects they showed using multiple or total arterial grafts resulted in significantly lower 10-year mortality, but these cross-over subjects may be a cause of bias. The same RCT found a significant higher rate of sternal wound infections in the BIMA group.

Conclusions

There is limited evidence to support the choice of MAG or TAG versus single IMA with venous grafts in CABG, and further studies are needed. A large randomized trial testing the arterial grafts hypothesis (ROMA) is in progress, and might lead to more conclusive answers.

Ordforklaringer

ART	Arterial Revascularization Trial
BIMA	Bilateral internal mammary artery – Bilateral indre brystarterie
CABG	Coronary artery bypass graft – Koronar bypasskirurgi
GEA	Gastroepiploic artery – Arteria gastroepiploica
HR	Hazard ratio – Hasard ratio
IEA	Epigastric inferior artery – Arteria epigastica inferior
IMA	Internal mammary artery – Arteria mammaria interna
KI	Confidence interval – Konfidensintervall
LAD	Left anterior descending artery – Fremre nedadstigende gren av venstre koronararterie
LIMA	Left internal mammary artery – Venstre arteria mammaria interna
MAG	Multiple arterial graft – Multiple arteriegraft
PCI	Percutaneous coronary intervention – Perkutan koronarintervensjon
RA	Radial artery – Arteria radialis
RABAGAST	The Radial Artery Bypass Graft Study of Tromsø
RCT	Randomized controlled trials – Randomiserte kontrollerte studier
RIMA	Right internal mammary artery – Høyre arteria mammaria interna
RR	Relative risk – Relativ risiko
SAG	Single arterial graft – Singel arteriegraft
SVG	Saphenous vein graft(s) – Vena saphena magna graft
TAG	Total arterial grafting – Total arteriell revaskularisering

1. Introduksjon

1.1 Innledning

Koronar bypasskirurgi (CABG) ble introdusert som behandlingsform mot angina pectoris på slutten av 1960-tallet (1). Operasjonen går ut på å forbiassere okkluderte og stenoserte koronararterier med autologe vener og arterier som graftmateriale. Frem til 2004 var det en jevn økning i antall CABG i Norge. Tidlig på 2000-tallet ble det utført rundt 4000 bypassoperasjoner i året. Siden den gang har det vært en nedgang i antall inngrep. I 2008 ble det utført 3474 inngrep, i 2019 var antallet nede i 1117. Det ser ut til at nedgangen i behandlingsevolum vedrørende CABG i Norge har flatet ut (2).

Perkutan koronar intervensjon (PCI) ble i 1981 innført som behandlingsteknikk i Norge og har vist seg å kunne være et godt alternativ til CABG, spesielt som symptomatisk behandling (3). Nedgangen i CABG kan derfor se ut til å skyldes både en endring ved at det er færre tilfeller med omfattende sykdom, og en økning i antallet som får utført PCI (4). Studier har vist at CABG er bedre enn PCI ved sykdom i flere kransarterier (5). En metaanalyse publisert i Lancet (6) støtter også disse funnene og viser til signifikant lavere mortalitet hos pasienter med trekarsykdom, kompleks tokarsykdom med LAD-stenose og ved diabetes mellitus som hadde gjennomgått CABG sammenliknet med PCI. Også pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon kommer bedre ut ved CABG sammenliknet med PCI (7). Valg av behandling til den individuelle pasient bør diskuteres på et tverrfaglig grunnlag i «Hjerteteam» der ulike behandlingsmuligheter overveies og tilpasses (8).

Et vellykket resultat etter bypasskirurgi avhenger først og fremst av om de anlagte graft holder seg åpne over tid. Okklusjon og stenosering medfører residiv av angina, økt behov for gjentatt revaskularisering og økt mortalitet (9). Valg av graftmateriale har vist seg å være av betydning for langtidseffektene etter inngrepet. Det er dokumentert at bruk av venstre arteria mammaria interna (LIMA) som bypassgraft til fremre nedstigende gren (LAD) av venstre koronararterie gir bedre langstidsresultater enn bruk av venøse graft alene (10, 11). Studiene har vist at okklusjonsraten for LIMA er signifikant lavere sammenliknet med venegraft. Dette er grunnen til at nettopp denne arterien tilstrebes som graft til LAD ved nesten alle koronaroperasjoner. Vanlig prosedyre i Norge i dag er å legge LIMA til LAD, og videre supplere med vena saphena magna (SVG) fra leggen til andre affiserte koronarkar (12). Gode angiografiske og kliniske resultater etter bruk av LIMA til LAD har gitt en forventning om at

multiple arterielle bypassgraft vil kunne bedre langtidsresultatene etter CABG sammenliknet med venegraft (10, 11).

1.2 Formål med studien

På bakgrunn av det overstående vil jeg i denne litteraturstudien først oppsummere bypasskirurgiens historie og utvikling. Videre vil jeg undersøke om det foreligger klare holdepunkter for at total arteriell revaskularisering gir økt langtidsoverlevelse sammenliknet med dagens praksis. Jeg vil foreta et litteratursøk og deretter vurdere funnene i relevant litteratur.

1.3 Definisjon

CABG er et kirurgisk inngrep som utføres for å gjenopprette normal blodsirkulasjon til et område som tidligere har vært preget av nedsatt blodforsyning grunnet kraftig forsnevrede eller okkluderte koronarkar. I forkant har pasienten gjennomgått angiografi med kontrast slik at stenoser og trange partier er kartlagt (13). Operasjonen starter typisk ved at kirurgen utfører en median sternotomi og sternumkantene skilles fra hverandre. Deretter høstes LIMA og eventuelt høyre arteria mammaria interna (RIMA) mens det samtidig tas ut vene fra leggen.

Hjerte-lunge-maskin kobles til pasienten og sørger for perfusjonstrykk og oksygenering ved at venøst blod tas fra høyre atrium og føres ved hjelp av en pumpe over en oksygeneringsmembran der blodet oksygeneres og får fjernet karbondioksid. Videre pumpes blodet inn i aorta ascendens via en kanyle. Hjertet settes ut av sirkulasjon ved bruk av tverrtang på aorta og bruk av kald kardioplegi, som beskytter myokard mot iskemi. Det er også mulig å operere uten bruk av hjerte-lunge-maskin, og dermed kun stabilisere den delen av hjertet graftet skal sutureres til («off pump») (14).

LIMA og SVG er i dag de hyppigst brukte graftene (13). Arteria mammaria interna, også kalt arteria thoracica interna, ligger like lateralt for brystbenet på begge sider, og er en gren av arteria subclavia. Venstre arteria mammaria interna blir hovedsakelig brukt som stilket graft, det vil si at den mottar sin naturlige blodtilførsel fra arteria subclavia. RIMA brukes i større grad også som fritt graft (15). Vena saphena magna er en overfladisk vene på medialsiden av legg og lår, som tømmer seg i vena femoralis i lysken. Venegraftene prepareres ved ligering av sidegrener og vendes slik at veneklaffene ikke hindrer for blodstrømmen. Graftene sys på

ende til side forbi partiet der karet er trangt og hvor det er teknisk mulig å lage en anastomose. Dersom det er behov for grafting av flere koronararterier kan venegraftet sys i sekvens (med flere distale anastomoser og en sentral anastomose til aorta). Det er også mulig å bruke andre arterier enn LIMA som graftmateriale (se Tabell 1). Noen studier har vist bedre langtidsholdbarhet sammenliknet med venegraft alene. Likevel brukes ikke disse arteriene rutinemessig i Norge i dag (16-18).

Inngrepet varer vanligvis to til tre timer, men dette kan variere. Når transplantatene er ferdig sydd kobles pasienten fra hjerte-lunge-maskinen, og hjertet overtar sirkulasjonen igjen. Mot slutten av inngrepet legger operatøren inn et mediastinaldren for å drenere væske fra operasjonssåret. Sternum lukkes med metallcerclager, og hud og underhud sutureres med resorberbar tråd. Pasientene blir vanligvis på sykehus ca en ukes tid for observasjon, smertelinding og fysioterapi (13).

Tabell 1. Arteriegraft til koronarkirurgi (16-18).

Arterielle transplantater
a. mammaria interna (IMA)
a. radialis (RA)
a. gastroepiploica (GEA)
a. epigastrica inferior (IEA)

1.4 Historie

I 1967 utførte René Favaloro den første offisielle aortokoronare bypassoperasjon ved Cleveland Clinic (19). Han introduserte en ny teknikk som ved hjelp av SVG forbipasserte et stenotisk segment av høyre koronararterie. Tidligere hadde kirurgene forsøkt andre teknikker, deriblant implantasjon av en talum ring for å holde graftene sammen. Favaloro koblet venen til aorta og videre til mer distale deler av kransarterien (20). Året etter rapporterte Favaloro om generelt gode angiografiske resultater hos 150 pasienter. Dette markerer starten på den operative teknikken som benyttes i dag.

Allerede på 70-tallet ble det derimot mer kjent at venøse transplantater har sine svakheter. Undersøkelser viste fortykkelse av intima og media med påfølgende fibrose i tiden etter operasjon (21). De histopatologiske funnene resulterte i en bekymring om langtidseffekten

knyttet til venøse transplantater. Store internasjonale studier fikk kirurger til i større grad å gå over til LIMA i stedet for venøse graft alene (10, 11, 22). Av autologe venegraft, som lenge var enerådende, okkluderes 15-30% i løpet av det første året og mer enn 50% i løpet av ti år postoperativt (23). En stor observasjonsstudie (11) viste signifikant forskjell i åpenhet av graftet når de sammenliknet LIMA og venegraft mot venegraft alene. Bruken av denne arterien som forbindelse til LAD, supplert med aortokoronare venebypass i stedet for venegraft alene reduserte forekomsten av sene myokardinfarkter med 29% og bedret overlevelsen ved tokars- og trekarssykdom (11). Dette har medført at LIMA i dag brukes som bypassgraft til LAD ved nesten alle koronaroperasjoner. Mot slutten av århundret ble det dokumentert at bypassoperasjon økte overlevelsen til pasienter med sykdom i flere koronararterier eller med venstre hovedstammestenoze sammenliknet med medikamentell behandling (24).

Det har over lengre tid vært diskutert hvorvidt man i forbindelse med bypass av stenoser på LAD med LIMA oppnår en tilleggsgevinst ved å anlegge et ytterligere arteriegraft fremfor venegraft til andre kransarterier. En retrospektiv studie gjennomført av Cleveland-gruppen på slutten av 90-tallet med mer enn 10 000 pasienter viste bedre langtidsoverlevelse og mindre behov for revaskularisering hos pasienter med to mammariagraft sammenliknet med dem med kun ett i tillegg til venegraft (25). Imidlertid var det en signifikant høyere andel pasienter som fikk infeksjon i sternumsåret i BIMA-gruppen. Studien til Cleveland-gruppen er en del av bakgrunnen for at Taggart et al. tidlig på 2000-tallet gjennomførte en stor randomisert kontrollert studie for å undersøke om bilaterale arteria mammaria interna (BIMA) graft gir et signifikant bedre langtidsresultat sammenliknet med LIMA alene (26).

Det er flere studier underveis, deriblant ROMA-studien, en stor RCT som i 2018 startet med å selektere pasienter inn i to grupper, en som får et enkelt arterielt transplantat supplert med venegraft og en andre gruppe med to eller flere arterielle transplantater (27).

2. Metode

2.1 Litteratursøk

I denne litteraturstudien har jeg brukt medisinske databaser og kliniske oppslagsverk i søket etter relevant litteratur. I tillegg til databasene PubMed og Cochrane Libray, har jeg også benyttet meg av UpToDate.

Søkeord i PubMed:

“Coronary artery bypass AND total arterial revascularization”

433 treff.

«Coronary artery bypass AND graft selection”

491 treff.

Litteratursøket ble gjennomført i januar 2021 og videre oppdatert i januar 2022. Søket ble i første omgang begrenset til systematiske review artikler, meta-analyser og randomiserte kontrollerte studier. Artikkene måtte ha fulltekst tilgjengelig på engelsk eller på et nordisk språk for å bli inkludert. Dette ga totalt 924 treff. Dubletter ble således fjernet og antallet var da nede i 858 treff.

En videre seleksjonsprosess ble basert på tittel og sammendrag. I tillegg til relevante artikler funnet i referanselisten til inkluderte review artikler, ble også andre artikler fra relevante hjertekirurgiske og nasjonale tidsskrift tatt med. Totalt ble 40 artikler vurdert.

3. Resultater

Tabell 2. Karakteristika over inkluderte studier (10-12, 25-31).

Forfatter	Studiedesign	Deltakere	Tiltak	Kontrollgruppe	Oppfølgingstid
Lytle et al. 1985 (11)	Retrospektiv observasjonsstudie	501	LIMA +/- venegraft	Venegraft	5-12 år
Loop et al. 1986 (10)	Retrospektiv observasjonsstudie	5931	LIMA +/- venegraft	Venegraft	10 år
Lytle et al. 1999 (25)	Retrospektiv observasjonsstudie	10 124	BIMA +/- venegraft	LIMA +/- venegraft	5-15 år
Bartnes et al. 2002 (12)	Prospektiv observasjonsstudie	52	LIMA +/- venegraft	Ingen	12 år
Engebreetsen et al. 2008 (31)	Prospektiv observasjonsstudie	1351	LIMA +/- venegraft	Den generelle normalbefolkning	3 år
Bartnes et al. 2010 (30)	Prospektiv observasjonsstudie	119	RA	Venegraft, IMA	1,3-3,9 år
Bartnes et al. 2013 (29)	Prospektiv observasjonsstudie	119	RA	Venegraft, IMA	1,3-3,9 år
Taggart et al. 2019 (26)	RCT	3102	BIMA +/- venegraft, RA	LIMA +/- venegraft, RA	10 år
Gaudino et al. 2018 (27)	Protokoll til RCT	Estimert 4300	MAG	LIMA +/- venegraft	10 år
Taggart et al. 2020 (28)	Post-hoc analyse	2484	TAG eller MAG	SAG	10 år

3.1 LIMA til LAD & SVG

Lytle et al. (11) viste i studien fra 1985 til bedre angiografiske resultater ved bruk av LIMA sammenliknet med SVG til affiserte koronarkar. De ønsket i tillegg å undersøke når stenose og okkludering inntreffer og sammenliknet derfor en tidlig angiografi mot en sen angiografi med en cut-off på 5 år. Forskergruppen gikk gjennom data fra pasienter operert ved Cleveland Clinic og som hadde gjennomgått to postoperative angiografier, første innen 5 år og andre minst 5 år etter operasjonen. Totalt 501 pasienter ble inkludert i studien; 100 mottok LIMA og SVG, 37 fikk LIMA alene og 364 fikk kun venegraft. Pasienter som ble reoperert mellom de to angiografiene ble ekskludert fra studien. Angiografi ble i første omgang gjennomført innen 5 år postoperativt med en mediantid på 15 måneder. Av alle venegraft som da ble undersøkt (n=786) var 82% åpne, 5% stenoserte og 13% okkluderte. Av alle LIMA graft (n=140) var 97% åpne, 1,5 % stenoserte og 1,5 % okkluderte. Sen angiografi (>5 år postoperativt) ble utført i median 88 måneder (fra minimum 60 til maksimalt 147 måneder). På det tidspunktet var 55% av alle venegraft undersøkt (n=645) fremdeles åpne, imens 19% var stenoserte og 26% okkluderte. Samtidig var 95% av LIMA-graft (n=136) åpne, 1% stenotisk og 4% okkluderte. Ved sen angiografi hos pasienter som enten hadde gjennomgått et hjerteinfarkt eller med anginaplager var 38% av graftene åpne, 20% var stenoserte og 42% var okkluderte. Hos asymptotiske pasienter var 63% av transplantatene åpne, 14% var stenoserte og 23% var okkluderte.

Studien til Loop et al. (10) fra 1986 sammenliknet pasienter som mottok LIMA til LAD alene eller kombinert med ett eller flere venegraft (n=2306) med en kontrollgruppe av pasienter som kun fikk venegraft (n=3625). Forskergruppen sammenliknet overlevelsen mellom de to gruppene 10 år postoperativt, ekskludert tidlig postoperativ død. Resultatene viste signifikant bedre overlevelse ved bruk av LIMA både for pasienter med ett-, to- og trekarssykdom (se Tabell 3). I tillegg var det etter 10 år signifikant færre sene hjerteinfarkter ($P<0,0001$), innleggelser av kardiell årsak ($P<0,0001$) og reoperasjoner ($P<0,0001$) sammenliknet med pasientene som fikk venegraft alene. Det var ingen signifikant forskjell i anginaplager mellom gruppene. I gruppen som brukte LIMA til LAD alene eller supplert med venegraft var 96,0% av LAD-graftene åpne ved angiografi etter ett år (n=855 graft), sammenliknet med 81,1% (n=1445 graft) i kontrollgruppen.

Tabell 3. 10-års overlevelse ved LIMA til LAD (med eventuelt venegraft for flerkarssykdom), sammenliknet med kun venegraft alene (10).

	LIMA til LAD + evt vene	Kun venegraft	P
Ettkarssykdom	93,4%	88,0%	=0,05
Tokarssykdom	90,0%	79,5%	<0,0001
Trekarssykdom	82,6%	71,0%	<0,0001

Bartnes og medarbeidere (12) publiserte i 2002 en studie som undersøkte langtidsresultater med LIMA som koronar bypass. 52 inkluderte pasienter ble fulgt i en periode på opptil 12 år. De ble alle operert med anlegging av LIMA til LAD. I tillegg fikk 48 pasienter anlagt en eller flere venegraft. I tre tilfeller ble også RIMA benyttet. 10 hadde hovedstammestnose, 29 hadde trekarssykdom og 11 ble operert akutt. 50 av pasientene ble utskrevet i live. Det var to alvorlige komplikasjoner, hvorav den ene var direkte relatert til bruk av LIMA. Seks år postoperativt gjennomgikk 40 av disse klinisk undersøkelse, arbeids-EKG og blodprøver. 38 ble undersøkt med angiografi. Alle hadde signifikant bedret sitt funksjonsnivå og 25 (63%) var uten angina. Av alle graft som ble undersøkt etter seks år var 94% av LIMA-graft åpne (n=47), 74% av venegraft åpne (n=90) og ett av de tre RIMA-graftene. Åpne graft er her definert som kontrastførende med <50% diameterreduksjon. Det kliniske bildet seks år postoperativt var klart korrelert til LIMA-graftets status, i det fire av fem med stenose eller okklusjon hadde residivangina og/eller iskemisk respons ved belastnings-EKG. Informasjon om residiv av angina og behov for gjentatt revaskularisering ble hentet fra journalene. Etter 12 år var 18 av pasientene (35%) døde, hvorav halvparten av koronarsykdom. 12-års mortalitet ble hentet fra folkeregisteret.

Engebretsen og medarbeidere (31) publiserte i 2008 en norsk studie som så på overlevelse etter CABG sammenliknet med en aldersjustert normalbefolkning. 1351 inkluderte pasienter fikk anlagt LIMA til LAD og venegraft til andre affiserte koronarkar ved Ullevål Universitetssykehus. Pasientene ble videre fulgt i en periode på tre år. Opplysninger om mortalitet ble hentet ut fra folkeregisteret. EuroSCORE ble brukt for å forutsi peri- og postoperativ 30-dagers dødelighet assosiert med CABG. Denne skåringsmetoden baserer seg på en kohort bestående av 19 030 voksne pasienter som har gjennomgått hjertekirurgi ved 128 kirurgiske sentre i åtte europeiske land. Ulike analyser har blitt brukt for å identifisere preoperative risikofaktorer som kan si noe om 30-dagers mortalitet. Dermed kan man sammenlikne EuroSCORE med faktisk mortalitet og få et estimat på kvaliteten av CABG ved

et gitt sykehus. I studien av Engebretsen et al. var det ingen signifikant forskjell i overlevelse i gruppen som gjennomgikk CABG sammenliknet med den generelle befolkningen etter ett, to og tre år. Samlet mortalitet var hos pasientene var 0,8% etter 30 dager, 2,8% etter ett år, 4,0% etter to år og 7,1% etter tre år. 30-dagers mortalitet var 0,8% i denne studien, mens forventet dødelighet i henhold til EuroSCORE var 3,6%.

3.2 BIMA

På bakgrunn av gode langtidsresultater ved å legge LIMA til LAD (10, 11), ønsket Cleveland-gruppen å undersøke mulighetene for å oppnå en tilleggsgevinst ved å anvende et ytterligere arteriegraft fremfor venegraft. Lytle et al. (25) publiserte i 1999 en retrospektiv studie som sammenliknet en gruppe pasienter (n=2001) som mottok BIMA alene eller supplert med venegraft med en annen pasientgruppe (n=8123) som fikk LIMA til LAD alene eller med venegraft. Totalt ble 10 124 pasienter inkludert i studien og sammenliknet med hensyn på mortalitet, reoperasjoner og angioplastikk. Overlevelse for BIMA-gruppen var 94%, 84% og 67% og for LIMA-gruppen 92%, 79% og 64% henholdsvis 5, 10 og 15 år postoperativt ($P<0,001$). Antall reoperasjoner ($P<0,0001$) og angiografier var signifikant høyere i gruppen av pasienter som fikk LIMA alene supplert med venegraft. Det var derimot en signifikant høyere andel pasienter som fikk infeksjon i sternumsåret i BIMA-gruppen ($P=0,001$).

Taggart med flere publiserte i 2016 (32) og 2019 (26) resultater av en stor randomisert kontrollert studie, kjent som ART. Flere observasjonsstudier (33) hadde tidligere vist lavere mortalitet når BIMA ble brukt i CABG sammenliknet med LIMA alene. Forskergruppen ønsket derfor å undersøke om rutinemessig bruk av RIMA i tillegg til LIMA ville gi bedre kliniske langtidsresultater. Fra 2004 til 2007 ble 3102 pasienter registrert inn i studien og operasjonene fant sted på 28 sykehus i syv ulike land. Inkluderte pasienter var de med sykdom i flere koronarkar som var satt opp til å gjennomgå CABG. I ART ble pasientene randomisert til å få enten BIMA (n=1548) eller LIMA (n=1554). LIMA ble i begge grupper alltid anvendt til LAD. Det ble supplert med RA eller SVG i begge gruppene dersom nødvendig. Randomiseringsprosessen ble utført ved hjelp av en telefon til koordineringssenteret. Det var påkrevd kirurgisk kompetanse som tilsvarte erfaring fra 50 eller flere operasjoner med bruk av BIMA, og det var forventet at en og samme operatør kunne utføre begge prosedyrer. Pasientene ble i tiåret etter operasjon fulgt opp per epost og telefon. I pasientgruppen som ble selektert til å få BIMA var det 83,6% som faktisk mottok

BIMA, og i LIMA-gruppen var det 96,1% som fikk LIMA som eneste brystarteriegraft. RA ble brukt hos 19,4% av pasientene i BIMA-gruppen og hos 21,8% av pasientene i LIMA-gruppen. Gjennomsnittlig antall graft i begge grupper var tre.

Det var ingen signifikant forskjell i verken mortalitet ($P=0,62$) uansett årsak eller i forekomst av gjentatt revaskularisering etter 10 år mellom gruppene som fikk den behandlingen de ble selektert til. Til tross for dette var det likevel en trend ($P=0,12$) mot en reduksjon av død og kardielle hendelser, fra 27,3% i singel IMA-gruppen til 24,9% i BIMA-gruppen. Sternale sårkomplikasjoner i løpet av de første 6 månedene postoperativt var 3,5% i BIMA-gruppen og 1,9% i LIMA-gruppen. Det ble utover dette gjennomført en analyse som sammenliknet pasienter som mottok flere arterielle graft med de som kun fikk et enkelt arterielt graft. I denne analysen så man altså bort i fra den originale randomiseringsprosessen i studien. Pasienter i LIMA-gruppen som også fikk RA, det vil si 21,8%, ble inkludert i gruppen av pasienter med mutiple arterielle graft. Resultatet av denne analysen viste 18,6% dødsfall i gruppen med to eller flere arterielle graft og 23,1% i gruppen med kun LIMA som arterielt graft.

I studien til Taggart et al. gjennomført på tidlig totusentallet var det en spesielt høy bruk av legemidler som en del av sekundærforebyggingen etter påvist hjertesykdom og aterosklerose. 70-90% av pasientene stod på aspirin, betablokkere og statiner etter 10 år. Dette er mer enn noen annen studie som sammenlikner PCI versus CABG. I tidligere studier har det vært rapportert en vesentlig lavere andel bruk av sekundærprofylakse blant pasienter gjennomgått CABG sammenliknet med dem som fikk stent (34).

3.3 Total arteriell revaskularisering

ART (26) var som tidligere nevnt designet for å sammenlikne 10-års overlevelse mellom en gruppe pasienter som fikk BIMA mot en annen gruppe som fikk LIMA. Forskergruppen viste at det var ingen signifikant forskjell i overlevelse eller gjentatt revaskularisering mellom de to gruppene. Som følge av at en høy andel pasienter ikke fikk den behandlingen de opprinnelig ble tildelt og at det ble supplert med at RA som et ytterligere arteriegraft, har samme gruppe utført en analyse basert på behandlingen pasientene faktisk fikk (28). Kun pasienter som mottok tre eller flere transplantater ble inkludert i analysen. Den endelige populasjonen bestod av totalt 2484 pasienter fordelt på tre grupper. Den første gruppen bestående av

pasienter med et enkelt arteriegraft (SAG), den andre med multiple arterielle transplantater (MAG) og en siste gruppe med kun arterielle graft (TAG).

Sammenliknet med SAG-gruppen var det en signifikant reduksjon av 10-års mortalitet i MAG- og TAG-gruppen ($P=0,02$). TAG-gruppen var assosiert med den laveste risikoen for sen dødelighet ($P=0,03$) og med en signifikant redusert risiko for død uansett årsak og gjentatt revaskularisering ($P=0,02$). Gruppene var ikke like jevne i pasientsammensetningen som de i ART. Deriblant var pasientene i TAG-gruppen i gjennomsnittet 2 år yngre og hadde mindre sannsynlighet for å ha samtidig høyresidig koronarsykdom og dårligere funksjonsklasse i NYHA-klassifisering, men mer sannsynlig til å ha en venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon $<50\%$.

RABAGAST av Bartnes med flere (29) ble designet for å se på forskjeller i graftokklusjon mellom RA, SVG og IMA. På bakgrunn av gode resultater ved bruk av LIMA ønsket forskergruppen å undersøke om det også forelå fordelaktige resultater ved bruk av RA sammenliknet med venegraft. Totalt 102 (86%) pasienter gjennomgikk angiografi 1,3-3,9 år etter CABG hvor status til de anlagte kar ble klassifisert som enten patent eller okkludert. LIMA ble hos alle pasientene lagt til LAD. Ved utskrivelse fra sykehus stod 92% av pasientene på acetylsalisylsyre og 89% på statiner. Resultatene viste derimot ingen signifikant forskjell i okklusjon mellom RA, SVG og IMA. Imidlertid var økte nivåer av kolesterol i serum signifikant ($P=0,029$) assosiert med økt risiko for graftokklusjon.

I en annen publikasjon av Bartnes et al. (30) gjennomgikk 102 av totalt 119 pasienter (86%), hvorav 21 kvinner, angiografi 1,3-3,9 år etter CABG. LIMA ble hos alle lagt til LAD. Det ble videre supplert med graft etter kirurgens skjønn. Ved bruk av RA var det en forutsetning å undersøke for tilstrekkelig håndperfusjon ved å komprimere RA (Allens test). I gjennomsnitt fikk hver pasient 2,9 graft bestående av 3,4 bypass. LIMA ble brukt hos 109 pasienter (92%), RIMA hos 16 (13%). 90% var fri for kardielle hendelser etter 2-3 år. Prosentandelen av graftene som fremdeles var blodførende var 97% for LIMA, 79% for RA og 87% for SVG. Forskjellen mellom SVG og RA var ikke statistisk signifikant forskjellig. Derimot var okklusjon av RA assosiert med preoperativt diagnostisert diabetes mellitus og det kvinnelige kjønn. Okklusjonraten for RA hos kvinner var imidlertid ikke signifikant høyere enn for SVG. Pasienter som stod på angiotensinreseptorblokkere assosiert med lavere forekomst av okklusjon.

Gaudino et al. (35) publiserte i 2018 protokollen til den pågående ROMA-studien som skal undersøke om det finnes signifikante bevis på at bruk av to eller flere arterielle transplantater sammenliknet med et enkelt arteriegraft er assosiert med en reduksjon mortalitet. For å gjøre dette er skal mer enn 4300 pasienter inkluderes og følges i en periode på minst 10 år. Pasienter yngre enn 70 år med venstre hovedstammestenoze og/eller flerkarsykdom randomiseres til et enkelt arteriegraft (SAG) eller flere arterielle graft (MAG) i en 1:1 ratio. Det primære utfallet skal være mortalitet uansett årsak. Utover dette skal sternale komplikasjoner, død av spesifikke årsaker og reinnleggelser undersøkes. Hos alle pasienter skal LIMA bli anastomosert til LAD. For pasienter som er randomisert til SAG-gruppen, vil SVG ellers bli brukt. Pasienter i MAG-gruppen vil suppleres med enten RA eller RIMA utover bruken av LIMA. 6-12 uker og seks måneder postoperativt skal pasientene undersøkes i henhold til egen sykehusrutine. Videre oppfølging vil bli foretatt per telefon hver sjette måned.

4. Diskusjon

Hovedmålet med denne litteraturstudien er å oppsummere bypasskirurgiens historie og utvikling, og videre undersøke om total arteriell revaskularisering gir lavere mortalitet og morbiditet sammenliknet med dagens praksis. Antall randomiserte studier på total arteriell revaskularisering er begrenset. En systematisk oversiktsartikkel (33) som inkluderte 15 961 pasienter, hvorav 4693 fikk BIMA-graft, viste til signifikant bedre overlevelse hos pasienter som fikk anlagt BIMA i stedet for LIMA alene. Mange av de inkluderte studiene er derimot for svake i form av ugunstig studiedesign til å kunne konkludere hvorvidt effekten er bedre enn tradisjonell behandling. ART viser imidlertid at det ikke er noen signifikant forskjell i overlevelse etter ti år mellom pasientgruppene (26).

En annen oversiktsartikkel så på overlevelsedata fra 14 observasjonsstudier og ART (36). Det fremgår av studien at 10-års overlevelsen for kontrollgruppen i ART var signifikant høyere enn tilsvarende i observasjonsstudiene (HR 0,86, KI 0,80-0,93). Videre var også 10-års overlevelsen for intervensjonsgruppen i ART signifikant lavere sammenliknet med observasjonsstudiene (HR 1,11, KI 1,03-1,20). Det kan derfor se ut til at det foreligger flere faktorer som har spilt inn på resultatet i studiene.

Studien til Engebretsen og medarbeidere (31) viser at overlevelse opp til tre år etter CABG er minst like høy som i den generelle norske befolkning. En vesentlig forklaring på dette kan

være at pasienter i studien behandles for en potensielt dødelig sykdom med CABG, som har en dokumentert mortalitetsreducerende effekt. På lengre sikt kan det tenkes at den kardiovaskulære sykdommen vil progrediere og gi CABG-opererte en høyere mortalitet sammenliknet med normalbefolkningen. Derimot, fremkommer det av studien at 30-dagers mortalitet er relativt lav (0,8%) ved bruk av LIMA supplert med venegraft. Noe av årsaken til dette kan være at venegraft er i større grad enn arterier utsatt for kaliberveksling og kinking dersom lengden ikke er tilpasset koronarkaret som skal forbipasses. Det kan ses ut til at jevnkalibrerte venegraft uten kink vil kunne holde seg åpne og blodførende selv mange år etter operasjon og dermed gi et godt klinisk resultat.

4.1 Styrker og svakheter ved studiedesign

Ulike forskningsdesign benyttes for å tilnærme seg datainnsamlingen i en studie. Valg av design gjøres først og fremst på bakgrunn av hva man ønsker å se på, men er også avhengig av tilgjengelige ressurser og tid. Alle design har både styrker og svakheter.

I en RCT blir deltakerne i studien selektert til enten en intervensjonsgruppe eller en kontrollgruppe ut fra tilfeldig loddtrekning. Intervensjonsgruppen blir utsatt for en type eksponering. Begge grupper følges over en tidsperiode, og effekten av intervensjonen kan i ettertid vurderes. Innen medisinsk forskning blir gjerne RCT sett på som gullstandarden innen forskningsdesign (37). Randomiseringen gir to grupper som er like ved studiens start. På denne måten kan man begrense eller fjerne feilkilder og faktorer som er assosiert med både eksponering og utfallet, slik at forskjellene mellom gruppene kun skyldes eksponeringen som intervensjonsgruppen ble utsatt for. Sammenliknet med observasjonsstudier kan man derfor med RCT i sterkere grad forklare kausale sammenhenger (38).

En annen styrke ved RCT er bruken av hypotetisk deduktiv metode, som vil si å forsøke å falsifisere i stedet for å bekrefte (37). En av utfordringene med denne metoden kan være strenge inklusjonskriterier og gjennomføring under kontrollerte og standardiserte forhold som kan medføre at resultatene ikke like lett kan overføres til den virkelige verden. En potensiell feilkilde i studien kan være skjevt fordelt frafall mellom gruppene. RCT kan gjennomføres med dobbel eller enkel blinding, det vil si at henholdsvis forskerne og deltakerne eller at kun deltakerne ikke vet hvem som havner i intervensjonsgruppen. Ulike former for blinding er vanskeligere når intervensjonen er åpenbar fra starten av.

ART (26) er den eneste store randomiserte kontrollerte studien gjort på arteriell revaskularisering. Studien redegjør godt for randomiseringsprosessen og hvilke statistiske metoder som anvendes for å analysere resultatet. Videre har studien et høyt antall inkluderte pasienter (3102) og en oppfølgingstid på 10 år. Frafall fra studien var jevnt fordelt mellom gruppene. Etter 10 år var det prosentvise frafallet på 22% i BIMA-gruppen og 23% i singel IMA-gruppen. Årsaker til bortfall oppgis som død (92%), trukket deltakelse fra studien (1%) og annet frafall (7%)

Studien til Taggart et al. er en ikke-blindet studie, det vil si behandlingen var kjent for både pasienter, helsepersonell og undersøkere. Det var altså kjent for alle parter hvem som var intervensjonsgruppen. Det kan gjøre studien sårbar for påvirkning. En av årsakene kan være knyttet til forventning og entusiasme til en ny behandlingsform. Dette kan med andre ord danne grunnlag for skjevhet dersom dette ikke tas med i betraktning og gi mer positive resultater enn ved en blindet RCT.

Videre var det i ART en høy andel pasienter som fikk en annen behandling enn den de ble selektert til. Det medførte en skjevfordeling i antall deltakere i hver gruppe. Nærmere 14% av pasientene i BIMA-gruppen fikk LIMA supplert med vene- eller annet arteriegraft. I den andre gruppen var det derimot kun 4% som fikk BIMA i stedet for LIMA. I en analyse som sammenliknet graftmateriale som pasientene faktisk mottok var det etter 10 år 8% forskjell i mortalitet i favør av multiple arterielle graft. Denne analysen er derimot ikke randomisert.

Kohortstudier er observasjonsstudier av grupper som enten kan følges over tid (prospetive) eller bruke innsamlet data til å se tilbake i tid (retrospektive). En klassisk studie innebærer at en gruppe mennesker blir fulgt opp over en periode for å se hvor mange som utvikler en ny egenskap eller sykdom som kan skyldes ulike eksponeringer. Fordeler er at det er mindre ressurskrevende enn en RCT, tar kortere tid å innsamle data og at man kan studere flere utfall samtidig fra en enkelt eksponent. I motsetning til RCT gjennomføres kohortstudiene i en naturlig setting som kan gi en relativt stor overføringsverdi til det virkelige liv.

Begrensinger til observasjonsstudier er at det er behov for mange deltakere for å kunne påvise en signifikant forskjell, i tillegg er det vanskelig å ta høyde for alle konfunderende faktorer. Gode statistiske metoder kan minimere denne usikkerheten, men aldri gjøre helt rede for eller fjerne mulighet for skjevhet.

Store observasjonsstudier (33, 39) favoriserer bruk av arterielle graft, til forskjell fra den konvensjonelle teknikken. Studiene hevder at BIMA er bedre enn singel IMA og venegraft når det gjelder langtidsoverlevelse. Derimot er flere av studiene imidlertid beheftet med metodologiske svakheter. De er ikke randomiserte, og sammenlikner historiske, retrospektive kohorter. Studiene viser til lovende resultater, men studiene er for svake i form av for liten populasjon og ugunstige studiedesign til at det kan konkluderes hvorvidt effekten er bedre enn tradisjonell konservativ behandling. Til tross for bruk av tilbøyelighetsanalyser finnes det alltid mulighet for skjevhet i forhold til randomiserte studier.

For å oppsummere kan en si at den store fordelen med RCT er at de vanligvis er best egnet til å trekke kausale slutninger fra. Ved bruk av observasjonsstudier er det vanskeligere å få oversikt over mulige feilkilder som kan påvirke sammenhengen mellom utfallet og eksponeringen som undersøkes.

4.2 Vurdering av utfall i studiene

4.2.1 Oppfølgingstid

Oppfølgingstiden til de inkluderte studiene nevnt i denne oppgaven er av ulik lengde. De fleste studiene er av lengre varighet, men det varierer fra en til fire år i RABAGAST (29, 30) til opp mot og over 10 år i studiene til Lytle et al. (11, 25), Loop et al. (10), Bartnes et al. (12) og Taggart et al. (26). For å kunne studere effekten av en intervensjon og videre konkludere, er det essensielt med en oppfølgingstid som er lang nok. Kort oppfølgingstid er ugunstig med tanke på å følge forløpet til graftene og den kliniske bildet til pasienten.

4.2.2 Mortalitet

Mortalitet er definert som endepunkt i flere av de inkluderte studiene (10, 12, 25, 26, 28, 31). Fordeler med dette er at det enkelt lar seg objektivt måle, og opplysninger om død kan uthentes fra folkeregisteret. Imidlertid kan det være vanskelig å skille mellom død av kardiell årsak og død av andre årsaker. Dette kan gi et over- eller underestimert tall, alt ut fra hva man velger å se på.

Når det gjelder studier som har undersøkt mortalitet, viser Loop et al. (10) til signifikant bedre overlevelse ved bruk av LIMA både for pasienter med ett-, to- og trekarssykdom 10 år postoperativt, sammenliknet med venegraft alene (se Tabell 3). En annen gruppe

gjennomførte en prospektiv studie (12) hvor de fulgte pasienter med LIMA som koronar bypass. Etter 12 år var 18 av pasientene (35%) døde, hvorav halvparten av koronarsykdom. Det vil være en fordel å kunne følge langtidseffektene av et anvendt graft over tid. Det er dog viktig å huske at gjennomsnittsalderen for pasienter som gjennomgår hjertekirurgi ligger rundt 65 år (2), noe som begrenser langtidsoppfølging av mortalitet uten spesifikk årsak. En retrospektiv studie (25) viste en signifikant ($P < 0,001$) ytterligere økt overlevelse etter 5, 10 og 15 år ved bruk av BIMA ($n=2001$) i stedet for LIMA ($n=8123$).

Ingen av de overnevnte studiene er randomiserte og bærer derfor preg av en viss usikkerhet knyttet til validiteten av resultatene. Resultat fra Taggart et al. (26) viser derimot ingen signifikant ($P=0,62$) forskjell i mortalitet uansett årsak etter 10 år mellom gruppene som fikk den behandlingen de ble selektert til. Det var likevel en svak tendens ($P=0,12$) mot en reduksjon av død i BIMA-gruppen.

Som følge av at en høy andel pasienter fikk en annen behandling enn den de ble selektert til og at RA ble brukt som graft ved siden av SVG, har det i ettertid blitt gjennomført flere ikke-randomiserte analyser basert på pasientmaterialet i ART (26, 28). Den første subanalysen (26) viste signifikant (justert HR 95% KI [0,68-0,95]) høyere mortalitet i gruppen med kun LIMA som eneste arterielle graft sammenliknet med pasienter som fikk to eller flere arterielle graft. Taggart et al. publiserte i 2020 en ytterligere analyse (28) hvor resultatet fra studien viste en signifikant reduksjon ($P=0,02$) i 10-års mortalitet i MAG- og TAG-gruppen sammenliknet med SAG-gruppen. Det er flere ulemper ved å se bort fra den originale randomiseringsprosessen, deriblant at gruppene ikke er like jevne i pasientsammensetningen som de opprinnelig var i ART.

4.2.3 Behov for gjentatt revaskularisering

Koronar angiografi er en røntgenundersøkelse av koronararteriene som sammen med klinikk vil være med å bestemme behov for revaskularisering. Det er en god måte å objektivt kartlegge stenoser og grad av blodgjennomstrømning til en del av myokard. En begrensning ved bruk av angiografiske resultater som endepunkt kan være at det har begrenset overføringsverdi. Det er nødvendigvis ikke slik at et angiogram samstemmer med det kliniske bildet til pasienten. Muligens kan kollateralutvikling forklare hvordan en pasient kan fremstå uten plager, men med signifikante stenoser.

Resultater fra samtlige studier har brukt angiografiske resultater som endepunkt. Lytle og medarbeidere (11) viste i en retrospektiv studie at LIMA (n=137) var overlegen SVG (n=464) fem til 12 år etter operasjon ($p<0,0001$). Det fremgår videre at hos pasienter som hadde gjennomgått hjerteinfarkt eller med anginaplager var 38% av graftene åpne, 20% var stenoserte og 42% var okkluderte. Hos asymptomatiske pasienter var 63% av graftene transplantatene åpne, 14% var stenoserte og 23% var okkluderte.

En annen studie (10) gjennomførte angiografi bare ett år etter CABG. Resultatene viste at hele 96% av LIMA-graft (n=855) var åpne, sammenliknet med 81% av venegraft (n=1445). Det var derimot ingen signifikant forskjell i anginaplager mellom gruppene. I studien til Bartnes et al. (12) gjennomgikk 38 av totalt 52 pasienter angiografi seks år etter operasjon som viste at 94% av LIMA-graft var åpne (n=47) sammenliknet med 74% av venegraft åpne (n=90). 63% av pasientene oppga å være uten anginaplager. Ut fra resultatene nevnt ovenfor kan man se at grad av stenose er av betydning for det kliniske bildet, men at det ikke er en klar sammenheng mellom angiogram og klinikk.

Når det gjelder studier som har sammenliknet BIMA mot singel IMA, fremkom det av studien til Lytle et al (25) en signifikant ($P<0,0001$) høyere forekomst av reoperasjoner og angiografier i gruppen som fikk LIMA. På den andre siden ble det i ART (26) vist til ingen signifikant forskjell i forekomst av gjentatt revaskularisering 10 år etter behandling.

RA ble i ART (26) utnevnt til å kunne være en stor konfunderende faktor. Grunnen til dette var at RA og SVG ble på lik linje anvendt i tillegg til IMA. Da ART ble designet tidlig på totusentallet var det ikke kjent at RA kunne ha ytterligere kliniske fordeler sammenliknet med SVG. Siden den gang har det vært vist til signifikant bedre angiografiske resultater og lavere forekomst av gjentatt revaskularisering og hjerteinfarkt, men ingen forskjell i mortalitet uansett årsak (40). I følge en oversiktsartikkel er RA assosiert med signifikant lavere forekomst av graftsvikt ($P<0,05$) og gjentatt revaskularisering ($P<0,05$), men ingen signifikant forskjell i kardielle hendelser sammenliknet med venegraft (41). På den andre siden har Bartnes et al. i RABAGAST (29, 30) vist ingen signifikant forskjell i okklusjon mellom RA og SVG. Det fremgår videre av studien at den relativt lave okklusjonsraten til SVG kan ses i sammenheng med implementering av sekundærprofylakse med aspirin og statiner. Koronar angiografi er gjennomført på et relativt tidlig tidspunkt (1,3-3,9år etter operasjon), og det kan derfor tenkes at okklusjonsraten til SVG vil kunne overstige RA på et senere tidspunkt. Økte

nivåer av serumkolesterol, diabetes mellitus og fravær av sekundær profylakse er assosiert med økt okklusjonsrate i RA.

4.2.4 Sternale sårkomplikasjoner

Til tross for lovende resultater ved bruk av dobbel IMA, viser Lytle et al. (25) i samme studie til en signifikant høyere ($P=0,001$) andel pasienter i BIMA-gruppen med infeksjon i sternumsåret. Dette samsvarer med funnet i studien til Taggart et al. (26) hvor en signifikant høyere andel pasienter i samme gruppe fikk sternale sårkomplikasjoner (RR, 1,81; 95% KI [1,16-2,81]) i løpet av de første seks måneder postoperativt. Det kan se ut til at pasientene blir mer utsatt for infeksjon i sternalsåret dersom begge IMA er brukt. Dette ser særlig ut til å gjelde overvektige og pasienter med diabetes mellitus (42). Derimot viser oversiktsartikkel til signifikant lavere forekomst av mediastinititt ved anvendelse av en teknikk som dissekerer arteriene fra omkringliggende vev, kalt skjelettisering (43). Artikkelen hevder videre at BIMA derfor kan benyttes hos alle pasienter, inkludert diabetikere.

4.2.5 Kardielle hendelser

Flere studier har også undersøkt forekomst av kardielle hendelser mellom intervensjons- og kontrollgruppen. I studien til Loop et al. (10) fra 1986 fremkommer det at etter 10 år var det signifikant færre hjerteinfarkter ($P<0,0001$) og innleggelser av kardiell årsak ($P<0,0001$) i gruppen som fikk LIMA sammenliknet med pasienter som kun fikk venegraft. Det var derimot i ART (26) ingen signifikant forskjell i forekomst av hjerteinfarkt (HR 95% KI [0,66-1,26]) eller hjerneslag (HR 95% KI [0,53-1,06]) mellom pasienter som enten fikk singel eller dobbel IMA. Det var likevel en tendens ($P=0,12$) til en reduksjon av sammensatt død og kardielle hendelser, fra 27,3% i singel IMA-gruppen til 24,9% i BIMA-gruppen. I analysen basert på den behandlingen pasientene faktisk fikk i ART kom det frem signifikant forskjell i forekomst av hjerteinfarkt og hjerneslag, hvor gruppen med multiple arterielle graft kom best ut. Denne analysen er imidlertid ikke randomisert og kan være preget av konfunderende faktorer som kan være vanskelig å gjøre rede for. På den andre siden kan det tenkes at pasienten likevel er mer homogene enn i store observasjonsstudier på bakgrunn av strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier i en RCT.

4.3 Kirurgens erfaring

Det kan se ut til at kirurgens operative erfaring kan ha noe å si for valg av behandling og dermed også det videre forløpet til pasienten. En av årsakene til at en såpass høy andel pasienter mottok en annen behandling enn planlagt i ART kan knyttes opp mot nettopp denne erfaringen (26). Det står skrevet i protokollen at hver operatør skal ha gjennomført minst 50 operasjoner med BIMA i forkant av studiens start. I ettertid har det kommet frem at dette aldri ble kontrollert. Samlet var det 14% som opprinnelig ble selektert til BIMA, men som i stedet fikk anlagt LIMA som eneste IMA-graft. Individuelt for hver kirurg varierte overkrysningsraten fra 0% til 100%. I en separat analyse (44) kom det frem at kirurger som opererte mer enn 50 pasienter i ART hadde en signifikant lavere mortalitet etter 10 år for pasientene sine.

4.4 Kostnad og ressurser

På bakgrunn av overnevnte er det flere faktorer som kan tyde på at anvendelse av BIMA i stedet for LIMA vil medføre økte kostnader og ressurser. Sammenliknet med singel IMA, er en CABG med dobbel IMA kirurgisk mer krevende og av lengre varighet. Operasjonen i seg selv er mer teknisk utfordrende og hovedoperatør må selv høste begge IMA. Ved standard prosedyre kan assisterende kirurg preparere venen fra leggen parallellt med det som foregår i feltet. Videre kan det tenkes at pasienten må bli liggende på sykehus noe lengre etter operasjon. Det har i samtlige studier også vært påvist signifikant høyere andel pasienter med infeksjon i sternumsåret og med behov for remodellering ved dobbel IMA (25, 26). Sett i et lengre perspektiv kan det tenkes at kostnadene ved singel IMA vil kunne overstige dobbel IMA dersom overlevelsen skulle vise seg å være bedre ved sistnevnte. En studie basert på pasientutvalget i ART (26) viser derimot til signifikant høyere kostnadsbruk ved anvendelse av BIMA sammenliknet med singel IMA og venegraft fem år etter operasjon (45).

4.5 Valg av graftmateriale

I løpet av de første tiårene etter at CABG ble innført, ble SVG hovedsakelig brukt som bypassgraft. Den er lett tilgjengelig og enkel å høste. En begrensning ved bruk av SVG er den relativt høye okklusjonstendensen (21, 23). Det kan henge sammen med overgang til systemisk sirkulasjon og medfølgende intimahyperplasi og lumenreduksjon. Okklusjon kan medføre residiverende kardielle hendelser, angina pectoris og død. Til tross for at venegraftsvikt er et vanlig funn hos pasienter som har gjennomgått CABG, er det tvetydlige

bevis om dens kliniske effekt på overlevelse. Det kan også se ut til at det foreligger en del sprikende dokumentasjon mellom angiografiske resultater og pasientens plager (29). Kanskje kan dette forklares ut fra kollateralutvikling og at også venegraft i større grad er avhengig av god kirurgisk teknikk?

Til tross for mange år med stor optimisme knyttet til anvendelse av dobbel IMA, er det fortsatt vanligst å bruke singel IMA hos de fleste pasienter i den vestlige verden.

Begrensningene er som tidligere nevnt relatert til mangelfulle signifikante bevis fra randomiserte studier (26) og kirurgiske ferdigheter. Imidlertid førte studien fra Cleveland clinic, som la frem fordelene med LIMA, til endring av praksis (25). Forskergruppen i ART konkluderte med ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom gruppene. Det var dog en høy andel som fikk en annen behandling enn selektert til. Analysen på bakgrunn av dette viser en signifikant forskjell i mortalitet og kardielle hendelser, hvor multiple arterielle graft kommer best ut. Denne analysen er imidlertid ikke randomisert og det kan være konfuserende faktorer som er vanskelig å gjøre rede for. Grunnet strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier i RCT, er pasientene likevel mer homogene enn i store observasjonsstudier.

På grunn av ulik oppbygging utvikler arterier sjeldent intimahyperplasi, som er utgangspunktet for okklusjon av vener. Sammenliknet med venegraft er lengden av hvert arteriegraft begrenset. Selv om flere arterier er tilgjengelige, er høstingen ressurskrevende. RA har blitt regnet som et tiltalende alternativ til SVG. Arterien har god tilgjengelighet og har egnet kaliber. Det finnes dog motstridende angiografiske resultater på arteriens holdbarhet (28-30).

Med de nevnte begrensninger er det utfordrende å sammenlikne resultater av total arteriell revaskularisering med konvensjonell CABG. Hovedgrunnen til dette er at det foreligger mangelfull evidens fra randomiserte studier. Observasjonsstudier favoriserer bruk arterielle graft, til tross for at metoden utvilsomt er mer teknisk krevende (25). Man kan tenke seg at de mest erfarne og flinkeste kirurgene vil være de som bruker flest arterielle graft i en observasjonsstudie. Da vil resultatet like gjerne kunne være et resultat av kirurgens ferdigheter som valg av graft materiale. Derfor er prospektivt randomiserte studier spesielt verdifulle og i ART ble det ikke vist signifikante fordeler ved bruk av dobbel IMA.

Noen av de uløste spørsmålene fra ART vil forhåpentligvis kunne bli besvart i ROMA-studien (27), som rekrutterer over 4000 pasienter til en eller to arterielle graft. Et viktig trekk

med denne studien er at kirurgens erfaring skal valideres. Resultatet av CABG kan i høyeste grad se ut til å i tillegg til valg av graft også avhenge av kirurgiske ferdigheter og bruk av retningslinjebasert medikamentell behandling. Det kan tenkes at CABG i større grad i fremtiden skal tilpasset hver enkelt pasient, ut fra alder, komorbiditeter og patofysiologi.

5. Konklusjon

Det er lite evidens for å støtte valget av MAG eller TAG fremfor singel IMA med venøse graft i CABG. Observasjonsstudier har vist signifikant bedre resultater ved å velge MAG eller TAG over venøse graft. Det er kun gjort en RCT som undersøker dette, ART, som ikke har påvist en signifikant forskjell i overlevelse eller behov for revaskularisering. ART har kun påvist en signifikant høyere andel pasienter med sternale sårkomplikasjoner i BIMA-gruppen.

Konklusjonen er dermed at det ikke finnes sterk evidens for å anbefale arterielle eller venøse graft i situasjonene vi har tatt for oss. Det trengs flere studier for å konkludere sikkert om dette. En stor pågående randomisert studie, ROMA, undersøker hypotesen om arterielle graft og kan forhåpentligvis gi flere oppklarende svar.

Vedlegg

Vedlegg 1. Utfall og funn ved inkluderte studier (10-12, 25, 26, 28-30).

Forfatter	Studiedesign	Utfall	Funn
Lytle et al. 1985 (11)	Retrospektiv observasjonsstudie	Angiografiske resultater.	<p>Tidlig angiografi (<5år):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Venegraft (n=786): 82% åpne, 5% stenoserter og 13% okkluderte. - LIMA (n=140): 97% åpne, 2% stenoserter og 2% okkluderte. <p>Sen angiografi (>5år):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Venegraft (n=645): 55% åpne, 18% stenoserter og 26% okkluderte. - LIMA (n=136): 96% åpne, 1% stenotisk og 4% okkluderte.
Loop et al. 1986 (10)	Retrospektiv observasjonsstudie	Mortalitet, hjerteinfarkt, innleggelser av kardiell årsak, reoperasjoner, angina, angiografiske resultater.	<p>Signifikant færre hjerteinfarkter ($P<0,0001$), innleggelser av kardiell årsak ($P<0,0001$) og reoperasjoner ($P<0,0001$) i LIMA-gruppen etter 10 år. Ingen signifikant forskjell i anginaplager mellom gruppene.</p> <p>Angiografi etter ett år: 96,0% av LIMA-graft (n=855) og 81,1% (n=1445 graft) av venegraft.</p>
Lytle et al. 1999 (25)	Retrospektiv observasjonsstudie	Mortalitet, reoperasjoner og angiografier, sternale sårkomplikasjoner.	<p>Overlevelse for BIMA-gruppen var 94%, 84% og 67% og for LIMA-gruppen 92%, 79% og 64% henholdsvis 5, 10 og 15 år postoperativt ($P<0,001$). Antall reoperasjoner ($P<0,0001$) og angiografier var signifikant høyere i gruppen av pasienter som fikk LIMA alene supplert med venegraft. En signifikant høyere andel pasienter fikk infeksjon i sternumsåret i BIMA-gruppen ($P=0,001$).</p>

Bartnes et al. 2002 (12)	Prospektiv observasjonsstudie	Funksjonsnivå og angina, angiografiske resultater, mortalitet.	Alle undersøkte (77%) hadde etter seks år et signifikant bedre funksjonsnivå og 63% var uten angina. Angiografi: 94% av LIMA-graft (n=47), 74% av venegraft (n=90) og 33% RIMA-graft (n=3) var åpne. Etter 12 år var 18 av pasientene (35%) døde, hvorav halvparten av koronarsykdom.
Bartnes et al. 2010 (30)	Prospektiv observasjonsstudie	Angiografiske resultater, kardielle hendelser.	90% var fri for kardielle hendelser etter 1,3-3,9 år. Angiografi: 97% av LIMA-graft, 79% av RA og 87% av SVG var åpne etter 1,3-3,9 år. Forskjellen mellom SVG og RA var ikke statistisk signifikant forskjellig.
Bartnes et al. 2013 (29)	Prospektiv observasjonsstudie	Angiografiske resultater.	Resultatene viste ingen signifikant forskjell i okklusjon mellom RA, SVG og IMA 1,3-3,9 år etter CABG.
Taggart et al. 2019 (26)	RCT	Mortalitet, gjentatt revaskularisering, kardielle hendelser, sternale sårkomplikasjoner.	Det var ingen signifikant forskjell i mortalitet (P=0,62) uansett årsak, i forekomst av hjerneslag og hjerteinfarkt, eller i forekomst av gjentatt revaskularisering etter 10 år mellom gruppene. En signifikant økning av sternale sårkomplikasjoner ble påvist i BIMA-gruppen.
Taggart et al. 2020 (28)	Post-hoc analyse	Mortalitet, gjentatt revaskularisering.	Etter 10 år var det en signifikant forskjell i mortalitet i favør av MAG- og TAG-gruppene sammenliknet med SAG-gruppen (P=0,02). TAG-gruppen med den laveste risikoen for sen mortalitet (P=0,03) og med en signifikant redusert risiko for død uansett årsak og gjentatt revaskularisering (P=0,02).

Referanser

1. Jones DS. CABG at 50 (or 107?) - The Complex Course of Therapeutic Innovation. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1809-11.
2. Fiane A, Bjørnstad J, Geiran O. Norsk Hjerterekirurgiregister Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. 2019.
3. Endresen K, Gunnes P. Perkutan koronar intervensjon internasjonalt og nasjonalt - etablering og utvikling. *Hjerteforum.* 2020.
4. Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, Wang K, Li H, Chinnakondepalli K, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2014;130(14):1146-57.
5. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38.
6. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet.* 2018;391(10124):939-48.
7. Shah S, Benedetto U, Caputo M, Angelini GD, Vohra HA. Comparison of the survival between coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with poor left ventricular function (ejection fraction <30%): a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(2):238-46.
8. Haaverstad R, Persson RM. Hvem skal diskuteres på hjertemøte? *Hjerteforum.* 2018.
9. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):616-26.
10. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986;314(1):1-6.
11. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(2):248-58.
12. Bartnes K, Vonen B, Tofte AJ, Gunnes P, Lunde P, Myrmed T, et al. [Long-term results with the left internal mammary artery as coronary bypass]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(6):594-8.
13. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med.* 2016;375(10):e22.
14. Bjørnstad J, Tønnessen T. Koronarkirurgi www.kirurggen.no Norsk Kirurgisk Forening; 2016 [Available from: <https://kirurgen.no/fagstoff/thoraxkirurgi/koronarkirurgi/>]
15. Wahba A, Tjomsland O, Haaverstad R, Karevold A. [Coronary surgery--arterial grafts instead of venous grafts?]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(6):599-602.
16. Kelly R, Buth KJ, Legare JF. Bilateral internal thoracic artery grafting is superior to other forms of multiple arterial grafting in providing survival benefit after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(6):1408-15.

17. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, Horii T, Isomura T, Hirose H, et al. Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I188-91.
18. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani JN, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(6):981-9.
19. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1960-7.
20. Sabik JF, 3rd. 50th Anniversary Landmark Commentary on Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-9. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):385-6.
21. Marti MC, Bouchardy B, Cox JN. Aorto-coronary by-pass with autogenous saphenous vein grafts: histopathological aspects. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1971;352(3):255-66.
22. Cameron A, Kemp HG, Jr., Green GE. Bypass surgery with the internal mammary artery graft: 15 year follow-up. *Circulation*. 1986;74(5 Pt 2):III30-6.
23. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation*. 1983;68(3 Pt 2):II1-7.
24. 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.
25. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(5):855-72.
26. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, Altman DG, Gray AM, Lees B, et al. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. *N Engl J Med*. 2019;380(5):437-46.
27. Gaudino M, Alexander JH, Bakaeen FG, Ballman K, Barili F, Calafiore AM, et al. Randomized comparison of the clinical outcome of single versus multiple arterial grafts: the ROMA trial-rationale and study protocol. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(6):1031-40.
28. Taggart DP, Gaudino MF, Gerry S, Gray A, Lees B, Dimagli A, et al. Effect of total arterial grafting in the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020.
29. Bartnes K, Hermansen SE, Dahl-Eriksen O, Bahar R, Busund R, Sorlie DG, et al. Arterial grafts do not counteract target vessel occlusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(5):e320-4.
30. Bartnes K, Hermansen SE, Dahl-Eriksen O, Iqbal A, Mannsverk JT, Steigen TK, et al. Radial artery graft patency relates to gender, diabetes mellitus and angiotensin inhibition. *Scand Cardiovasc J*. 2010;44(4):230-6.
31. Engebretsen KV, Friis C, Sandvik L, Tonnessen T. Survival after CABG--better than predicted by EuroSCORE and equal to the general population. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(2):123-8.
32. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, et al. Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2540-9.

33. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358(9285):870-5.
34. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Ahn JM, Park SJ, Hamza TH, Farkouh ME, et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):591-602.
35. Gaudino MFL, Taggart DP, Fremes SE. The ROMA trial: why it is needed. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(6):622-6.
36. Gaudino M, Rahouma M, Hameed I, Khan FM, Taggart DP, Flather M, et al. Disagreement Between Randomized and Observational Evidence on the Use of Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting: A Meta-Analytic Approach. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014638.
37. Stel VS, Jager KJ, Zoccali C, Wanner C, Dekker FW. The randomized clinical trial: an unbeatable standard in clinical research? *Kidney Int*. 2007;72(5):539-42.
38. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study designs in clinical research. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c218-21.
39. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):2005-12; discussion 12-4.
40. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, et al. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2069-77.
41. Zhang H, Wang ZW, Wu HB, Hu XP, Zhou Z, Xu P. Radial artery graft vs. saphenous vein graft for coronary artery bypass surgery : which conduit offers better efficacy? *Herz*. 2014;39(4):458-65.
42. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2470-81.
43. Toumpoulis IK, Theakos N, Dunning J. Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(6):787-91.
44. Benedetto U, Altman DG, Flather M, Gerry S, Gray A, Lees B, et al. Incidence and clinical implications of intraoperative bilateral internal thoracic artery graft conversion: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(6):2346-55 e6.
45. Little M, Gray A, Altman D, Benedetto U, Flather M, Gerry S, et al. Five-year costs from a randomised comparison of bilateral and single internal thoracic artery grafts. *Heart*. 2019;105(16):1237-43.