

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220155

# Myokardieinfarkt uden obstruktiv koronararteriesygdom

Abdullahi Ahmed Mohamed<sup>1</sup>, Morten Bøttcher<sup>1</sup>, Thomas Engstrøm<sup>2</sup>, Won Yong Kim<sup>3</sup>, Evald Høj Christiansen<sup>3</sup> & Simon Winther<sup>1</sup>

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Regionshospitalet Gødstrup, 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V03220155

### HOVEDBUDSKABER

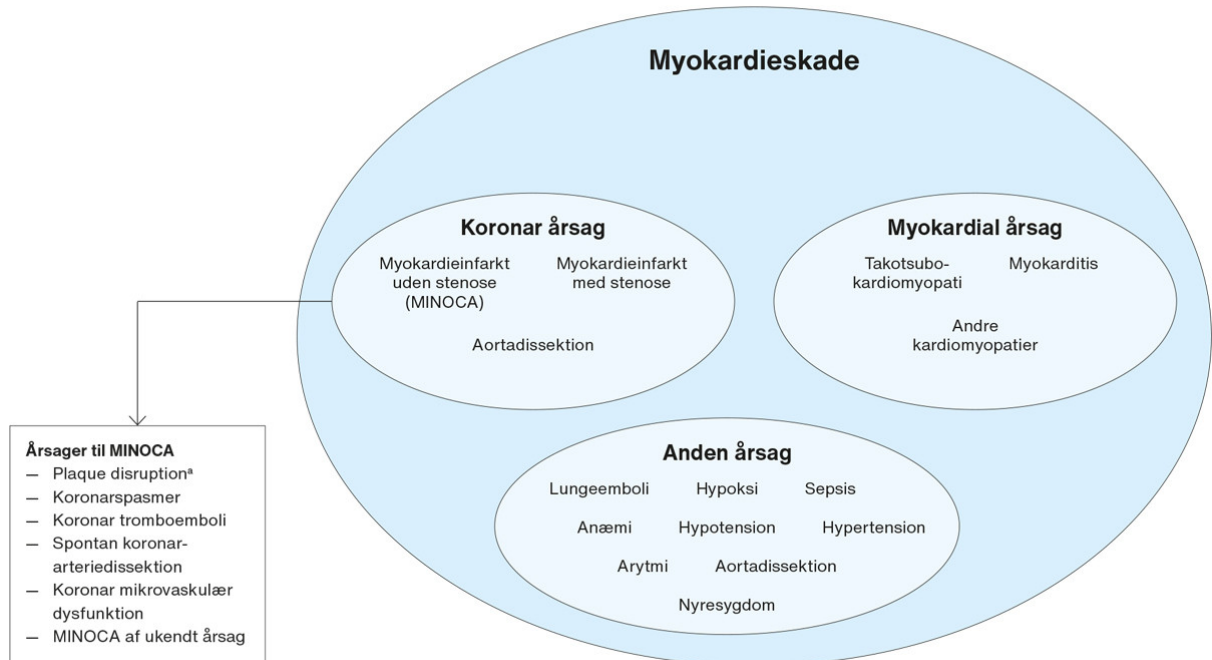
- Myokardieinfarkt uden obstruktiv koronararteriesygdom (MINOCA) skal betragtes som en arbejdsdiagnose, efter at koronararteriografi har udelukket obstruktiv koronararteriestenose.
- Patienter med MINOCA bør tilbydes grundig udredning med henblik på at finde ætiologien for den akutte tilstand.
- Behandlingen rettes mod den tilgrundliggende ætiologi.

Akut myokardieinfarkt (AMI) er en hyppig årsag til akut indlæggelse. Hos en mindre patientgruppe, som opfylder de diagnostiske kriterier for AMI, ses ingen betydende koronararterieokklusion eller stenose ved den akutte koronararteriografi (KAG). Disse patienter klassificeres som havende myokardieinfarkt uden obstruktiv koronararteriesygdom, på engelsk myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) [1]. Begrebet blev første gang introduceret i litteraturen i 2013 [2]; dog har man i flere årtier kendt til fænomenet [3].

MINOCA betragtes som en arbejdsdiagnose, indtil nærmere diagnostik af den underliggende ætiologi for myokardieskaden er foretaget (Figur 1).

Formålet med denne statusartikel er at beskrive patogenesen, diagnostikken og behandlingen af patienter med MINOCA.

**FIGUR 1** Årsager til myokardieskade. Figuren viser mulige ætiologier til myokardieskade samt myokardieinfarkt uden obstruktiv koronararteriesygdom (MINOCA) [4, 5].



a) Plaque disruption dækker over plaqueruptur, plaqueerosion og kalcificeret nodulus.

## DEFINITION OG PRÆVALENS AF MYOKARDIEINFARKT UDEN OBSTRUKTIV KORONARSYGDOM

I de seneste retningslinjer fra den europæiske og de amerikanske kardiologiske selskaber er der enighed om de diagnostiske kriterier samt mulige ætiologier for MINOCA (Tabel 1 og Figur 2) [4, 5]. I de nye kriterier skal myokarditis og takotsubo-kardiomyopati (TTS) udelukkes, da stigning i koncentrationen af troponin ved disse tilstande skyldes myokardieskade og ikke myokardieiskæmi.

**TABEL 1** Diagnostiske kriterier for myokardieinfarkt uden obstruktiv koronarsygdom.

### Opfylder de diagnostiske kriterier for AMI

Karakteristisk stigning og fald i kardial troponin

Holdepunkt for myokardieiskæmi med  $\geq 1$  af flg.:

Kliniske symptomer på akut myokardieiskæmi

Ekg-forandringer tydende på akut myokardieiskæmi

Udvikling af Q-takker i ekg

Billeddiagnostiske holdepunkter for nyt tab af viabelt myocardium eller nyopstået regional dyskinesi med mønster foreneligt med iskæmisk ætiologi

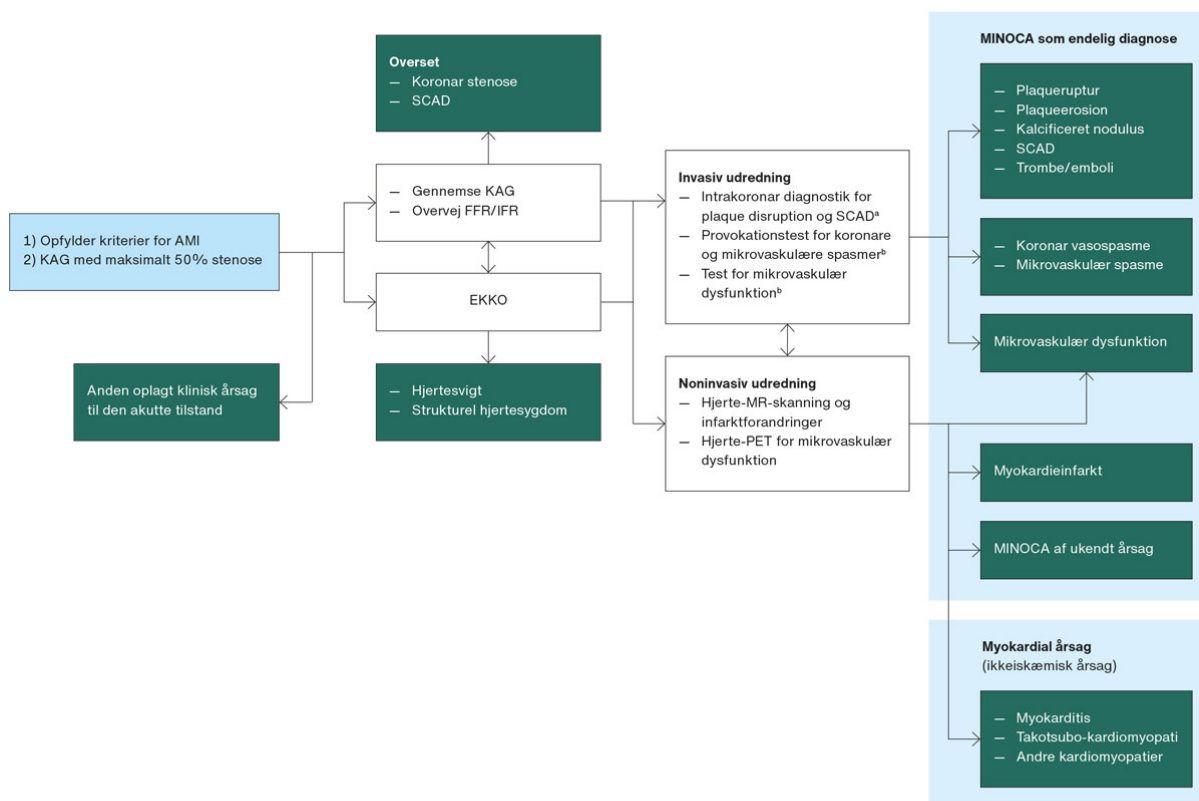
Påvisning af intrakoronar trombe ved KAG eller obduktion

Fravær af betydende koronararteriestenose:  $> 50\%$  ved KAG i de større epikardiale kar

Ingen anden oplagt årsag der kan forklare den akutte præsentation, f.eks. sepsis, lungeemboli, myokarditis eller takotsubo-kardiomyopati

AMI = akut myokardieinfarkt; KAG = koronarangiografi.

**FIGUR 2** Diagnostisk algoritme til udredning af patienter med arbejdsdiagnosen myokardieinfarkt uden obstruktiv koronararteriesygdom.



AMI = akut myokardieinfarkt; EKKO = ekkokardiografi; FFR = fraktionel flowreserve; IFR = instantaneous wave-free ratio; KAG = koronararteriografi; MINOCA = myokardieinfarkt uden obstruktiv koronararteriesygdom; SCAD = spontan koronararteriedissektion.

a) Dækker over intravaskulær ultralydundersøgelse og optisk kohærens-tomografi.

b) Dækker over Doppler- eller termodilutionmålinger i koronararterierne under KAG og måling af abnormt koronar mikrovaskulær modstand-indeksniveau.

I en metaanalyse af 28 studier inkluderende patienter med myokardieinfarkt var den samlede prævalens af MINOCA 6,1%. Der var dog en stor variation i prævalensen i de forskellige studier (1-14%), som formentlig skyldes forskelle i definitionen af MINOCA [6].

Incidensen af patienter med MINOCA forventes at stige som følge af brugen af højsensitiv kardial troponin-assay, der gør det muligt at detektere lavere koncentration af troponin og dermed formentlig vil medføre en lavere tærskel for at udføre KAG.

## KLINISKE KARAKTERISTIKA FOR PATIENTER MED MYOKARDIEINFARKT UDEN OBSTRUKTIV KORONARARTERIESYGDOM

Sammenlignet med patienter med obstruktiv AMI er patienter med MINOCA generelt yngre, oftere kvinder, og de har lavere prævalens af kardiovaskulære risikofaktorer og kendt hjertesygdom [6-10].

Det hyppigste symptom ved indlæggelse blandt patienter med MINOCA er brystmerter efterfulgt af dyspnø [11]. Ekg kan vise ST-segmentforskydning, T-taksinversion eller være normalt. En tredjedel har ST-elevation på ekg ved indlæggelsen [6, 7].

Derudover har patienter med MINOCA en signifikant lavere koncentration af troponin ved indlæggelse samt bedre systolisk venstre ventrikel-funktion vurderet ved ekkokardiografi (EKKO) sammenlignet med patienter med obstruktiv AMI [7, 12, 13].

Differentialdiagnostisk er MINOCA klinisk vanskelig at skelne fra myokarditis og specielt TTS. I et studie

sammenlignede man patienter med TTS og patienter med MINOCA, hvor TTS var udelukket. Patienter med TTS var oftere kvinder, havde oftere psykiatriske lidelser og abnormt ekg ved indlæggelsen. Endvidere havde patienterne med TTS et mere aggressivt akut forløb med højere koncentrationer af troponin, natriuretisk peptid og CRP samt lavere systolisk venstre ventrikel-funktion ved indlæggelsen [14]. EKKO kan bestyrke mistanken om TTS og er klassisk kendetegnet ved nedsat kontraktilitet af apikale og midtventrikulære segmenter [15].

## ÆTIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI FOR MYOKARDIEINFARKT UDEN OBSTRUKTIV KORONARARTERIESYGDOM

### Koronar plaque disruption

Et aterosklerotisk plaque kan udvikle sig og medføre plaqueruptur, plaqueerosion eller kalcificeret nodulus, som samlet betegnes som plaque disruption [16]. Plaque disruption er estimeret som den underliggende årsag til 40% af MINOCA-tilfældene [17, 18].

Plaqueruptur opstår, når der sker en spontan ruptur i den fibrøse kappe i plaquet, hvilket disponerer til trombeformation over rupturen. Ved plaqueerosion er der ikke nogen ruptur af den fibrøse kappe, men en trombedannelse over plaquet, som er begrænset til den lumenale overflade af karret [19]. Kalcificeret nodulus er en sjælden årsag til MINOCA og er kendetegnet ved en kalcificeret masse i plaquet, som stikker ud igennem en ruptur i den fibrøse kappe med overliggende trombe [19].

Disse tre subtyper kan alle føre til obstruktiv AMI [16]. Der eksisterer flere teorier om, hvorfor patienter med plaque disruption udvikler AMI uden påviselig obstruktiv stenose ved KAG. Tromben kan være forsvundet pga. spontan endogen trombolyse, eller den kan være emboliseret mere distalt fra plaquet medførende obstruktion af mikrocirkulationen. Derudover kan det forekomme, at den dannede trombe ikke i sig selv er okkluderende, men at der har været koronarspasme omkring tromben medførende forbigående nedsat blodgennemstrømning med iskæmi til følge [4, 16].

### Koronar tromboemboli

Koronartrombose eller -emboli kan være årsagen til MINOCA, hvis det medfører obstruktion af mikrocirkulationen [4]. Trombose eller emboli kan skyldes distal in situ-embolisering fra en ikkeobstruerende koronartrombe, emboli i forbindelse med atrieflimren, endokarditis eller mural trombe i venstre ventrikel. Derudover kan en mulig årsag til MINOCA være paradoks emboli fra dyb venetrombose gennem et persisterende foramen ovale [20].

### Spontan koronararteriedissektion

Spontan koronararteriedissektion (SCAD) er en blødning i karvæggen af en koronararterie, som kompromitterer blodgennemstrømningen i karret. Blødning kan opstå i selve karvæggen med separation af lagene i karvæggen, hvorved et intramuralt hæmatom opstår. Derudover kan SCAD opstå ved en rift i tunica intima, hvorved blod trænger ud i arterievæggen og danner et falsk lumen, hvor kontrastretention kan observeres ved KAG. SCAD er ikke associeret med arteriosklerose, iatrogen skade eller traumer. Årsagen til SCAD er ikke fuldstændig klarlagt. SCAD er dog bl.a. associeret med kvindeligt køn, graviditet, fødsel og fibromuskulær dysplasi [21]. Definitivt klassificeres tilstanden som MINOCA, så længe obstruktionen er < 50%, men pga. potentiel yderligere blødning i karvæggen kan tilstanden og stenosegraden være dynamisk.

### Koronararteriespasme

Ved koronararteriespasme sker der en spontan vasokonstriktion af en eller flere epikardiale koronararterier. Dette kan være udløst af f.eks. fysisk eller emotionel stress, rygning, hyperventilation eller centralstimulerende stoffer (kokain, amfetamin). Hvis vasokonstriktionen varer længe nok, kan det føre til myokardieiskæmi [22].

Diagnosen bygger bl.a. på, at man kan påvise total eller subtotal koronararterieokklusion enten spontant i den akutte fase af AMI eller ved diagnostisk provokationstest under KAG [23].

Ved mikrovaskulær spasme er de diagnostiske kriterier for iskæmi opfyldt (angina pectoris og ST-segmentforandringer i ekg under provokation), fraset at man ikke kan observere spasme eller stenoser i de store epikardiale koronararterier under KAG [23].

## **Koronar mikrovaskulær dysfunktion**

De epikardiale koronararterier forgrener sig i myokardiet til det mikrovaskulære system, som består af kar med diameter < 500 µm. Hos raske vil et øget behov for oxygen til hjertevævet resultere i op til 4-5 gange stigning af koronarflowet takket være dilatation af det mikrovaskulære system [24].

Denne øgning i flow benævnes den koronare flowreserve (CFR), som er påviseligt nedsat ved koronar mikrovaskulær dysfunktion (CMD). CMD kan påvises på følgende måder: 1) Efter indgift af en vasodilator (f.eks. adenosin) observeres øgning i flow og dermed CFR ved hjerte-PET, hjerte-MR-skanning, EKKO eller intravaskulært med EKKO-Doppler- eller termodilutionmålinger i koronararterien ved KAG, 2) der ses tegn på mikrovaskulær spasme (som tidligere nævnt) eller 3) der konstateres abnormt koronar mikrovaskulær modstand-indeksniveau (> 25). Sidstnævnte kan ses hos patienter med normal CFR, idet de pga. høj mikrovaskulær modstand har nedsat mikrovaskulært flow såvel i hvile som under arbejde [4].

## **PRAKTISK UDREDNING AF PATIENTER MED MYOKARDIEINFARKT UDEN OBSTRUKTIV KORONARARTERIESYGDOM**

Forslag til en diagnostisk algoritme for MINOCA kan ses i Figur 2 [4, 5].

### **Invasive diagnostiske undersøgelser**

I sit udgangspunkt er AMI en akut tilstand, og KAG udføres derfor på lav tærskel som indledende undersøgelse. KAG-undersøgelsen bør gennemses grundigt for at se, om der er en betydende stenose eller tegn til SCAD. Ved tvivl om en stenose er betydende, kan der suppleres med måling af trykgradienten over stenosen (fraktionel flowreserve/instantaneous wave-free ratio) i forbindelse med KAG.

KAG visualiserer selve lumen i et kar og til en vis grad kalk i væggen og kan give mistanke om mulig betydende patologi. Vurderingen af selve karvæggen kan gøres via intrakoronar billeddannelse med optisk kohærens-tomografi eller intravaskulær ultralydundersøgelse. Ved hjælp af disse billedmodaliteter er det muligt at detektere plaqueruptur, plaqueerosion, calcificeret nodulus, koronartrombe, emboli og SCAD [25].

Provokationstest med acetylkolin eller ergotamin under KAG kan udføres ved mistanke om koronarspasme; dog anbefales dette ikke i den akutte fase. En provokationstest kan ud fra 90% diameterreduktion i de epikardiale kar, bryst smerter og ekg-forandringer klassificeres som epikardial eller mikrovaskulært positiv [23].

### **Noninvasive diagnostiske undersøgelser**

EKKO er vigtigt som led i den akutte diagnostik ved mistænkt AMI. Ud over at vurdere hjertefunktionen og udelukke strukturel hjertesygdom kan EKKO give mistanke om TTS.

I de tilfælde, hvor KAG og supplerende intrakoronar billeddannelse ikke har påvist årsagen til MINOCA, anbefales hjerte-MR-skanning. Hjerte-MR-skanning kan detektere små områder med myokardienekrose og fibrose samt diagnosticere myokardieødem ved både myokarditis og TTS.

I flere studier har hjerte-MR-skanning kunnet stille den endelige diagnose hos mere end to tredjedele af patienter med arbejdsdiagnosen MINOCA [26-28]. Den hyppigste diagnose efter udført hjerte-MR-skanning er myokarditis efterfulgt af myokardieinfarkt [27]. Jo tidligere hjerte-MR-skanning laves, desto mere sandsynligt er

det, at en diagnose kan stilles [27, 29].

Desuden kan hjerte-MR-skanning have betydning for behandlingsstrategien. I et studie medførte den stillede diagnose ved hjerte-MR-skanning-ændring af den videre behandling hos 41% af patienterne [27].

## BEHANDLING

På nuværende tidspunkt anbefales det, at behandlingen rettes mod den tilgrundliggende ætiologi [4, 20].

For patienter med aterosklerotisk plaque-relateret MINOCA samt verificeret myokardieinfarkt ved hjerte-MR-skanning anbefales samme behandling som for patienter med obstruktiv AMI, fraset at disse ikke skal revaskulariseres. Denne behandling indbefatter lipidsænkende terapi samt behandling med to trombocythæmmere i den første periode og herefter en trombocythæmmer livslangt. Samme behandling kan desuden overvejes ved SCAD [4].

Ved epikardial koronar arteriespasme og mikrovaskulær spasme anbefales behandling med calciumblokker og/eller langtidsvirkende nitrat [5, 20].

Ved mikrovaskulær dysfunktion anbefales der angiotensinkonverterende enzym-hæmmer, betablokker og lipidsænkende samt tillæg af trombocythæmmer ved betydelig aterosklerose [24]. Ved perifer embolisering afhænger valg af blodfortyndende og øvrig behandling af den underliggende årsag [4].

Hos omkring 26% af patienterne finder man ikke den underliggende årsag til MINOCA [26]. Disse patienter bør behandles ud fra den mest sandsynlige årsag til den akutte tilstand [5].

## PROGNOSE OG MORTALITET

Etårsmortaliteten for patienter med MINOCA er vurderet til 2,4-4,7%, hvorimod den er 5,6-10,1% hos patienter med obstruktiv AMI [6, 9, 30]. I studierne har man ikke set på mortaliteten i henhold til de enkelte underliggende årsager til MINOCA. Da patogenesen til MINOCA er meget forskellig, må det antages, at prognosen varierer afhængigt af den udløsende årsag. I et mindre studie fulgte man patienter med MINOCA i 3,5 år og kunne påvise, at patienter med normal hjerte-MR-skanning og myokarditis havde en mortalitet på 2%, medens mortaliteten for patienter, hvor hjerte-MR-skanning påviste AMI, var 4% [26].

## KONKLUSION

MINOCA er en arbejdsdiagnose hos patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for AMI, men som ved KAG ikke har tegn til obstruktiv koronararteriestenose. Hos disse patienter er det vigtigt at gennemføre en grundig udredning for den underliggende ætiologi, da det kan have afgørende betydning for både valg af behandling og patientens prognose. Man bør således så vidt muligt skræddersy behandling og sekundær profylakse afhængigt af den underliggende ætiologi.

**Korrespondance** *Abdullahi Ahmed Mohamed*. E-mail: abmoh06410@gmail.com

**Antaget** 24. august 2022

**Publiceret på** ugeskriftet.dk 31. oktober 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03220155

## SUMMARY

### Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease

Abdullahi Ahmed Mohamed, Morten Böttcher, Thomas Engstrøm, Won Yong Kim, Evald Høj Christiansen & Simon Winther

Ugeskr Læger 2022;184:V03220155

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is characterized by clinical evidence of myocardial infarction with normal or near-normal coronary arteries on angiography (< 50% stenosis). MINOCA is a group of heterogeneous diseases with different pathophysiologic mechanism which all can cause ischaemia. MINOCA is considered a “working diagnosis” after angiography until further evaluation regarding its underlying cause is made. The aim of this review is to assess the literature on clinical features, aetiology, diagnosis, treatment and prognosis of patients with MINOCA.

## REFERENCER

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e6561.
2. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182-5.
3. Gross H. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med*. 1939;64:249.
4. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891-e908.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;4(14)2:1289-1367.
6. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70.
7. Abdu FA, Liu L, Mohammed A-Q et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: clinical features, treatment and 1 year follow-up. *Int J Cardiol*. 2019;287:27-31.
8. Kilic S, Aydin G, Çoner et al. Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): a national multi-centre, observational study. *Anatol J Cardiol*. 2019;23(3):176-182.
9. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM et al. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e004185.
10. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Gómez-Casero RB et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:57-67.
11. Lamour A, Camarzana A, Gräni C et al. Is an ischemic origin in MINOCA patients predictable? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(11):2251-2253.
12. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT et al. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION registry - GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry - Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003443.
13. Hjort M, Lindahl B, Baron T et al. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *Am Heart J*. 2018;200:60-66.
14. Lopez-Pais J, Coronel BI, Raposeiras-Roubín S et al. Differences between takotsubo and the working diagnosis of myocardial

- infarction with nonobstructive coronary arteries. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:742010.
15. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(9):2129-39.
  16. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66.
  17. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414-25.
  18. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2012;61(1):20-6.
  19. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(19):1748-58.
  20. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38(3):143-153.
  21. Kim ESH. Spontaneous coronary-artery dissection. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2358-2370.
  22. Picard F, Sayah N, Spagnoli V et al. Vasospastic angina: a literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(1):44-55.
  23. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38(33):2565-2568.
  24. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R et al. ESC Working Group on coronary pathophysiology and microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-755.
  25. Montone RA, Jang IK, Beltrame JF et al. The evolving role of cardiac imaging in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;68:78-87.
  26. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E et al. Prognostic role of CMR and conventional risk factors in myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(10):1973-1982.
  27. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW et al. Myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 pt A):1204-1206.
  28. Emrich T, Kros M, Schoepf UJ et al. Cardiac magnetic resonance imaging features prognostic information in patients with suspected myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2021;327:223-230.
  29. Sörensson P, Ekenbäck C, Lundin M, et al. Early Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2021;14:1774-83.
  30. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P et al. Survival in patients with suspected myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a comprehensive systematic review and meta-analysis from the MINOCA Global Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(11):e007880.