

Revaskulariserende behandling hos diabetikere

Per Mølsted, Kardiologisk avdeling, Feiringklinikken

Det har vært kjent i mange år at diabetikere har en høyere mortalitet av kardiovaskulær sykdom enn den øvrige populasjonen (1). Dette har blitt forklart ved en akselerert arteriosklerotisk prosess og en høyere hyppighet av komplikasjoner ved koronarsykdom (2 – 5). Diabetikere utgjør en betydelig andel av pasienter med koronarsykdom (4 – 6). Tidligere studier har vist at diabetikere har en overdødelighet sammenlignet med ikke-diabetikere også etter revaskulariserende behandling (5, 6).

Denne dårligere prognosen hos diabetikere burde være så vidt velkjent at det hadde vært rimelig å tro at det ville avspeile seg i en mer aggressiv medisinsk behandling og kanskje også lavere terskel for å henvise diabetikere til invasiv utredning og behandling.

Utbredelse av koronarsykdom og komorbiditet ved utredning av diabetikere

Data som omhandler komorbiditet og utbredelse av koronarsykdom hos diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere ved første gangs invasiv utredning, er noe sprikende (6-10). Hovedregelen synes likevel å være at diabetikere har flere kompliserende sykdommer og mer utbredt koronarsykdom. Resultatene vil trolig også ha variasjoner avhengig av lokale og nasjonale holdninger til invasiv utredning. I tidsrommet fra mars 1999 og ut 2005 ble 13511 pasienter som

ikke tidligere hadde gjennomgått noen revaskulariserende behandling, utredet ved Feiringklinikken. Av disse var 1475 diabetikere (6). Av tabell 1 fremgår det at diabetikere var eldre, hadde litt lavere ejectivesjonsfraksjon, hadde mer symptomer, oftere hadde hatt tidligere infarkt og fremfor alt hadde betydelig mer koronarsykdom. Dette er observasjoner som ligner det som tidligere er funnet fra andre land (8 – 10), og er vanskelig å tolke på annen måte enn at diabetikere har mer utbredt koronarsykdom enn ikke-diabetikere på det tidspunkt de blir henvist til invasiv utredning.

Behandlingsvalg etter utredning

Fleire artikler rapporterer at diabetes ikke influerer på valg av revaskulariserende behandling (8, 9) til tross for at det lenge har vært holdninger for at bypass-kirurgi kan ha en overlevelsesgevinst hos diabetikere sammenlignet med perkutan koronar intervensjon (PCI) (11). I Feiringklinikkenes database var strategival-

Tabell 1. Kliniske og angiografiske variable ved utredning*

	Ikke-diabetikere (n=12036)	Diabetikere (n= 1475)	P-verdi
Alder (gj.snitt ± standard avvik)	62,3 ± 11,4 år	64,1 ± 10,9 år	P<0,001
Kvinner	35,1 %	36,8 %	P= 0,19
Ejectivesjonsfraksjon (gj.snitt ± standard avvik)	69,3 ± 12,7 %	67,4 ± 14,2 %	P<0,001
Generell arteriosklerose	3,4 %	4,2 %	P=0,12
Annen betydningsfull sykdom	2,6 %	6,2 %	P<0,001
CCS funksjonsklasse III og IV [§]	46,1 %	57,9 %	P<0,001
Ustabil angina	18,0 %	22,0 %	P<0,001
Behandlet hypertensjon	30,4 %	52,3 %	P<0,001
Tidligere hjerteinfarkt	33,5 %	40,2 %	P<0,001
Angiografiske resultater			
Ingen koronarsykdom	20,5 %	8,9 %	
Ikke-signifikante veggforandringer	12,0 %	11,7 %	
Enkarsykdom	21,8 %	18,8 %	
Tokarsykdom	17,6 %	19,3 %	
Trekarsykdom	28,2 %	41,4 %	P<0,001

*Tabellen er modifisert fra referanse 6. [§]CCS funksjonsklasse: Canadian Cardiovascular Society funksjonsklasseinndeling for angina pectoris.

Tabell 2. Strategivalg etter angiografisk utredning*

Strategi	Ikke-diabetikere	Diabetikere	P-verdi
Intervensjon unødvendig	33,6 %	21,6 %	
Intervensjon ikke mulig	2,6 %	4,1 %	
PCI	35,8 %	34,6 %	
Bypass-kirurgi	28,0 %	39,7 %	P<0,001

*Tabellen er fra referanse 6.

gene klart forskjellig mellom diabetikere og ikke-diabetikere (tabell 2). Hvis man imidlertid korrigerer for antall syke kar, finner man ingen forskjell i behandlingsvalg (PCI eller bypass-kirurgi) mellom diabetikere og ikke-diabetikere med en- og tokarsykdom. Ved trekarsykdom var kirurgi valgt hyppigere for diabetikere enn ikke-diabetikere (83,3 % versus 79,2 %, $p=0,03$), men den reelle forskjellen er tallmessig liten. Det synes således ikke å være store forskjeller mellom behandlingsvalg for diabetikere og ikke-diabetikere når man justerer for antall syke koronarkar.

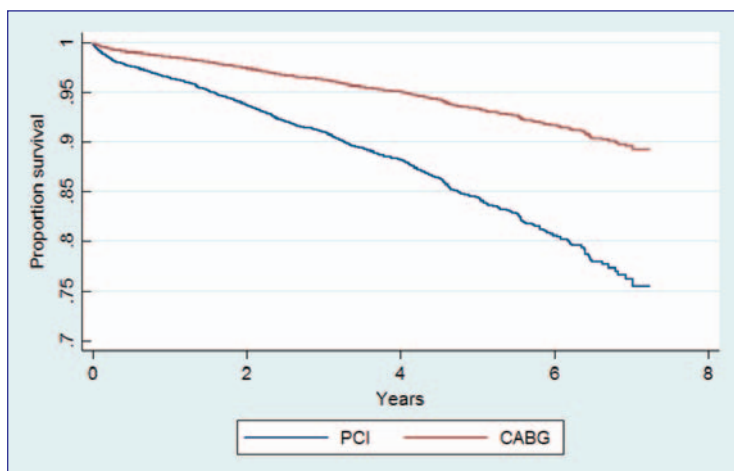
Overlevelse etter revaskulariserende behandling hos diabetikere

Det har lenge vært holdepunkter for at diabetikere har hatt bedre prognose etter bypasskirurgi enn PCI (11). Et av problemene ved å evaluere langtidsoverlevelse etter spesielle inngrep er at på det tidspunkt man har dataene, er ofte de metodene som er brukt ved den initiale behandling, blitt utdaterte og erstattet med nye.

Et godt eksempel på det er PCI-behandling. I de tidlige årene hadde man kun den rene ballongbehandling. Deretter kom utviklingen av metallstenter, som så i stor grad er blitt erstattet av medikamentfrie stenter. For hver omgang med nye metoder antok man at de gamle overlevelsesdataene ikke lenger representerte dagens behandlingstilbud og således ikke skulle influere på strategivalg. Et annet vanskelig poeng er at også den medisinske behandlingen utvikler seg over tid

og kan influere forskjellig på overlevelsen etter PCI og bypasskirurgi (12). Et tredje problem med å evaluere overlevelsesdata er at det ofte er diskrepans mellom randomiserte studier og observasjonelle studier. Det er velkjent at begge typer studier har begrensninger. De randomiserte studiene er ofte relativt små, er gjort på en sterkt selektert populasjon og har begrenset styrke for å evaluere forskjeller i undergrupper. De observasjonelle studiene er store, inkluderer mange i de interessante undergrupper, men man kan aldri utelukke helt problemer med skjev seleksjon. Det må vel fortsatt være riktig å si at noen generell enighet om hva som bør vektlegges mest ikke finnes. Hvis man ser på diabetikere, synes de aller fleste observasjonelle studiene å peke i retning av bedre overlevelse for diabetikere med trekarsykdom som behandles med bypasskirurgi sammenlignet med PCI. I vårt materiale fra Feiringklinikken (12) var det en klart bedret overlevelse i bypasskirurgi-gruppen evaluert med Cox regresjon med en hasard-ratio på 0,40 (99,5 % konfidensintervall 0,24 – 0,67) (figur 1).

Våre data stemmer godt overens med det som er rapportert fra andre databaser (4, 13, 14). I Hannan og medarbeideres studie fra New York er hasard-ratioen 0,69 (14), mens Niles i sin studie fra New England fant en hasard-ratio på 0,50 (4). En annen studie fra New England rapportert av Malenka og medarbeidere finner en hasard-ratio på 0,60. Denne risikoreduksjonen



Figur 1. Figuren viser predikert overlevelse i en Cox-modell hos diabetikere med trekarsykdom behandlet med PCI eller bypasskirurgi. Figuren er hentet fra referanse 12 (P. Mølsted, *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 214-20).

representerer en betydelig behandlingsgevinst. Her synes det også å være samsvar med randomiserte studier (11, 15) selv om ikke alle oppnår statistisk signifikans (15). Årsaken til hvorfor diabetikere har så markert bedre overlevelse etter kirurgisk revaskularisering er noe uklart, men dersom man antar at diabetikere har en rasere progresjon av aterosklerose (2-4), kunne man tenke seg at bypass-kirurgi gir en hemodynamisk beskyttelse mot nye sentrale lesjoner som utvikles i koronartreet, en beskyttelse som ikke vil oppnås med PCI (6). Når det gjelder en- og tokarsykdom, må det være riktig å si at bildet er mer uklart. I vår studie (12) var det en tendens til bedre overlevelse etter bypasskirurgi, men dette var ikke statistisk signifikant.

Konklusjoner

Diabetikere har hyppig forekomst av alvorlig koronarsykdom når de henvises til invasiv utredning. De fleste data peker i retning av at diabetikere med trekarsykdom har en overlevelsesgevinst ved valg av bypasskirurgi som revaskulariseringsstrategi. Dette er et moment som alltid bør drøftes med pasienten ved valg av behandling. For en- og tokarsykdom synes det ikke å være noen sikker overlevelsesforskjell og behandlingsvalget kan være mer opp til pasientens preferanser.

Referanser:

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
2. Mølstad P, Nustad M. Acute myocardial infarction in diabetic patients. *Acta medica Scandinavica* 1987; 222: 433-7.
3. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-44.
4. Niles NW, Grath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ et al. for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: Results of a large prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1008-15.
5. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: Therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 355-65.
6. Mølstad P. Coronary heart disease in diabetics: Prognostic implications and results of interventions. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 357-362.
7. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease. An analysis from the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II). *Circulation* 2006; 114 (suppl): I 420 – 4.
8. Breeman A, Bertrand ME, Ottervanger JP et al. Diabetes does not influence treatment decisions regarding revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 29:2003–2011, 2006
9. Timmer JR, Breeman A, Ottervanger JP, de Kluiver EP, Boonstra PW, Zijlstra F. Long-term clinical outcome of patients with diabetes proposed for coronary revascularisation. *The Neth J Med* 2006; 64: 296 – 301.
10. Wilson SR, Vakili BA, Sherman W et al. Effect of diabetes on long-term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention. Analysis of 4,284 cases. *Diabetes Care* 2004; 27:1137–42.
11. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
12. Mølstad P. Coronary artery heart disease: Significance of initial treatment strategy on subsequent long term survival. A comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in a single centre. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 214-20.
13. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ et al. for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: Analysis of BARI-like patients in Northern New England. *Circulation* 2005; 112; 371-6.
14. Hannan E L, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stentimplantation. *New Engl J Med* 2005; 352: 2174-83.
15. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJRM et al. Five-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575 – 81.