

UiO

# **Aortastenose- risikofaktorer og behandling**

**Statiner og ACE-hemmere ved aortastenose**

**Obligatorisk oppgave 11. Sem**

Kristian Wiig

Veileder: Terje R. Pedersen



2009

## **Innholdsfortegnelse**

<b>Summary</b>	<b>s. 3</b>
<b>1.0 Innledning</b>	<b>s. 3</b>
<b>2.0 Hva er aortastenose</b>	<b>s. 3</b>
<b>2.1 Etiologi og patologi</b>	<b>s. 3</b>
<b>2.2 Sykdommens naturlige forløp, klinikk og diagnose</b>	<b>s. 5</b>
<b>2.3 Behandling</b>	<b>s. 7</b>
<b>3.0 Studier</b>	<b>s. 7</b>
<b>3.1 Retrospektive studier – statiner</b>	<b>s. 7</b>
<b>3.2 Retrospektive studie – statin og ACE-hemmer</b>	<b>s. 10</b>
<b>3.3 Retrospektiv studie - ACE-hemmer</b>	<b>s. 11</b>
<b>3.4 Diskusjon - retrospektive studier statiner</b>	<b>s. 12</b>
<b>3.5 Diskusjon - retrospektive studier ACE-hemmere</b>	<b>s. 13</b>
<b>3.6 Prospektive studier-statinbehandling</b>	<b>s.14</b>
<b>3.7 Diskusjon prosepktive studier statiner</b>	<b>s.16</b>
<b>3.8 Prospektive studier med ACE-hemmere</b>	<b>s. 17</b>
<b>3.9 Diskusjon prospektive studier ACE-hemmere</b>	<b>s. 20</b>
<b>4.0 Oppsummering</b>	<b>s. 21</b>
<b>4.1 Konklusjon</b>	<b>s. 22</b>
<b>5.0 Referanseliste</b>	<b>s. 22</b>

## **Summary**

*Aortic stenosis is the most common adult heart valve condition seen in the Western world and its incidence continues to rise. No medical treatment has been proven to prevent or delay the disease process in the valve leaflets, and surgical intervention is the only definite treatment. This disease is predominantly due to degenerative calcification. Recent studies have demonstrated that the pathogenesis of calcific aortic stenosis is not merely a result of prolonged “wear and tear” and age associated valve degeneration, but an active, potentially treatable disease process. The histological findings are suggestive of a chronic inflammation, and theoretically, anti-inflammatory and anti-proliferative agents would be anticipated to alter the natural history of the disease. Statins and ACE-inhibitors are two commonly used treatments in cardiovascular disease that exhibit some of these desirable anti-inflammatory and anti-proliferative properties.*

*In large scale studies, statins have yet to show any long-term disease-modifying effects. The use of ACE- inhibitors has until recently been restricted due to concerns about hemodynamic side effects such as hypotension. In recent short-term trials, ACE-inhibitors have proven to be safe regarding medically induced hypotension. Trials evaluating the potentially long-term disease modifying effects of ACE-inhibitors are still awaited.*

## **1.0 Innledning**

Aortastenose er den vanligste klaffesykdom hos middelaldrende og eldre mennesker i den vestlige verden, og insidensen er økende<sup>1</sup>. Det er en kronisk sykdom som vanligvis utvikler seg asymptomatisk over mange år, eller tiår, men som fra symptomdebut er korrelert med høygradig stenose<sup>1</sup> og vesentlig redusert forventet overlevelsestid. Bortsett fra symptomatisk behandling ved langtkommen sykdom finnes det ingen etablerte medisinske alternativ til kirurgi. I det siste tiåret har det blitt forsket intensivt på medikamentell behandling for å bremse sykdomsprogresjon, hhv. lipidsenkende behandling og behandling med ACE-hemmere.

I denne litteraturstudien har jeg forsøkt å presentere det som foreligger av relevante studier om disse behandlingsstrategiene, samt en drøfting av resultatene.

Teksten er tenkt utformet slik at den skal kunne leses selvstendig uten andre kilder, og inneholder derfor først en faktadel om aortastenose. Målgruppa er primært andre medisinstudenter, og eventuelt andre som måtte ønske å oppdatere seg på området.

## **2.0 Hva er aortastenose**

### **2.1 Etiologi og patologi**

Aortastenose er i videste forstand forhindret passasje av blod fra venstre ventrikkel til aorta. Som regel er hindringen valvulær, men supra- og subvalvulær stenose forekommer også. Av valvulære obstruksjoner er det kalsifiserende aortastenose av degenerativ etiologi som dominerer bildet i dag. Tabell 1<sup>2</sup> viser de hyppigste årsakene til aortastenose etter alder.

Tabell 1

Årsaker til aortastenose
Nyfødte, barn og unge voksne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medfødt aortastenose</li> <li>• Medfødt subvalvulær aortastenose</li> <li>• Medfødt supravalvulær aortastenose</li> </ul>
Unge voksne til middelaldrende
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalknedslag og fibrose av medfødt bikuspid aortaklaff</li> <li>• Revmatisk aortastenose etter giktfeber</li> </ul>
Middelaldrende til eldre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degenerativ aortastenose</li> <li>• Kalknedslag i bikuspid aortaklaff</li> <li>• Revmatisk aortastenose etter giktfeber</li> </ul>

Prevalensen av bikuspid aortaklaff er ca 2 %, og grunnet økt hemodynamisk stress blir disse klaffene tidligere i livsløpet gjenstand for degenerative forandringer<sup>3</sup>. Årsakene til at degenerativ aortastenose dominerer bildet i vestlige land i dag antas å være korrelert med redusert forekomst og bedret behandling av revmatisk feber, noe som har gitt redusert prevalens av revmatisk klaffesykdom. Videre gir økt levealder økt forekomst av degenerative forandringer.<sup>1</sup> Tabell 2<sup>4</sup> viser etiologi for kalsifiserende aortastenose.

Tabell 2

Etiologi kalsifiserende aortastenose, Primær og sekundær klaffesykdom.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medfødt</li> <li>• Degenerativ</li> <li>• Revmatisk</li> <li>• Endokarditt</li> <li>• Hyperuremi</li> <li>• Inflammatorisk, sekundært til kronisk infeksjon</li> <li>• Homozygot type II</li> <li>• Hyperkolesterolemi</li> <li>• Pseudoexanthoma elasticum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA B27 valvulitis</li> <li>• Alkaptonuria</li> <li>• Gauchers sykdom</li> <li>• Hyperparatyreoidisme</li> <li>• Calsiphylaxis</li> <li>• Fabry`s sykdom</li> <li>• Medikament indusert</li> <li>• Incontinenti pigmenti</li> <li>• Paget`s sykdom</li> <li>• Hjerteklaff tumorer</li> <li>• Carcinoid hjertesykdom</li> </ul>

Degenerativ aortastenose har vært kjent i over hundre år, og antatt etiologi har vært degenerasjon grunnet langvarig mekanisk stress, ” wear and tear” hypotese. De siste 10-års forskning tyder derimot på at sykdommen kan være et resultat av en inflammatorisk prosess som er avhengig av biokjemiske, humorale og genetiske faktorer<sup>1</sup>. Således foreligger det i dag tre hovedhypoteser for hvordan aortastenose oppstår<sup>4</sup>

- Mekanisk stress som leder til degenerasjon og kalknedslag som i bikuspid aortaklaff.
- Autoimmunt fenomen som fører til degenerasjon.

- Kardiovaskulære risikofaktorer initierer en ”response to injury” prosess lik den man ser i aterosklerose.

Normale hjerteklaffer hos unge mennesker er tynne og nærmest gjennomsiktige med definerte lag og få celler. Med økende alder blir randsonen av klaffeseilene fortykket, de anatomiske lagene tynnes og det tilkommer flere fettceller. Gjennom siste års forskning har det kommet frem ny og overbevisende kunnskap som tyder på at sykdomsprosessen ved aortastenose har mange likhetstrekk med aterosklerose, og som følgelig styrker ”response to injury” hypotesen<sup>4</sup>. Ingen årsaksfaktorer er indentifisert for den primære endoteldefekten<sup>1</sup>. Histologisk undersøkelse av moderat og alvorlig degenererte klaffer viser endotel- og basalmembranskade samt subendothelial fortykkelse. Lesjonene inneholder dysorganisert kollagen, cellebilde som ved kronisk inflammasjon, lipider, ekstracellulær beinmatrix og beinminerale. Endestadiet av aortastenose er stive klaffeseil som er deformert av kalknedslag. Kalken ligger på seilene og strekker seg også inn i sinus Valsava. Det er ikke fusjon av seilene som ved skade etter revmatisk valvulitt<sup>3</sup>. Det finnes imidlertid også distinkte forskjeller mellom lesjonene ved aortastenose og aterosklerose. Skumceller og proliferasjon av glatt muskel som er betydningsfulle elementer i patogenesen ved aterosklerose er nesten fraværende ved aortasklerose, og videre er kalknedslaget i aortastenose mer utbredt og forekommer også tidligere i sykdomsprosessen enn ved aterosklerose<sup>1</sup>. Tabell 3<sup>4</sup> viser antatt kjente risikofaktorer for aortasklerose.

Tabell 3

Risikofaktorer for degenerativ aortastenose
Forhøyet lipoprotein a
Forhøyet LDL kolesterol
Røyking
Hypertensjon
Mannlig kjønn
Diabetes mellitus
Forhøyet serum kalsium
Forhøyet serum kreatinin

## 2.2 Sykdommens naturlige forløp, klinikk og diagnose

Degenerativ aortastenose er som sagt kjennetegnet av forhindret passasje av blod fra venstre ventrikkel til aorta, det oppstår en trykkgradient over klaffen. Tilstanden forutgår av aortasklerose, som er fortykning av klaffeseilene med kalknedslag, men uten passasjehindring av betydning. Aortasklerose er et svært vanlig funn ved ekkokardiografi, og sees hos rundt en fjerdedel av pasienter eldre enn 65 år<sup>5</sup>. Det er vist at ved aortasklerose er risikoen for død av hjertesykdom og risikoen for hjerteinfarkt begge 50 % høyere enn ved normale klaffer<sup>5</sup>. Omtrent 16 % progredierer til stenose i løpet av en syvårs periode<sup>6</sup>. Prevalensen av kalsifiserende aortastenose er 2-3 % ved 65 års alder. Symptomdebut er korrelert med drastisk økning i mortalitet, og gjennomsnittlig overlevelse er da kun to til tre år<sup>7</sup>. Om lag 10-15 % dør kort tid etter symptomdebut, og i rundt halvparten av tilfellene diagnostiseres sykdommen post mortem<sup>6</sup>. Nærmere 40 % av pasientene med alvorlig aortastenose har

samtidig koronar aterosklerose<sup>1</sup> og nærmere en tredjedel har hypertensjon<sup>8</sup>. Risikoen for hjerteinfarkt er ca 11 % over en femårsperiode<sup>6</sup> og insidensen av plutselig død er ca 1 % pr år hos dem med hemodynamisk signifikant stenose<sup>9</sup>. Grunnet hyppig komorbiditet med hypertensjon, koronar karsykdom og generell aterosklerose, kan de sykdomsspesifikke symptomene maskeres.

Den kliniske diagnosen vil i stor grad være preget av de anamnesticke opplysningene og symptomtriasen ”SAD”; Syncope, Angina og Dyspnoe. Svimmelhet er også et vanlig symptom. Opprettholdelsen av adekvat sirkulasjon mot stenosen induserer hypertrofi av venstre ventrikkel og oksygenbehovet øker. I tillegg vil det på grunn av høyt trykk i ventrikkelen bli nedsatt koronar perforasjon i diastolen. Kalknedslag i sinus Valsava kan også forstyrre koronar sirkulasjon. Disse forholdene kan gi opphav til en (relativ) iskemi selv med normale koronarkar<sup>7</sup>. Venstresidig hjertesvikt er vanlig, med både stuvning og pumpesvikt. Ved undersøkelse vil man kunne finne systolisk bilyd og eventuelt lavt pulstrykk, men normalt pulstrykk og fravær av bilyd utelukker ikke sykdommen. Ekkokardiografi med doppler brukes til å bekrefte diagnosen og bestemme alvorlighetsgrad. De viktige parametrene som brukes er gjennomsnittlig trykkgradient over klaffen, høyeste trykk gradient over klaffen og topphastighet over klaffen. Ved hjelp av kontinuitetsligningen kan man beregne klaffeareal<sup>10</sup>. Ved denne metoden vil også fortykninger og irregulære masser kunne visualiseres. For å kvantifisere forkalkning i klaffen brukes den CT-baserte undersøkelsesmetoden EBT, (Electron Beam computed Tomography). Her kan man ved hjelp av definert pixeltetthet og utbredelse identifisere kalsium, som videre kan kvantifiseres ved hjelp av isotropisk interpolation til Aortic Valve Calcium score, ”AVC score”<sup>11</sup>.

The American Heart Association sammen The American College of Cardiology foreslår følgende guidelines for inndelingen av sykdommen i mild, moderat og alvorlig stenose som vist i tabell 4<sup>7</sup>.

Tabell 4

Gradering av aortastenose
Mild stenose Areal > 1.5cm <sup>2</sup> Gjennomsnittsgradient < 25 mmHg Topp hastighet < 3m/s
Moderat stenose Areal 1.0-1.5 cm <sup>2</sup> Gjennomsnittsgradient 25-40 mmHg Topp hastighet 3-4 m/s
Alvorlig stenose Areal < 1.0cm <sup>2</sup> Gjennomsnittsgradient > 40 mmHg Topp hastighet > 4m/s

## 2.3 Behandling

Det finnes ingen etablerte medikamentelle behandlinger for aortastenose. Ved stuvning kan det være aktuelt med diuretika, digitalis og inotrope agens for å avlaste preload og øke kontraktilitet. Endelig behandling er kirurgisk, da enten med kunstig eller biologisk klaffeprotese. I noen tilfeller gjøres det også valvuloplastikk. Alle pasienter med aortastenose skal ha endokardittprofylakse<sup>7</sup>.

Det er forsket intensivt de senere år i søken etter en forebyggende og progresjonshemmende behandling av sykdommen. Særlig statiner er undersøkt, men også ACE-hemmere har vært gjenstand for utbredt utprøving.

Angrepspunktet for statiner i behandlingen av aortastenose er uklart. Statiner er nå veletablert lipidsenkende behandling ved hyperkolesterolemi og aterosklerotisk sykdom inklusive koronar hjertesykdom. Grunnet likhetstrekk mellom aterosklerose og aortastenose både i risikofaktorer og patologisk prosess, har det av mange blitt fremsatt hypoteser om mulig effekt ved aortastenose<sup>10,12-15</sup>. Det er derimot usikkert hvilke effekter av statiner som er de essensielle. Det kan reises spørsmål om lipidsenkende effekt og plakkstabilisering er like viktig som ved aterosklerose, da stenotiske klaffer knapt inneholder skumceller, men i hovedsak kalknedslag. Eller om det er andre farmakologiske effekter, som bedret endotelfunksjon, nedsatt celleproliferasjon eller hemmet aktivering av osteogent program i myofibroblaster<sup>16</sup>. Rajamannan et al.<sup>17</sup> har vist at atorvastatin kan hemme ekspresjon av osteoblastmarkører i dyremodell, og derav muligens bremse kalknedslag.

Angrepspunktet for ACE-hemmere ved aortastenose kan noe forenklet sies å være todelt-biokjemisk og hemodynamisk. O'Brien et al.<sup>18</sup> viste at ACE og angiotensin II er tilstede i stenotiske og sklerotiske klaffer, og at AT 1 reseptor hyppigere finnes i klaffer med langtkommen sykdom enn i friske klaffer. Det er tidligere bevist at angiotensin II har en rekke proinflammatoriske effekter. Blant annet kjemotaktisk effekt på monocytter, fremmer adheranse på glatte muskelceller, reduserer efflux av kolesterol fra makrofager og reduserer effektivitet av det intrinsiske fibrinolytiske system via produksjon av PAI-1<sup>18</sup>. Hemodynamisk vil trykk-belastningen på venstre ventrikel indusere hypertrofi, apoptose og sklerose som igjen vil forsterke både systolisk og diastolisk svikt ved stenose. ACE-hemmere er vist å ha gunstig effekt på myokardfibrose ved hypertensjon<sup>19</sup>. Videre vil lavere trykk også avlaste det hemodynamiske stresset på klaffene<sup>1</sup>. Det har vært en generell skepsis til bruk av ACE-hemmere og andre vasodilatorer hos pasienter med aortastenose, da effekten av redusert afterload i kombinasjon med fiksert obstruksjon teoretisk kunne gi hypotensjon og forverret symptomatikk.

### **3.0 Studier**

I det følgende vil de mest vesentlige studiene om behandling av aortastenose med statiner og ACE-hemmere presenteres, og deretter diskuteres. Først fremlegges små retrospektive studier som genererte hypoteser om de nevnte behandlinger, og deretter større og retningsgivende prospektive randomiserte studier. Funn som blir beskrevet som signifikante har  $p \leq 0.05$ . Normalfordelte variabler oppgis  $\pm$  SD. Variabler som ikke er normalfordelte oppgis med medianverdi.

### **3.1 Retrospektive studier - statiner**

#### **3.1.1 Association of Coronary Risk Factors and Use of Statins With Progression of Mild Valvular Aortic Stenosis in Older Persons<sup>12</sup> Aronow et al.**

I denne ikke-randomiserte retrospektive studien er det inkludert data fra alle pasienter  $\geq 60$  år med mild aortastenose i et materiale, som hadde blitt fulgt opp med ekkokardiografi-doppler etter 2 år eller mer for å estimere progresjon av stenose. Mild aortastenose ble definert som systolisk toppgradient over klaffen fra 10 til 25 mm Hg. Endepunktet var økning i toppgradient over klaffen. Totalt ble det inkludert 180 pasienter, 55 menn og 125 kvinner, med gjennomsnittsalder  $82 \pm 5$  år. Oppfølgingsperioden var  $33 \pm 12$  måneder. Parametrene som ble undersøkt var kjønn, røyking, hypertensjon, diabetes mellitus, overvekt, serum LDL  $\geq 125$  mg/ml, serum HDL  $\leq 35$  mg/ml, triglycerider  $\leq 190$ mg/ml og behandling med statiner.

Studien konkluderer at mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, diabetes, serum LDL kolesterol  $\geq 125$  mg/ml og HDL kolesterol  $\leq 35$ mg/ml og bruk av statiner (invers effekt) alle er uavhengige og signifikante prediktorer for stenosering.

#### **3.1.2 Effect of Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on the Progression of Calcific Aortic Stenosis<sup>13</sup> Navoro et al.**

I denne retrospektive studien ble alle pasienter med mild til moderat aortastenose, definert som aortaklaffareal  $\geq 1.0 \leq 1.8$  cm<sup>2</sup>, i et materiale screenet for inkludering. Andre inklusjonskriterier var 2 eller flere ekkokardiografi-doppler undersøkelser med 12 eller mer måneders mellomrom. Eksklusjonskriterier var ejeksjonsfraksjon  $< 50$  %, aortaregurgitasjon  $> 2+$  og ekkokardiografiske funn som ved revmatisk klaffesykdom. 174 pasienter ble inkludert, 77 menn og 97 kvinner. Gjennomsnittlig alder var  $68 \pm 12$  år. Gjennomsnittlig tid mellom ekkokardiografi undersøkelser var  $21 \pm 7$  måneder. 57 pasienter ble behandlet med statiner, 117 hadde ikke fått behandling med statiner. Andre undersøkte variabler var alder, kjønn, koronarhjertesykdom, hypertensjon, diabetes, røykere, dialysetrengede nyresvikt, bikuspidaortklaff, kreatinin, triglycerider, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og total kolesterol. Det primære endepunktet var årlig reduksjon i klaffeareal.

Pasienter som brukte statiner var i gjennomsnitt eldre og hadde oftere hypertensjon, diabetes mellitus, forhøyede triglycerider og koronar hjertesykdom enn pasientene i ikke-statingruppa. Det var ingen signifikante forskjeller i baseline hemodynamiske parametre.

Analysene viser signifikant mindre økning i topphastighet for behandlingsgruppa, men ikke i gjennomsnittlig hastighet. Årlig reduksjon av klaffeareal i ikke-behandlingsgruppa var  $0.11 \pm 0.18$  cm<sup>2</sup> versus  $0.06 \pm 0.16$  cm<sup>2</sup> i behandlingsgruppa, noe som tilsvarer et 45 % mindre stenoseprogresjon. Reduksjonen var også signifikant når det ble justert for forskjeller ved baseline.

Ved analyser av assosiasjon mellom reduksjon i LDL-kolesterol og forandring i stenose progresjon fremkommer ingen signifikante sammenhenger, kun en moderat assosiasjon mellom topphastighet og gjennomsnittshastighet over klaffen. Sammenhengen mellom reduksjon i LDL og klaffeareal var ikke signifikant.



For uten bruk av statiner var det bare alder av de undersøkte variablene som ble funnet å være assosiert med stenose progresjon.

### **3.1.3 Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community**<sup>10</sup> Bellamy et al.

I denne retrospektive studien var målet å undersøke sammenhengen mellom kolesterol, bruk av kolesterolsenkende medikamenter og progresjon av aortastenose i en spesifikk befolkning. Utgangspopulasjonen var alle 18 år eller eldre pasienter med aortastenose i Olmsted County i Minnesota fra januar 1987 til mars 2000. Inklusjonskriteriene var gjennomsnittsgradient  $\geq 10$  mmHg og aortaklaffareal  $\leq 2$  cm<sup>2</sup> bestemt med ekkokardiografi-doppler med samtidig måling av kolesterol, og en ekkokardiografisk kontrollundersøkelse  $\geq 6$  måneder senere.

Eksklusjonskriterier var medfødt hjertefeil (annen enn bikuspid aortaklaff), sykehistorie med revmatisk hjertesykdom og korrelerende ekkokardiografiske funn, kreatinin  $\geq 2$  mg/dl, annen lipidsenkende behandling enn statiner, subvalvulær stenose, aortainsuffisiens < mild, og tidligere aortaklaffekirurgi, plastikk eller dekalsifisering. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var  $3.7 \pm 2.3$  år.

Totalt ble 156 pasienter inkludert, gjennomsnittsalder  $77 \pm 12$  år. Det var 90 menn og 66 kvinner. 118 mottok ikke behandling og 38 ble behandlet med statiner. Endepunktet var total forandringer i klaffareal og gjennomsnittsgradient.

#### Progresjon i ikke-statingruppa

Gjennomsnittlig gradient økte fra  $22 \pm 12$  mmHg til  $39 \pm 19$  mmHg, og klaffarearealet minsket  $1.20 \pm 0.35$  cm<sup>2</sup> og til  $0.92 \pm 0.33$  cm<sup>2</sup>. Det fantes ikke forskjell i progresjon blant 17 pasienter med bikuspid aortaklaff og 101 pasienter med degenerativ etiologi. Det fantes ingen korrelasjon mellom baseline eller kontroll triglycerid- eller LDL-kolestereolverdier og progresjon av stenosering, verken i areal eller andre parametre.

#### Progresjon i statingruppa

Pasientene i statingruppa var noe yngre enn pasientene i ikke-statingruppa, hhv  $73 \pm 11$  og  $78 \pm$  år. Flere hadde koronarhjeresykdom enn i ikke-statingruppa, og de hadde også høyre triglycerider, total kolesterol og LDL-kolesterol. Baseline aortaklaffareal var også noe større enn i ikke-statingruppa.

Gjennomsnittlig gradient økte fra  $18 \pm 7$  mmHg til  $27 \pm 12$  mmHg, og aortaklaffareal avtok fra  $1.32 \pm 0.29$  cm<sup>2</sup> og til  $1.13 \pm 0.35$  cm<sup>2</sup>. Justert for forskjellen i baseline klaffareal var forskjellen mellom reduksjon av areal i de to gruppene fortsatt signifikant. Det ble ikke funnet signifikant korrelasjon mellom verken hypertensjon, diabetes mellitus, røyking og kjent koronar hjertesykdom og progresjon av aortastenose.

### **3.1.4 HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium**<sup>14</sup>. Bellamy et al.

I denne retrospektive studien var hypotesen om statiner kan påvirke hastigheten av kalknedslag i aortaklaffen, bedømt med AVC-score. Utgangspopulasjonen var pasienter som

hadde blitt henvist til EBT fra primærlege for å kvantifisere kalknedslag i koronarkar minst to ganger og med lengre enn 6 måneders mellomrom. Eksklusjonskriterier var venstresidig hjertesvikt, kliniske tegn på koronarhjertesykdom, tidligere ACB eller angioplastikk eller grenseverdi AVC-score. Totalt 65 pasienter ble inkludert, 28 som brukte statiner ved begge undersøkelser og 37 som ikke brukte statiner i løpet av perioden. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var  $2.5 \pm 1.6$  år. I statingruppa var det dobbelt så mange med hyperkolesterolemi og hypertensjon, ellers var alder, diabetes, røyking og positiv familieanamnese på koronarhjertesykdom likt fordelt. I statingruppa var det over 60 % lavere akkumulasjon av kalsium enn i ikke-statingruppe, og ca 45 % færre pasienter hadde definitiv progresjon i AVC. Begge resultater var signifikante.

### **3.2 Retrospektiv studie - statiner og ACE-hemmere**

#### **3.2.1 Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors delay Progression of Aortic Stenosis<sup>15</sup>. Rosenheck et al**

I denne retrospektive studien ble totalt 211 pasienter inkludert, derav 104 kvinner og 107 menn med gjennomsnittsalder  $70 \pm 10$  år, og det analyseres data fra 3 behandlingsgrupper, hhv statiner (50 pasienter), ACEI (102 pasienter) og kombinert behandling (32 pasienter). Inklusjonskriteriene var aortastenose med topphastighet  $>2.5$  m/s, og  $\geq 2$  ekko-cor undersøkelser med 6 måneders eller lengre tidsmellomrom. Eksklusjonskriterier var venstresidig hjertesvikt, andre signifikante hemodynamiske klaffefeil (moderate eller alvorlige) og revmatisk klaffesykdom. Endepunktet var effekten av statiner og ACE-hemmere på hemodynamisk progresjon av aortastenose. Baseline hemodynamiske verdier: topphastighet  $3.96 \pm 0.86$  m/s, gjennomsnittlig gradient  $42 \pm 19$  mmHg og klaffeareal  $0.84 \pm 0.23$  cm<sup>2</sup>. Gjennomsnittlig tidsintervall mellom første og siste elektrokardiografiske undersøkelse var  $24 \pm 18$  måneder. Andre undersøkte variabler var kjønn, alder LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, kreatinin, koronar hjertesykdom, hypertensjon, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, kroppsoverflate og BMI.

Pasienter som ble behandlet med statiner var eldre og hadde oftere koronar hjertesykdom og hyperkolesterolemi enn de som ikke ble behandlet med statiner. Pasienter som ble behandlet med ACE-hemmere hadde høyere kreatinin verdier, oftere hypertensjon samt også oftere hyperkolesterolemi enn dem som ikke ble behandlet med ACE-hemmere.

#### Statiner og progresjon av aortastenose

Hemodynamisk progresjon var signifikant lavere blant pasienter som ble behandlet med statiner enn blant pasienter som ikke ble behandlet med statiner, hhv  $0.10 \pm 0.41$  m/s pr år økning i topphastighet mot  $0.39 \pm 0.42$  m/s pr år. Denne effekten var tilstede både blant de med moderat stenose og de med alvorlig stenose. I gruppa med alvorlig stenose, definert som topphastighet over  $>4$  m/s ( $n=97$ ), var progresjonen  $0.03 \pm 0.46$  m/s mot  $0.41 \pm 0.47$  m/s per år. I gruppa med moderat aortastenose, definert som topphastighet mellom 2.5 – 4 m/s, var progresjonen  $0.16 \pm 0.38$  m/s mot  $0.37 \pm 0.38$  m/s pr år. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom forskjellige preparater eller doseringer. Kolesterolverdiene korrelerte ikke med hemodynamisk progresjon hverken i statingruppa eller ikke-statingruppa. I en

multivariabel analyse som inkluderte alder, kjønn, hyperkolesterolemi, hypertensjon, koronar hjertesykdom, behandling med ACE-hemmere og behandling med statiner, var det bare behandling med statiner som var individuelt relatert til progresjon av sykdommen.

ACE-hemmere og progresjon av aortastenose

ACE-hemmere hadde ingen signifikant effekt på hemodynamisk progresjon. Blant pasienter behandlet med ACE-hemmere økte topphastigheten med  $0.29 \pm 0.44$  m/s per år mot  $0.35 \pm 0.44$  m/s per år i ikke-ACE-hemmer gruppa. Ingen signifikant forskjell ble funnet mellom de forskjellige preparater og doseringer. Videre var det heller ingen signifikant forskjell i hemodynamisk progresjon mellom normotensive, hypertensive behandlet med ACE-hemmer og hypertensive som ikke ble behandlet med ACE-hemmere. Det fantes heller ingen korrelasjon mellom systolisk eller diastolisk blodtrykk og progresjon verken i ACE-gruppa eller i ikke-ACE-gruppa.

### **3.3 Retrospektiv studie - ACE-hemmere**

#### **3.3.1 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in Aortic Valve Calcium<sup>11</sup>.** O'Brien et al.

I denne retrospektive studien er hypotesen om behandling med ACE-hemmere bremser akkumulasjon av kalk i aortaklaffen. Inklusjonskriterier var at det var utført minst 2 EBT undersøkelser med mist 6 måneders mellomrom, hvor det ved første ble påvist en AVC score over 10 (grenseverdi), og at pasienten var asymptomatisk for koronar hjertesykdom.

Pasientene som ble screenet for inkludering var i utgangspunktet undersøkt med EBT for å kvantifisere kalsiumopphopning i koronarkar. Totalt 123 pasienter ble inkludert, 81 % menn. Gjennomsnittsalder var  $68 \pm 9$  år og gjennomsnittlig oppfølgingstid var  $2.6 \pm 1.8$  år. 43 pasienter hadde blitt behandlet med ACE-hemmere, de resterende 80 ikke. Andre undersøkte variabler var hypertensjon, røyking, prematur koronarkarsykdom i familieanamnese, hyperlipidemi, diabetes og bruk av statiner. Annet enn høyere prevalens av hypertensjon i gruppa som ble behandlet med ACE-hemmere var det ingen signifikante forskjeller i baseline karakteristika.

I analyser som inkluderte begge gruppene var median årlig progresjon i AVC score på 19 %. 78 pasienter (63 %) hadde en progresjon på 12.4 % eller mer, som ble definert som definitiv AVC progresjon.

I ikke-justerte analyser hadde ikke-ACE-hemmergruppa signifikant høyere øking i AVC score enn ACE-hemmergruppa hhv 29.3 % versus 6.4 %. Også absolutt årlig forandring var marginalt signifikant mindre i ACE-hemmergruppa. Andelen pasienter som hadde definitiv AVC-score forandring var også signifikant høyere i ikke-ACE-hemmergruppa.

I analyser som justerer for forskjeller i baseline AVC-score og analyser som justerer for andre variabler, var fortsatt både progresjon pr år og absolutt forandring i AVC signifikant lavere i ACE-hemmergruppa. Etter multivariabel analyser for både baseline AVC og andre variabler var det også signifikant flere i ikke-ACE-hemmergruppa som hadde definitiv AVC progresjon.

Resultatene forble uforandret når en justerte for bruk av statiner.

### **3.4 Diskusjon - retrospektive studier statiner**

Samtlige fem overnevnte retrospektive studier viser signifikant sammenheng mellom statinbehandling og progresjon av aortastenose, og er således hypotesedannende. De kan ikke direkte og uselektivt sammenlignes, da ingen av dem er av samme protokoll med tanke på størrelse, oppfølgingstid, preparater, inklusjons- og eksklusjonskriterier med mer. Det er også vanskelig å sammenligne Shavelle et al. sin studie med de andre, da den skiller seg i metode og endepunkt fra de andre.

Et viktig men interessant skille kan gjøres mellom Bellamy et al. sin befolkningsstudie og de andre, da den ikke er utsatt for samme henvisningsbias som uni-sentermaterialene. Videre er det også viktig å reise spørsmålet om hvorfor ekkokardiografisk undersøkelse ble utført, og hva indikasjonen for statinbehandling var. Etter gjeldende retningslinjer er det rimelig å anta at statinbehandling ble initiert på bakgrunn av hyperkolesterolemi og/eller karsykdom inklusive koronarhjertesykdom. Således er det mulig at deler av statingruppa i utgangspunktet ble undersøkt ekkokardiografisk for annen sykdom enn aortastenose, som egentlig var et bifunn. Dette er da forutsatt at andre indikasjoner for ekkokardiografi fordeler seg likt mellom gruppene. Videre er det da mulig at man delvis har sammenlignet pasienter med sammenfallende koronarkarsykdom og aortastenose mot enkeltstående aortastenose, som i utgangspunktet kan ha prognostiske og behandlingsmessige ulikheter. Shavelle et al. har delvis justert for dette ved å ekskludere pasienter med symptomatisk koronarkarsykdom. Dette reiser også muligheten for at man delvis sammenligner sykdom som blir oppdaget tidlig pga aggressivitet mot mindre aggressiv sykdom oppdaget sekundært.

I Rosenheck et al., Navoro et al. og Bellamy et al. (befolkningsstudie) er det gjort analyser av korrelasjon av fall i LDL-kolesterol og progresjon av aortastenose. Ingen viser signifikant korrelasjon mellom variablene, men Navoro et al. finner en svak assosiasjon mellom enkelte hemodynamiske parametre og LDL-kolesterol. Dette tyder på at andre farmakologiske effekter enn den kolesterolsenkende kan være viktige. Rosenheck et al. har også inkludert pasienter med alvorlig stenose, og viser ved subgrupper at både pasienter med topphastighet mellom 2.5 og 4 m/s og over 4 m/s responderer på statinbehandling. Disse er ekskludert både fra Aronow et al. og Navoro et al., og er ikke stratifisert for i Bellamy et al. befolkningsstudie. Med dette funnet kan det fremsettes hypoteser om hvorvidt det er statiners effekt på endotel eller andre farmakologiske egenskaper som er viktige, da endotelfunksjonen ved alvorlig aortastenose kan antas å være lite påvirkbar grunnet utstrakt degenerasjon.

Studiene divergerer også dersom man ser på andre variabler enn bruk av statiner. Aronow et al. finner at mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, diabetes mellitus, høyt LDL kolesterol og lavt HDL kolesterol alle er individuelle signifikante prognostiske faktorer for progresjon av aortastenose, noe som korrelerer godt med tabell 3. Navoro et al. finner at bare alder er signifikant prognostisk faktor ved siden av bruk av statiner. Rosenheck et al. og Bellamy et al. befolkningsstudie finner kun bruk av statiner som signifikant. Videre har også Aronow et al. den eldste gruppa, rundt 30 % menn, og legger seg i midten på oppfølgingstid. Navoro et al. har sammen med Rosenheck et al. de yngste gruppene, kortest oppfølgingstid, og hhv

rundt 45% og 50 % menn. Bellamy et al. befolkningstudie har nærmere 60% menn og legger seg i midten på alder og har lengst oppfølgingstid. Sånn sett er det ingen gjennomgående faktorer som forklarer dette. Aronow et al inkluderer pasienter med lengre enn to års tidsmellomrom mellom undersøkelsene, Navaro et al. 12 måneder og de andre 6 måneder. Muligens kan denne ulikheten i inklusjonskriterier være av verdi for å kvantifisere mindre potente prognostiske faktorer enn bruk av statiner.

### **3.5 Diskusjon - retrospektive studier ACE-hemmere**

Det er problematisk å sammenligne disse to studiene da endepunktene er forskjellige. Rosenheck et al. studien viser ingen forskjell i hemodynamiske parametre i løpet av behandlingsperioden mens O'Brien et al. finner signifikant lavere progresjon i AVC-score. I Rosenheck et al. sin studie er det signifikant høyere forekomst av hypertensjon i ACE-hemmer gruppa, men i og med at subgruppeanalysene av hyper- og normotensive pasienter viser det samme, er det lite trolig at en eventuell positiv effekt av ACE-hemmere har blitt overskygget av negativ effekt av hypertoni. Scenarioet blir motsatt i O'Brien studien hvor det på tross av høyere prevalens av hypertensjon fortsatt finnes signifikant reduksjon i hemodynamisk progresjon. Videre er utgangspopulasjonene noe forskjellige da O'Brien et al. kun ekskluderer de med symptomatisk koronarsykdom mens Rosenheck et al. ekskluderer andre moderate eller alvorlige klaffeaffeksjoner, revmatisk klaffelidelse og redusert venstre ventrikkelfunksjon. Det kan tenkes at klaffer med senskader etter revmatisk valvulitt responderer annerledes på medikamentene, samt at en sekundær gunstig effekt oppnås hos dem med annen patologi, da en hemodynamisk avlastning av et hjerte med sykdom i flere klaffer og/eller svikt bremser en allerede akselerert progresjon. En mulig forklaring til de divergerende resultatene beror på forskjellen i endepunktene. Hemodynamisk gradering, som vist i tabell 4, er vanligste metode for å måle progresjon. EBT med AVC-score er på mange måter en mindre klinisk informativ metode, men er også vist å være en god indikator for progresjon av stenose<sup>11</sup>. Det er ikke sikkert at det foreligger et direkte sammenlignbart forhold mellom disse, da mikroskopisk kalsifisering i lesjonene ikke nødvendigvis må føre til påvirket hemodynamikk, men at det således er snakk om organisering av lesjonen. Endepunktene er muligens heller ikke sammenfallende i tid. Da ingen av studiene er konstruert for å kvantifisere kliniske endepunkt, finnes ingen "kontroll", og resultatene behøver således ikke være motstridende.

### **3.6 Prospektive studier-statinbehandling**

#### **3.6.1 A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in calcific Aortic Stenosis<sup>20</sup>. The Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE)"**

I denne randomiserte placebokontrollerte dobbelt-blinde studien ble pasientene enten behandlet med 80 mg atorvastatin eller placebo. Populasjonen som ble screenet for inkludering var alle over 18 år med degenerativ aortastenose, topphastighet over 2.5 m/s og funn av kalknedslag ved ekkokardiografi. Eksklusjonskriterier var fertile kvinner som ikke brukte kontraseptiva, akutt eller kronisk leversykdom, tidligere eller nåværende rusmiddelmissbruk, alvorlig mitralklaffstenose (<1 cm<sup>2</sup>), alvorlig aorta- eller

mitralinsuffisiens, venstreventrikkel svikt med ejeksjonsfraksjon < 35%, planlagt innsetting av kunstig aortaklaff, intoleranse mot statiner, pågående statinbehandling eller annen indikasjon for statinbehandling, baseline total-kolesterol mindre enn 4 mmol/liter og permanent pacemaker eller defibrillator.

De primære endepunktene var forandring i topphastighet og AVC-score. Sekundære endepunkter var død av kardiovaskulær årsak, innsetting av kunstig aortaklaff, hospitalisering pga alvorlig aortastenose, død av annen årsak og hospitalisering av annen årsak. Totalt 155 pasienter ble inkludert, 77 ble behandlet med atorvastatin og 78 fikk placebo. Av de 155 hadde 119 mild til moderat stenose, topphastighet 2.5 - 3.9 m/s, og 36 hadde alvorlig stenose, topphastighet  $\geq$  4 m/s. Pasientene ble randomisert etter alder, kjønn, røyking, hypertensjon, diabetes, serum kolesterol, topphastighet og AVC-score. Median oppfølgingstid var 25 måneder.

#### Effekt av atorvastatin på sykdomsprogresjon

Behandling med 80 mg atorvastatin hadde ingen signifikant effekt på hverken topphastighet eller AVC score. Serum LDL-kolesterol korrelerte ikke med progresjonshastighet av sykdommen vurdert ved ekkokardiografi. Antall pasienter som nådde sekundære endepunkter tenderte til å være høyere i placebogruppa, men ingen signifikant forskjell ble påvist. Ved subgruppeanalyser av de med mild til moderat stenose og de med alvorlig stenose i forhold til primære endepunkt fantes heller ingen signifikant forskjell i progresjon. Man fant derimot at de med alvorlig stenose ved baseline progredierte raskere enn dem med mild til moderat stenose. Likens fantes det ingen signifikant forskjell mellom dem som ble fulgt i hhv over eller under 24 måneder i forholdt til økning i topphastighet. Studien kan på grunn av statistisk metode ha oversett en beskjeden forbedring i progresjonen hhv < 0.07 m/s reduksjon i topphastighet pr år og < 0.05 % forbedring i AVC-score per år.

### **3.6.2 Rosuvastin Affecting Aortic Valve Endothelium to Slow the Progression of Aortic Stenosis<sup>16</sup> RAAVE**

I denne ikke randomiserte ikke-blindete studien var hensikten å teste effekten av en HMg-CoA reductase inhibitor på progresjon av aortastenose målt ved ekkokardiografi. Inklusjonskriteriene var moderat til alvorlig stenose definert med aortaklaffareal mellom 1.0 og 1.5 cm<sup>2</sup>. Totalt ble det inkludert 151 pasienter med asymptotisk stenose med gjennomsnittsalder 73.7  $\pm$  8.7 år, hvorav det var 57 menn og 64 kvinner. Pasienter med forhøyet LDL kolesterol > 130mg/ml ble behandlet med rosuvastin og de med LDL kolesterol < 130 mg/ml mottok ikke terapi. Også enkelte biokjemiske markører, hhv hsCRP, IL-6 og CD40 ble analysert.

Av andre analyserte variabler var det kjønn, alder, røyking, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hypertensjon > 140/90 og koronarhjertesykdom. Det er videre definert to primære endepunkt; progresjon av stenosering og reduksjon i LDL-kolesterol. Sekundære endepunkt var forbedring i inflammatoriske markører. Andre eksklusjonskriterier var koronar hjertesykdom med klinikk, funn som ved revmatisk mitralklaffsykdom ved ekkokardiografi, medfødt hjertesykdom inkl. bikuspid aorta, subvalvulær obstruksjon, kreatinin  $\geq$  2 mg/dl,

akutt eller kronisk leversykdom, mild aortaregurgitasjon, tidligere aortaklaffkirurgi og bruk av ACE-hemmere.

Etter gjennomsnittlig oppfølgingstid på  $73 \pm 24$  uker var reduksjonen i klaffeareal i ikke-statingruppa på  $-0.10 \pm 0.09$  cm<sup>2</sup> pr år versus  $-0.05 \pm 0.12$  cm<sup>2</sup> pr år. Økningen i topphastighet var  $0.24 \pm 0.30$  m/s versus  $0.04 \pm 0.38$  m/s pr år. Forandringen i topp gradient var i ikke-statingruppa  $7.57 \pm 9.62$  mmHg pr år versus  $2.13 \pm 12.91$  mmHg per år i statingruppa. I gjennomsnittsgradient var forandringene hhv  $5.06 \pm 7.17$  mmHg år og  $2.08 \pm 8.15$  mmHg pr år. Alle forskjeller i hemodynamiske forandringer samt reduksjon i klaffeareal var signifikante. Pasientene i statingruppa hadde forbedring i alle biokjemiske prøver, og gunstigere progresjon enn pasienter uten hyperkolesterolemi. I behandlingsgruppa finner en også en svak, men signifikant, korrelasjon mellom forandring i topphastighet, gjennomsnittsgradient og areal med fall i LDL-kolesterol.

### **3.6.3 Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis<sup>21</sup> (SEAS)**

I denne randomiserte placebokontrollerte dobbelt blinde studien ble pasienter med mild til moderat asymptomatisk aortastenose, definert som 2.5 til 4 m/s og alder mellom 45 og 85 år screenet for inkludering. Eksklusjonskriterier var symptomatisk eller diagnostisert koronarkarsykdom, perifer aterosklerotisk sykdom, cerebrovaskulær sykdom, diabetes mellitus eller annen tilstand som indiserte lipidsenkende behandling. Totalt 1873 pasienter fra 173 sentra i Europa ble inkludert. 944 ble randomisert til behandling med 40 mg simvastatin og 10 mg ezetimibe, og 929 ble randomisert til behandling med placebo. Median oppfølgingstid var 52.2 måneder. Det primære endepunktet, "major cardiovascular events", var sammensatt, og bestående av død av kardiovaskulær årsak, innsetting av kunstig aortaklaff, hjertesvikt med stuvning pga progresjon av aortastenose, ikke-dødlig hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina pectoris, bypass, pci eller ikke-hemorragisk slag. Sekundære endepunkt var hendelser knyttet til aortaklaffen (innsetting av ny klaff, stuvningssvikt, død av kardiovaskulær årsak) og iskemiske hendelser (død av kardiovaskulær årsak, ikke-dødlig hjerteinfarkt, hospitalisering pga ustabil angina, eller ikke-hemorragisk slag). Andre sekundære endepunkter var progresjon av aortastenose vurdert ved ekkokardiografi og sikkerhet ved bruk av medikamentene.

Det primære endepunktet forekom i 35.3 % av behandlingsgruppa og i 38.2 % av placebogruppa, og var følgelig ikke statistisk signifikant. Det var heller ingen forskjell i forekomsten av sekundære endepunkt inklusive død av kardiovaskulær årsak og hospitalisering med stuvning pga progredierende aortastenose mellom de to gruppene. 28.3 % av pasientene i behandlingsgruppa og 29.9 % av placebogruppa fikk innsatt kunstig hjerteklaff. Det var signifikant færre pasienter i behandlingsgruppa som nådde det iskemiske sekundære endepunktet enn i placebogruppa, hhv 15.7 % versus 20.1 %. Effekten var dominert av signifikant reduksjon i behovet for bypass-operasjoner.

Ingen signifikante forskjeller i progresjon fantes mellom gruppene. I placebogruppa var topphastigheten  $3.71 \pm 0.76$  m/s ved studieslutt, som var en økning på  $0.62 \pm 0.61$  m/s, eller  $0.15 \pm 0.01$  m/s per år. I behandlingsgruppa var topphastigheten ved studieslutt  $3.69 \pm 0.78$

m/s som var en økning på  $0.61 \pm 0.59$  m/s, eller  $0.16 \pm 0.01$  m/s pr år.

Gjennomsnittsgradienten ved baseline var  $22.5 \pm 8.5$  mmHg i placebogruppa og  $34.4 \pm 14.9$  mmHg ved studieslutt, tilsvarende  $2.8 \pm 0.1$  mmHg pr år. I behandlingsgruppa var det  $22.2 \pm 8.5$  mmHg versus  $34.0 \pm 15.1$  mmHg, tilsvarende en økning på  $2.7 \pm 0.1$  mmHG pr år. Årlig reduksjon i klaffeareal var  $0.03 \pm 0.01$  cm<sup>2</sup> i begge grupper.

Total mortalitet var ikke signifikant forskjellig i gruppene. Det ble derimot funnet signifikant flere tilfeller av cancer i behandlingsgruppa enn i placebogruppa, hhv 11.1 % mot 7.5 %. Det fantes ingen organspesifikk opphopning av cancer, og heller ingen assosiasjon mellom cancer insidens og reduksjon i LDL kolesterol.

### **3.7 Diskusjon prosepektive studier statiner**

Selv om alle tre studier her er prospektive, er det RAVVE studien designmessig så svak at den ikke kan tillegges like mye vekt som de to andre. Den genererer derimot noen viktige hypoteser, og fordi den er en prospektiv studie, omtales den videre her.

SALTIRE og SEAS er begge fullstendige studier hva angår design og metode, og er sammenfallende i konklusjon; statiner har ingen signifikant effekt på progresjon av aortastenose. I SEAS og RAAVE er gjennomsnittlig klaffeareal ved baseline hhv ca 1.3 cm<sup>2</sup> og 1.23cm<sup>2</sup>. I SALTIRE er gjennomsnittlig klaffeareal 1.03cm<sup>2</sup> da også pasienter med alvorlig aortastenose er inkludert. Studien finner at disse progredierer raskere enn pasienter mild til moderat aortastenose, og muligens kan man visualisere dette med at sykdommen har et slags eksponentielt forløp.

Studiene definerer ulike endepunkt. I SEAS og SALTIRE inngår både kliniske og hemodynamiske endepunkt, slik at en eventuell effekt ville kunne relateres til begge parametre, og følgelig ville gitt et mål på sammenheng mellom endepunktene. I RAAVE inkluderes ingen kliniske endepunkt, og således kan det ikke konkluderes direkte at behandlingseffekten studien viser har noen effekt på kliniske parametre som økt overlevelse eller fravær av sykdom.

Et interessant funn kommer frem pga forskjellig studiedesign. SEAS og SALTIRE måtte ekskludere pasienter som har annen indikasjon for statinbehandling da de er placebokontrollerte. RAAVE inkluderte pasienter med hyperkolesterolemi og viser signifikant forbedring i stenoseprogresjon. Den viser også at progresjonshastigheten var gunstigere hos statinbehandlede pasienter med hyperkolesterolemi enn hos pasienter med normalt kolesterol uten behandling, samt forbedring i inflammasjonsmarkører under behandling med statiner. Denne informasjonen kan igjen tas til inntekt for at det er andre effekter enn den farmakologiske nøkkelfunksjonen ved statiner som er viktige, men åpner også for problematisering om hvorvidt en systemisk inflammasjonsprosess, eventuelt nærliggende lokal inflammasjon parakrint, kan påvirke den degenerative prosessen i klaffene.

Aortastenose utvikler seg som sagt over lang tid. Anatomisk vet man at hjerteklaffer er nærmest avaskulære, og at klaffelidelser som endokarditt krever langvarig behandling. Med dette utgangspunktet kan det argumenteres for at en eventuell effekt statiner kanskje ikke kan



sees før etter mange års behandling. I SALTIRE kunne man ikke utelukke en svært moderat effekt på topphastighet og AVC-score ved statinbehandling, etter median oppfølgingstid på 25 måneder. Dette er ikke rapportert i SEAS, som har over dobbelt så lang oppfølgingstid, median 52.2 måneder. Simvastatin og Atorvastatin følger samme doseringsregime og begge medikamenter har maksimaldose 80 mg/døgn. I SEAS fikk pasientene tillegg av 10 mg ezetimibe som i kombinasjon med simvastatin er vist å være mer potent kolesterolsenkende behandling enn summen av monoterapi. Det er derimot ikke vist at ezetimibe har samme gunstige effekt på aterosklerose som statiner. I så måte kan en eventuell svak effekt av høydose statiner uteblitt i SEAS, selv om studien har den desidert lengste oppfølgingstiden.

### **3.8 Prospektive studier med ACE-hemmere**

#### **3.8.1 Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study<sup>8</sup> J Jiménez-Candil et al.**

I denne studien var målet å bestemme effekten av ACE-hemmere hos hypertensive pasienter med aortastenose. De primære endepunktene var å bestemme funksjonelle og hemodynamiske parametre hos pasientene med og uten behandling. Inklusjonskriteriene var moderat til alvorlig aortastenose med topphastighet  $\geq 2.5$  m/s, aortaklaffareal  $\leq 1.2$  cm<sup>2</sup> og pågående behandling med ACE-hemmer i minst tre måneder for hypertensjon. Eksklusjonskriterier var symptomer på aortastenose, tilstedeværelse av annen stenose eller regurgitasjon alvorligere enn mild, tidligere hjertekirurgi og ikke mulighet til å bedømme pasienten med ekkokardiografi. Totalt 20 pasienter ble inkludert, med  $73 \pm 3$  år og gjennomsnittlig klaffareal  $0.7 \pm 0.3$  cm<sup>2</sup>. Alle hadde ejeksjonsfraksjon  $\geq 45$  %.

Hver pasient gjennomgikk to tester, hhv med og uten medikament, som inneholdt full klinisk undersøkelse, ekkokardiografi-doppler og arbeids-EKG. Pasientene ble randomisert til testing med og uten medikament, og undersøkerne som utførte arbeids-EKG og ekkokardiografi var blindet for denne rekkefølgen. Blodtrykk ble målt daglig i tre døgn for hver test. Pasientenes subjektive funksjonsvurdering ble utført med et dertil egnet validert skjema. Ingen pasienter forandret aktivitetsnivå under behandlingen.

Alle pasientene tolererte seponering og reintroduksjon av medikamentene. Under behandling med ACE-hemmer hadde pasientene lavere systolisk blodtrykk, mens diastolisk trykk ikke forandret seg. Videre hadde de en høyere gjennomsnittlig gradient, mens aortaklaffareal var uforandret. Venstre ventrikkel stroke work loss (energitap) var på grunn av den resiproke forandringen mellom gjennomsnittlig gradient og systolisk trykk høyere under behandling.

Seponering av behandling hadde ingen effekt på utholdenhet under stresstesting, eller hjertets energiforbruk under testingen. Selv om systolisk blodtrykk ved høyeste belastning under stresstesting ikke forandret seg med behandling, hadde pasientene høyere slagvolum ved belastning når de ble behandlet. Diastolisk trykk tenderte til å være lavere når pasientene ikke var under behandling. Absoluttverdi for økning i systolisk trykk og fall i perifer motstand under stresstesting var uforandret ved bruk av medisiner. Reduksjonen i slagvolum ved seponering av medikamentene var nært knyttet til effekten på perifer motstand, både ved baseline og under stresstesting.

Abnormale blodtrykksresponser ved stress-testing, dvs fall i systolisk trykk eller ingen økning, skjedde ved totalt fem anledninger hos fem forskjellige pasienter. To pasienter hadde en abnorm respons under behandling, som ikke ble reproduisert uten behandling. Årsakene var fall i perifer motstand hos en av pasientene og redusert slagvolum hos den andre. De tre andre abnorme responsene kom når pasientene ikke tok medikamenter, og ble ikke reproduisert med medikamenter. Mekanismene her var alvorlig fall i perifer motstand hos en pasient, og kombinasjon av ikke økt slagvolum og fall i perifer motstand hos to.

### **3.8.2 Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis<sup>22</sup>**

Martinez Sánchez (summary, originalartikkel på spansk.)

Målsetningen i denne prospektive ikke randomiserte studien var å analysere hemodynamisk og ventrikulær funksjon av ACE-hemmeren captopril ved alvorlig aortastenose. Inklusjonskriteriet var alder over 18 år og alvorlig aortastenose. Eksklusjonskriterier var tidligere bruk av ACE-hemmer, kontraindikasjon mot hjertekateterisering, aortainsuffisiens, aortaklaffeprotese eller annen klaffesykdom, behov for klaffekirurgi, arytmier, A-V ledningsforstyrrelse og assistert ventilasjon. Totalt ble 22 pasienter inkludert. Målingene ble gjort med Swan-Ganz kateter, etter hhv 1, 2, 4, 6 og deretter hver 8 time i 48 timer. Perifer motstand falt fra 1750 Dyn/seg/cm-5 til 1200, minuttvolum økte fra 4.11 l/min til 5.8 l/min, cardiac index økte 2.4 l/min/m<sup>2</sup> til 2.9 og slagvolum økte fra 47 til 64ml, alle signifikante funn. Hos pasienter med hjertesvikt (n=7) falt perifer motstand fra 2050 Dyn/seg/cm-5 til 1463, minuttvolum økte fra 2.8 l/min til 4.1, cardiac index fra 2.07 l/min/m<sup>2</sup> til 2.75 og slagvolum økte fra 46 til 64 ml, alle signifikante funn. Hos svikt pasienter falt innkilt lungetrykk fra 19 mmHG til 16 og systolisk lungearterie trykk falt fra 63 mmHG til 42, begge disse funn også signifikante.

### **3.8.3 Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (Scope-AS)<sup>19</sup>.**

I denne prospektive randomiserte placebokontrollerte dobbelt-blinde studien var hensikten å evaluere effekt og toleranse av en ACE-hemmer (enalapril) hos pasienter med alvorlig symptomatisk aortastenose. Inklusjonskriterier var alvorlig aortastenose (klaffeareal < 0.75 cm<sup>2</sup> eller gjennomsnittsgradient > 50 mmHG eller topphastighet > 4.5 m/s) og enten symptomatisk dyspne NYHA klasse III/IV eller angina. Eksklusjonskriterier var persisterende hypotensjon (systolisk BT < 90 mmHG eller MAP < 60 mmHG), alvorlig mitral stenose (klaffeareal < 1.0 cm<sup>2</sup>), kjent intoleranse for ACE-hemmere eller nyresvikt (s-kreatinin > 2.5 mg/ml). Standard hjertesvikt behandling ble fortsatt. Enalapril ble titret fra startdose på 2.5 mg to ganger daglig og til måldose på 10 mg to ganger daglig over 2 uker.

Totalt 52 pasienter ble inkludert, 34 i behandlingsgruppa og 18 i placebogruppa. Primære endepunkter var utvikling av hypotensjon, forbedring i Borg dyspne index og 6 minutters gangdistanse ved 1 måned. Sekundære endepunkter var ACE-hemmer intoleranse, hoste, presyncope, forbedring i NYHA klasse og ekkokardiografiske parametre.

Alle pasienter ble hospitalisert en uke etter oppstart av medikamenter. Tre pasienter i behandlingsgruppa, alle i NYHA klasse IV med systolisk BT 90-100 mmHG og hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon 35-40 %, av totalt 8, ble hypotensive. En pasient i behandlingsgruppa med multiple tilfeller av lungeødem i sykehistorien utviklet lungeødem, men kunne fortsette behandling etter stabilisering. I placebogruppa var det en pasient som trakk seg etter forverring av symptomer og en pasient som fikk lungeødem i uke 3. Fire pasienter utviklet tørrhoste, men kunne fortsette behandlingen. Resten av pasientene tolererte behandlingen godt, uten syncope, hypotensjon eller andre symptomer. Pasientene ble utskrevet etter en uke og kunne delta i daglige aktiviteter.

Baseline parametre samsvarte godt mellom de to gruppene. Enalapril ble tolerert godt av av pasienter med normal venstreventrikkelfunksjon. Hos fem pasienter ble ikke måldosen for enalapril nådd, og disse pasientene fortsatte med henholdsvis 2.5 mg eller 5 mg to ganger daglig til studieslutt, med et systolisk trykk mellom 90 og 100 mmHg. Alle fem hadde subjektivt forbedring og over 50 meter forbedring i 6 minutters gangtest.

Etter fire uker med enalapril hadde flesteparten i gruppa signifikant forbedret gangdistanse på 6 minutters test, og noen viste noe forbedring, totalt  $402 \pm 150\text{m}$  mot  $330 \pm 157\text{m}$  ved baseline. Signifikant forbedring kunne også sees i placebogruppa,  $376 \pm 174\text{m}$  mot  $349 \pm 147\text{m}$  ved baseline. Etter 12 uker fortsatte 28 pasienter i behandlingsgruppa og 15 pasienter i kontrollgruppa medisineringen og resultatene viste fortsatt forbedret gangdistanse hos behandlingsgruppa. Ved subgruppe analyser viste alder, kjønn, baseline gangdistanse og venstre ventrikkelfunksjon ingen korrelasjon med forbedring.

Borg index korrelerte med forandring i gangdistanse. Den eneste faktoren som forutgikk forbedring i denne kategorien var toleranse for enalapril uten hoste.

Ved baseline var 6 pasienter i enalaprilgruppa og 3 pasienter i placebogruppa i NYHA klasse 4. Ved studieslutt var ingen i klasse 4. Signifikant forbedring i ejeksjonsfraksjon ble sett i begge grupper, men bare enalaprilgruppa viste reduserte dimensjon av venstreventrikkelfunksjon og redusert hastighet over mitralklaffen tidlig i diastolen. Hemodynamiske parametre som beskrev alvorlighet av aortastenose forandret seg ikke.

#### **3.8.4 Hemodynamic effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, in Patients with Mild to Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Function**<sup>23</sup> O'Brien et al.

I denne prospektive ikke-blindede studien var hensikten å bestemme den hemodynamiske effekten av ACE-hemmeren ramipril hos pasienter med mild til moderat aortastenose med bevart funksjon av venstreventrikkelfunksjon. Totalt ble 13 pasienter av en utgangspopulasjon på 324 inkludert, med topphastighet mellom 2.5 og 4 m/s og gjennomsnittslader 65 år. Eksklusjonskriterier var graviditet, pågående behandling med ACE-hemmer, symptomatisk angina, hjertesvikt eller syncope, intoleranse mot medikamentet, forhøyede leververdier, systolisk BT <110mmHG, kjent koronar hjertesykdom (HI,ACB,PCI), > 50% stenose demonstrert ved angiografi, s-kreatinin > 177  $\mu\text{mol/l}$ , s-kalium over 5 mmol/l eller

ejeksjonsfraksjon < 40%. Det primære endepunktet var forandring i topphastighet etter åtte uker.

Det som var spesielt var at 71 personer, som kunne inkluderes, allerede var under behandling med ACE-hemmer, på tross av aortastenose.

Ramipril ble titret fra en startdose på 2.5 mg daglig opp mot 7.5 mg to ganger daglig under ukentlige kontroller. Høyeste tolererte dose ble fortsatt i to uker før avsluttende ekkokardiografi. En pasient måtte avslutte behandling i uke 6 med 5 mg ramipril x 2 pga hypotensjon og en pasient måtte avslutte behandling i uke 4 med 2.5 mg ramipril x 2 pga kreatinin stigning. Hos disse ble det gjort avsluttende ekkokardiografi på seponeringsdagen. Gjennomsnittlig økning i topphastighet var 0.023 m/s, ingen hadde forandring mer enn  $\pm 0.2$  m/s og topphastigheten var lik etter åtte uker,  $2.9 \pm 0.4$  m/s.

Det var heller ingen signifikant forandring i transvalvulær gradient, minuttvolum, blodtrykk, puls eller puls. Det forekom ingen episoder med hypotensjon, syncope eller kardiale brystmerter. Blodtrykksreduksjonen var som forventet ved anvendt dose.

### **3.9 Diskusjon prospektive studier ACE-hemmere**

Selv om alle studiene under dette avsnittet er prospektive har de også mange svakheter, først og fremst størrelse. Videre er det ingen studier som vurderer langtidseffekt av behandlingen. SCOPE-AS studien er den designmessige beste studien da den er randomisert, dobbelt-blind og placebokontrollert. Den er også den største studien med 56 pasienter, og bør derfor vektlegges mest. O'Brien og Martínez Sánchez studiene er begge open-label, ikke kontrollerte, og er begge små studier. J Jiménez-Candil studien er enkelt-blind og undersøkelsesrekkefølgen er randomisert, men er også liten. Videre er også inklusjonskriteriene og endepunkt noe forskjellige. Alle studiene konkluderer med at pasienter med aortastenose tolererer behandling ACE-hemmere, og er således enstemmige, men det fremkommer også andre resultater som er interessante, særskilt med tanke på hypertensjon og hjertesvikt. J Jiménez-Candil studien sin relevans for denne konklusjonen er tvilsom, da denne studien kun inkluderte pasienter som hadde vært behandlet med ACE-hemmere i minimum tre måneder, og slik sett er utsatt for massiv seleksjonsbias. Det er også interessant at i populasjonen screenet for inkludering i O'Brien sitt materiale benyttet 30% (71 av 235 pasienter) ACE-hemmere fra før. Dette kan selvsagt skyldes flere forhold, men spørsmålet om underdiagnostikk i førstelinjetjenesten, og eventuelt initiering av behandling på bakgrunn av retrospektive studier melder seg som mulige forklaringer.

Både SCOPE-AS og Martínez Sánchez inkluderer pasienter med alvorlig stenose og hjertesvikt. Martínez Sánchez konkluderer med at behandling er særskilt effektiv hos dem med hjertesvikt, med i SCOPE-AS konkluderes det med at pasienter med hjertesvikt er disponert for å utvikle hypotensjon under behandlingen. Da tilfeller av hypotensjon også forekom i de andre studiene, kan det stilles spørsmålsteget ved Martínez Sánchez studien, både ved dens korte oppfølgingstid og ved verdien av strikt hemodynamiske parametre uten funksjonell- eller klinisk kontroll.

Et annet viktig funn er effekten hos pasienter med samtidig hypertensjon i J Jiménez-Candil studien, som viser at effekten på afterload av fall i perifer motstand blir svekket av en parallell økning i trykkgradient. Studien konkluderer videre med at behandlingens gunstige effekt under belastning tilsier at den skal opprettholdes. Et viktig spørsmål i denne sammenheng blir hvorvidt den gunstige effekten av ACE-hemmere på myokardfibrose påvirkes av økt trykk i ventrikkelen. Studien blir i sitt design gjenstand for bias, da ingen standardisert behandling ble gitt, alle pasientene var hypertensive og effekten ble kun målt under stresstesting. Således kan det stilles spørsmålstegn ved den eksterne validiteten til denne studien. O'Brien studien inkluderer pasienter med mild til moderat aortastenose og normal venstre ventrikkelfunksjon. I dette materialet sees ingen signifikant forandring i hemodynamiske parametre. I Martínez Sánchez og J Jiménez-Candil sine materialer sees blant annet økning i slagvolumet. Dette gir mulighet for en hemodynamisk forbedring hos pasienter med svikt. Da ACE-hemmere er korrekt behandling både ved hypertensjon og hjertesvikt, blir effekten av studieresultatene ikke så store, men de viser at behandlingen er trygg.

## 4.0 Oppsummering

Utgangspunktet for denne litteratur studien kan oppsummeres med tre spørsmål:

Vil behandling med statiner gi en progresjonshemmende effekt på aortastenose?

Vil behandling med ACE-hemmere gi en progresjonshemmende effekt på aortastenose?

Er det trygt å administrere ACE-hemmere til pasienter med aortastenose?

Det mest slående funnet ved presentasjonen over er at de lovende resultatene med statinbehandling i retrospektive studier ikke er tilstede i de store studiene med korrekt design. Aspektet med henvisningsbias er nevnt tidligere, og kunne tenkes å være av betydning i de retrospektive unisenter materialene, men er korrigert for i befolkningsstudien til Bellamy. Et annet aspekt er om hvorvidt de retrospektive studiene samt RAAVE studien er utsatt for seleksjonsbias grunnet inklusjonskriterier, og følgelig er utsatt for konfundering grunnet annen indikasjon for statinbehandling. Et tredje aspekt er hvorvidt det foreligger publikasjonsbias blant de retrospektive studiene, da det ikke foreligger noen som viser negativt resultat. Med det forskningsgrunnlaget som foreligger i dag er aortastenose alene ikke indikasjon for behandling med statiner, men pasienter med aortastenose kan ha andre indikasjoner for statinbehandling, for eksempel koronarsykdom. Det ble i SALTIRE funnet en svak ikke-signifikant effekt ved høydose statinbehandling, og det blir spennende å se resultatet av store multisenter studier som fortsatt løper.

Det foreligger ingen prospektive studier om langtidseffekt av ACE-hemmere ved aortastenose. De to retrospektive studiene som omhandler dette spørsmålet denne fremstillingen er ikke samstemte i konklusjon, og er ikke direkte sammenlignbare grunnet forskjeller i metode og endepunkt. Resultatene er i høyden hypotesedannende, og større prospektive studier trengs for å avklare spørsmålet.

Behandling med ACE-hemmere tolereres godt hos pasienter med mild, moderat og alvorlig aortastenose, og mange pasienter oppnår subjektiv bedring. Hos dem med samtidig hjertesvikt sees en tendens til hypotensjon i flere studier, og forsiktighet må utvises under oppstart.

Sistnevnte behandling vil ikke få samme utbredelse som de to massestrategiene ovenfor hvor målet var å bremse sykdomsutvikling over lang tid. Bruksområdet vil derimot være eventuell preoperativ stabilisering eller langtidsbehandling hos pasienter som ikke klareres for operasjon.

I gjennomgangen av originallitteraturen fremkommer det at den ønskede effekten primært ikke kan tilskrives nøkkelfunksjonen til medikamentene, men andre farmakologiske effekter som antiinflammatoriske egenskaper. En mulig forlengelse av denne tankerekken ville være å gjøre retrospektive analyser av aortastenosepasienter samtidig behandlet med mer potente antiinflammatorika, det være seg steroider eller NSAID.

#### 4.1 Konklusjon

Det foreligger ikke bevis for at behandling med statiner påvirker sykdomsprogresjonen ved kalsifiserende aortastenose, og sykdommen er ikke indikasjon for behandling. Behandling med ACE-hemmere tolereres godt ved normal ventrikkelfunksjon, men det foreligger ingen evidens om hvorvidt de forventede langtidseffektene ved behandling vil inntreffe.

#### 5.0 Referanseliste:

1. D E Newby, S J Cowell, N A Boon.  
Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors or both ? *Heart* 2006;92:729-734
2. C Haslett, E R Chilvers, N A Boon, N R Colledge.(2002). Davidson's principles and practice of medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone.
3. V Kumar, R S Cotran, S L Robbins.  
(2003). Robbins basic pathology. Philadelphia: Saunders
4. N M Rajamannan, B Gersh, R O Bonow. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside-emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003;89:801-805
5. J E Cosmi, S Kort, P A Tunic et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med.* 2002;162:2345-2347
6. J Chambers. Aortic stenosis. *BMJ* 2005;330:801-802
7. R Ramaraj, V L Sorrel. Degenerativ aortic stenosis. *BMJ* 2008;336:550-555
8. J Jiménez-Candil, J Bermejo, R Yotti et al. *Heart* 2005;91:1311-1318

9. P A Pellika, M E Sarano, R A Nishimura et al. *Circulation* 2005;111:3290-3295
10. M F bellamy, P A Pellikka, K W Klarich et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethyl coenzyme-a reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1723-1730
11. K D O'Brien, J L Probstfield, M T Caulfield et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med.* 2005;165:858-862
12. W S Aronow, C Ahn, I Kronzon et al. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older people. *Am J Cardiol.* 2001;88:693-694
13. G M Novaro, I Y Tiong, G L Pearce et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-2209
14. D M Shavelle, J Takasu, M J Budoff et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359:1125-26
15. R Rosenheck, F Rader, N Loho et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291-95
16. L M Moura, S F Ramos, J L Zamaroni et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007;49:554-61
17. N M Rajamannan, M Subramaniam, M Springett et al. Aterovastin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002;105:2660-65
18. K D O'Brien, D M Shavelle, M T Caulfield et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224-30
19. A Chockalingam, S Venkatesan, T Subramaniam et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS) *Am. Heart J.* 2004;147:e19
20. S J Cowell, D E Newby, R J Prescott et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:2389-97
21. A B Rossbø, T R Pedersen, K Boman et al. Intensive lipid lowering with Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Eng. J. Med.* 2008;359:1343-56
22. S C Martinez, O Henne, A Arceo et al. [Hemodynamic effect of oral captopril in patients with critical aortic stenosis]. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1996;66:322-30

23. K D O'Brien, X-Q Zhao, D M Shavelle  
et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in  
patients with mild to moderate aortic stenosis an preserved left ventricular function.  
*Journal of Investegative Medicine* 2004;52:185-91