

Koronare Herzkrankheit

Koronarinterventionen bei Diabetikern nur noch mit Drug-eluting Stents?

S. SILBER¹ UND C. HERDEG²

Abstract

■ Von den bislang 22 CE-zertifizierten Drug-eluting Stents (DES) liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit über 5 Jahre bei Patienten mit Diabetes mellitus lediglich für den Cypher- und den Taxus-Stent vor. Im Vergleich zu den unbeschichteten Stents (Bare Metal Stents, BMS) profitieren Diabetespacienten von DES mit nachgewiesener Wirksamkeit insbesondere bei Stenosen in kleinen Gefässen sowie bei langen Stenosen. Die gelegentlich postulierten klinischen Unterschiede zwischen den Cypher- und Taxus-Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus konnten nicht überzeugend dargestellt werden – hierzu wären grössere klinische Studien mit einem primären klinischen Endpunkt erforderlich. Ob sich die PCI mit wirksamen DES bei diabetischen Patienten mit koronarer Mehrgefässerkrankung und/oder ungeschützten Hauptstammstenosen zu einer wissenschaftlich fundierten, evidenzbasierten Alternative zur Bypassoperation entwickeln wird, hängt vom Ergebnis derzeit laufender randomisierter Studien wie z.B. SYNTAX (Taxus vs. Bypassoperation bei 3300 Patienten mit 3-Gefässerkrankung einschl. ungeschützter Hauptstammstenose), COMBAT (Cypher vs. Bypassoperation bei 1776 Patienten mit Hauptstammstenose) und FREEDOM (2400 Patienten mit Mehrgefässerkrankung und Diabetes mellitus als Einschlusskriterium) ab.

■ **Schlüsselwörter** Diabetes mellitus | koronare Herzkrankheit | PCI | Medikamente freisetzende Stents

■■■ Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus stellen eine besondere Risikogruppe dar. Wird bei ihnen eine perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt, so ist mit einer höheren akuten Komplikationsrate und mit einem schlechteren Langzeitergebnis zu rechnen. Als besonders gefährdet in Bezug auf Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung erweist sich hier die Untergruppe der insulinpflichtigen Diabetiker. Mit Einführung wirksamer Medikamente freisetzender Stents, die nachgewiesenermaßen die Restenoserate im Vergleich zu unbeschichteten Stents (BMS) signifikant senken und daher heute routinemäßig zum Einsatz kommen, war auch die große Hoffnung verbunden, diabetischen Patienten erstmals eine nachhaltige interventionelle Lösung anbieten zu können.

Heute werden DES in nicht unbeträchtlichem Ausmasse bei Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefässerkrankung eingesetzt – umso mehr, als im Januar 2008 der Paclitaxel freisetzende Taxus-Liberté-Stent als erster die CE-Zulassung für Patienten mit Diabetes mellitus erhalten hat. Im Folgenden werden die Daten aus den randomisierten Studien und Metaanalysen übersichtlich dargestellt, um evidenzbasierte Entscheidungshilfen zu geben. Als wesentlicher Parameter für die Wirksamkeit von DES gilt die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation der Koronarstenose (TLR = Target Lesion Revascularization) herangezogen.

Die ausführliche Darstellung und Diskussion der Datenlage einschließlich Literaturverzeichnis erfolgt in der Ausgabe 3/2008 der Zeitschrift *HERZ* [1].

Die Datenlage:

1. Randomisierte Studien mit primärem klinischen Endpunkt

a) BMS vs. DES mit primärem klinischen Endpunkt

Den hohen Standard für den Vergleich von BMS vs. DES anhand eines adäquaten primären klinischen Endpunkts erfüllen für Patienten mit überwiegend stabiler KHK und De-novo-Stenosen lediglich 5 Studien: SIRIUS (Cypher-Stent), TAXUS-IV, -V, -VI (Taxus-Stent) und ENDEAVOR-II (Endeavor-Stent). Die Ergebnisse der zentralen und grundsätzlich vergleichbaren Studien zu diesen drei DES für die Untergruppen der Patienten mit Diabetes mellitus einschliesslich der 5-Jahresdaten von SIRIUS und TAXUS IV gehen aus den Abbildungen 1 und 2 hervor.

Betrachtet man die Gruppe der insulinabhängigen Diabetiker getrennt von den nicht-Insulinabhängigen Diabetikern (Abb. 2), so

¹ Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München.

² Medizinische Klinik Abtl. III, Universitätsklinik Tübingen

fallen die niedrigen TLR-Raten für den Taxus-Stent auf, was aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen auch rein statistisch bedingt sein kann. Die in Abbildung 2 angegebene 9-Monats-TLR von 13,2% für den Cypher-Stent wurde in der klinischen Praxis bei 115 insulinabhängigen Diabetikern bestätigt (9 Monats-TLR = 13,3%). Nach 36 Monaten war die TLR-Rate für den Taxus-Stent in der TAXUS-IV-Studie bei den 102 Patienten ohne Insulin 11,2 % und bei den 50 Patienten mit Insulin 6,3%.

b) DES vs. DES mit primärem klinischen Endpunkt

Die COSTAR-II-Studie verglich den Paclitaxel freisetzenden Taxus-Stent mit dem Paclitaxel freisetzenden Costar-Stent und die ENDEAVOR IV Studie den Paclitaxel freisetzenden Taxus-Stent mit dem Zotarolimus freisetzenden Endeavor-Stent (Abb. 3).

2. Randomisierte Studien mit primärem Surrogat-Endpunkt:

In drei randomisierten DES-Studien mit einem primären Surrogat-Endpunkt war Diabetes mellitus ein Einschlusskriterium: DIABETES, SCORPIUS und ISAR-DIABETES (Tab. 1). DIABETES und SCORPIUS waren als BMS- vs. DES-Überlegenheitsstudien, ISAR-DIABETES als DES- vs. DES-Äquivalenzstudie („Nicht-Unterlegenheit“) geplant. Der Cypher-Stent reduzierte im Vergleich zum BMS die TLR-Raten signifikant. Die TLR zwischen Taxus und Cypher war aber nicht signifikant unterschiedlich (Tab.1).

3. Metaanalysen aus randomisierten klinischen Studien

Um Daten an höheren Patientenzahlen zu erhalten, wurden die Ergebnisse aus SIRIUS und TAXUS IV mit Ergebnissen weiterer Studien in Metaanalysen gepoolt. Die in Abbildung 4 dargestellte Cypher Metaanalyse umfasst die RAVEL, SIRIUS, E- und C- SIRIUS, DIABETES und DECODE-Studien für die 12 Monatsdaten an 627 Patienten. Die Taxus-Metaanalyse erfolgte aus den TAXUS-II, -IV, -V und -VI-Studien an 814 Patienten und in einer späteren Analyse der 4 Jahresdaten unter Hinzunahme von TAXUS I an 827 Patienten. Die Untergruppenanalyse aus den Untergruppen mit IDDM erfolgte an 152 Patienten der Cypher-Studien und an 256 Patienten der Taxus-Studien.

Betrachtet man ausschliesslich die Daten aus den TAXUS-I, -II, -IV und -V Studien zum „Slow-Release“-Taxus-Stent, also der kommerziell erhältlichen Form, dann ergibt sich für die Gesamtgruppe der Diabetiker für den Vergleich BMS vs. DES eine jeweils signifikante TLR-Reduktion nach 5 Jahren von 25,8% auf 15,1%, für die NIDDM-Patienten von 26,5% auf 14,6% und für die IDDM-Patienten von 24,3% auf 16%. In einer

Abb. 2 TLR Raten nach 9 Monaten aus den DES-Untergruppen der Patienten mit Diabetes mellitus in den zentralen BMS vs. DES Vergleichsstudien mit primärem klinischen Endpunkt, unterteilt nach Patienten mit (IDDM) und ohne (NIDDM) Insulingabe (* = $p < 0,05$ für BMS vs. DES). Die fehlende Signifikanz für alle 3 DES bei Patienten mit IDDM mag mit den niedrigen Patientenzahlen zusammenhängen.

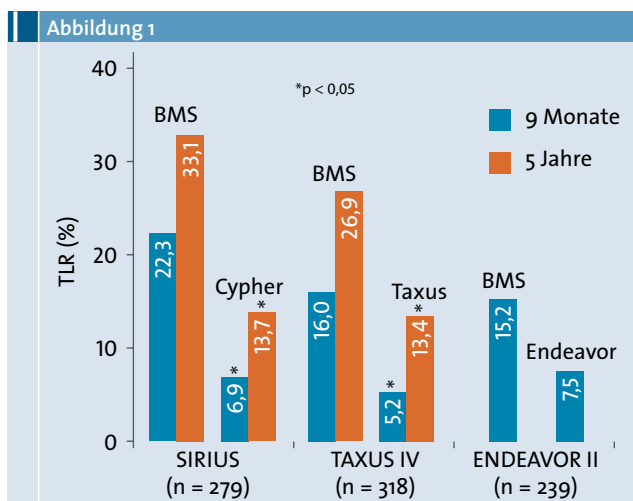
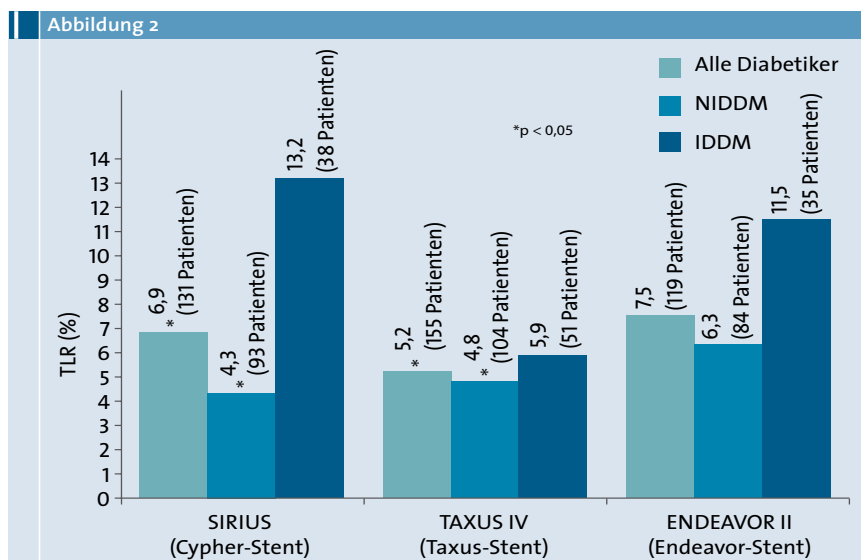


Abb. 1 TLR Raten aus den Untergruppen der Patienten mit Diabetes mellitus in den zentralen BMS vs. DES Vergleichsstudien mit primärem klinischen Endpunkt (* = $p < 0,05$ für BMS vs. DES). Das Signifikanzniveau von ENDEAVOR-II liegt nicht vor.

noch größeren Metaanalyse aus 38 Studien an 3762 Diabetikern (1228 BMS, 1161 Taxus, 1373 Cypher) wurde dies bestätigt.

DES für alle Patienten mit Diabetes mellitus?

In allgemeiner Übereinstimmung der Deutschen, Europäischen und US-amerikanischen Leitlinienkommissionen weisen randomisierte Studien den höchsten Evidenzgrad auf. Entsprechend den strengeren Kriterien der Europäischen (ESC) und Deutschen (DGK) Gesellschaften für Kardiologie für klinische Studien zur Beurteilung von DES haben randomisierte Studien mit einem primären klinischen Endpunkt die höchste Evidenz, da ihre Studiengröße („Power“) für den klinischen Verlauf ausgerichtet ist. Leider gibt es bislang keine einzige randomisierte Studie mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem primären klinischen Endpunkt. Darüber hinaus sind die meisten randomisierten DES-Studien an Niedrigrisikokollektiven durchgeführt



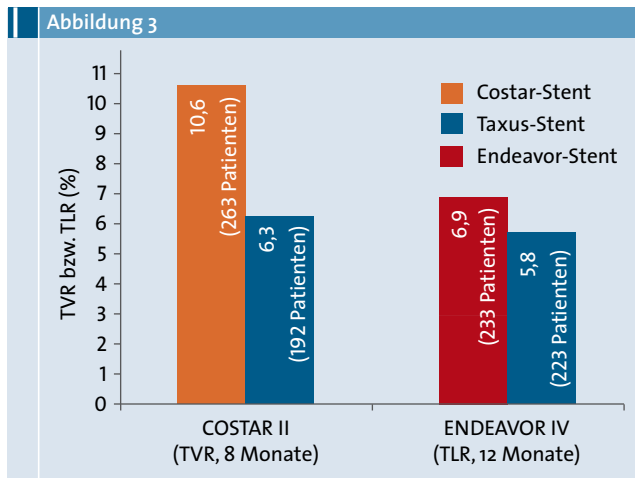


Abb. 3 Revaskularisationsraten bei Patienten mit Diabetes mellitus aus den Untergruppen der DES-Vergleichsstudien mit primärem klinischen Endpunkt. In der COSTAR-II-Studie wurde statt der TLR die TVR (Target Vessel Revascularization) angegeben. In beiden Studien waren die verschiedenen Revaskularisationsraten sowohl zwischen dem Taxus- und dem Costar-Stent als auch zwischen dem Taxus- und dem Endeavor-Stent nicht signifikant unterschiedlich.

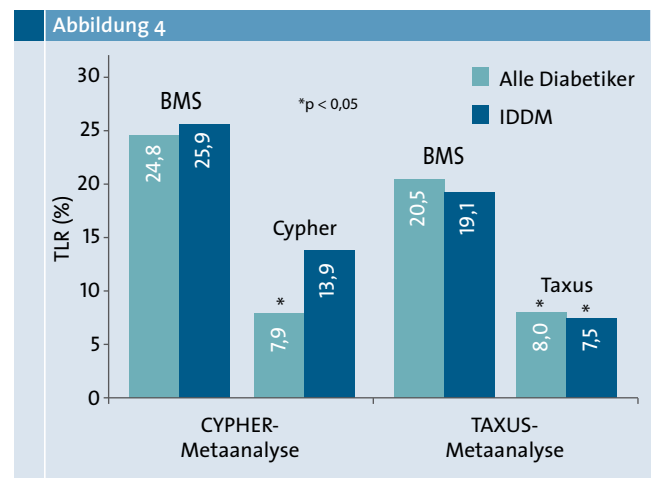


Abb. 4 TLR Raten nach 12 Monaten bei Patienten mit Diabetes mellitus aus Metaanalysen (* = p < 0,05 für BMS vs. DES).

worden – Patienten mit Diabetes mellitus stellten lediglich kleine Untergruppen dar.

Die drei randomisierten Studien mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium (siehe oben) hatten ihre Studiengröße auf einen Surrogat-Endpunkt ausgerichtet, so dass klinische Aussagen nur einen geringeren Wert besitzen. Surrogat-Endpunkte können sogar, auch wenn sie theoretisch Sinn machen, was Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf betrifft, irreführend sein, wie wir aus den CAST- und ILLUMINATE-Studien gelernt haben. Auch Metaanalysen

können nicht selten zu falschen Rückschlüssen führen. Nichtsdestoweniger sind Metaanalysen zur Generierung einer Hypothese hilfreich, sollten aber dann in größeren prospektiven Folgestudien bestätigt werden.

Patienten mit Diabetes mellitus haben i.d. Regel im Rahmen ihrer Grunderkrankung kleine Gefäßdurchmesser ($\leq 3,0$ mm) und/oder längere Stenosen (≥ 15 mm) (Tab. 1). Bei einer solchen Gefäßanatomie sind DES, auch unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus, von besonderem Vorteil. Konsequenterweise sprach das Leitlinien-Institut in Grossbritannien keine generelle Empfehlung für den Einsatz von DES bei Patienten mit Diabetes mellitus aus, es sei denn, sie weisen kleine Gefäße und/oder lange Stenosen auf. Um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können, benötigt man randomisierte Studien an Patienten mit Diabetes mellitus und hochgradigen kurzen Stenosen in größeren Gefässen ($> 3,0$ mm). Solche Studien liegen aber bislang nicht vor.

STUDIE	DIABETES BMS vs. Cypher	SCORPIUS BMS vs. Cypher	ISAR-DIABETES Taxus vs. Cypher
Studiendesign	Überlegenheit	Überlegenheit	Nicht-Überlegenheit
Patientenanzahl	160	200	250
mittlerer Gefäßdurchmesser (mm)	2,35 / 2,33	2,66 / 2,54	2,70 / 2,75
mittlere Stenosenlänge (mm)	15,3 / 14,6	11,5 / 11,2	13,8 / 12,4
Anzahl der Zentren	4	16	2
Primärer Endpunkt	In-Segment late loss 9 Monate	In-Segment late loss 8 Monate	In-Segment late loss 6 Monate
TLR	31,3%/7,3%*	25,0%/5,3%*	12,0%/6,4%
EBM-Score	7	5	4

*p < 0,05 für BMS vs. DES

Tab. 1. Vergleich der drei randomisierten Studien mit Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und einem primären Surrogatendpunkt. EBM-Score: Evidence-based Medicine Score für randomisierte Studien (höchster erreichbarer Score = 10).



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber
F.A.C.C., F.E.S.C.
Kardiologische Praxis und Praxisklinik
Am Isarkanal 36
81379 München
sigmund@silber.com
www.sigmund-silber.com