



Stephen Pinn
Freelance Medical Writer

Diabetic patients: CYPHER® Stent is safe and highly effective

Introduction

糖尿病症例における薬剤溶出ステント(DES)のベアメタルステント(BMS)に対する良好な成績は、数々のエビデンスによって確認されてきた。最近の報告によると、糖尿病といったハイリスク症例においてCYPHER®シロリムス溶出冠動脈ステント(SES)は第一選択であり、パクリタキセル溶出ステント(PES)に比べ、より高い有効性と同等の安全性を示唆している。

SESの無作為比較試験(RCT)であるRAVEL、SIRIUS、C-SIRIUS、E-SIRIUS試験の糖尿病群サブ解析では、6ヶ月後から12ヶ月後の追跡において、BMSに比べSESは有意に血管造影上及び臨床上の予後を改善した⁽¹⁻⁴⁾。この結果は糖尿病群のみを検証した他のRCTでも同様の傾向を示している。

DIABETES 試験は糖尿病症例のみを対象にDESの有効性・安全性を検証した最初のRCTである(N=160)。本試験はスペインで行われ、9ヶ月後の造影上及び臨床上の成績はBMSと比して、SESではIn segment late loss(主要評価項目)を有意に低減させ(0.06mm vs 0.47mm, $p < 0.001$)⁽⁵⁾、また同様に9ヶ月後のTLR(6.3% vs 31.3%, $p < 0.001$)及び、MACE(10.0% vs 36.3%, $p < 0.001$)

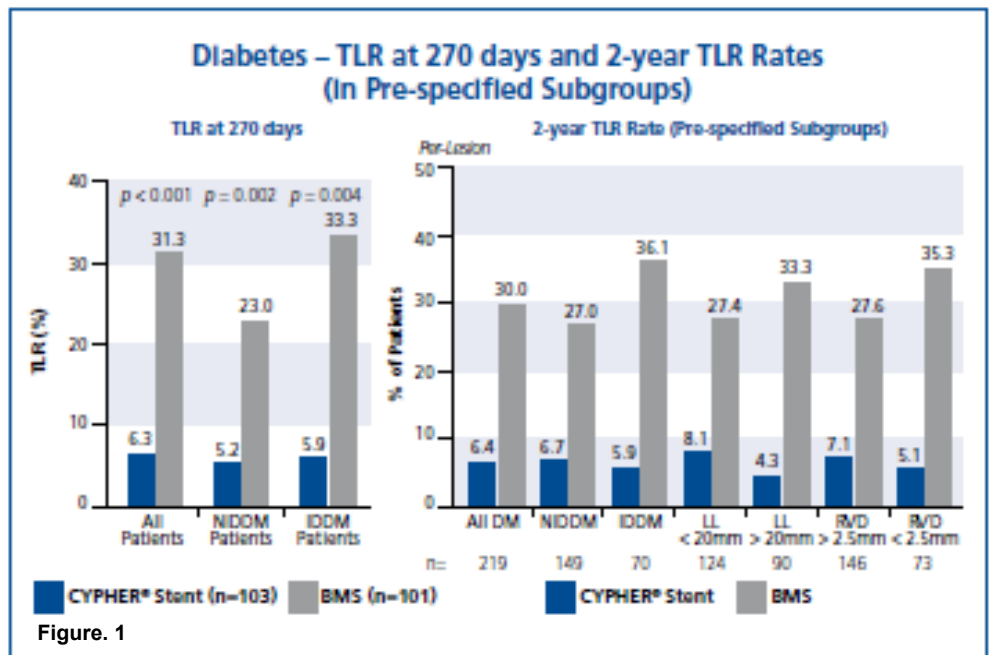


Figure. 1

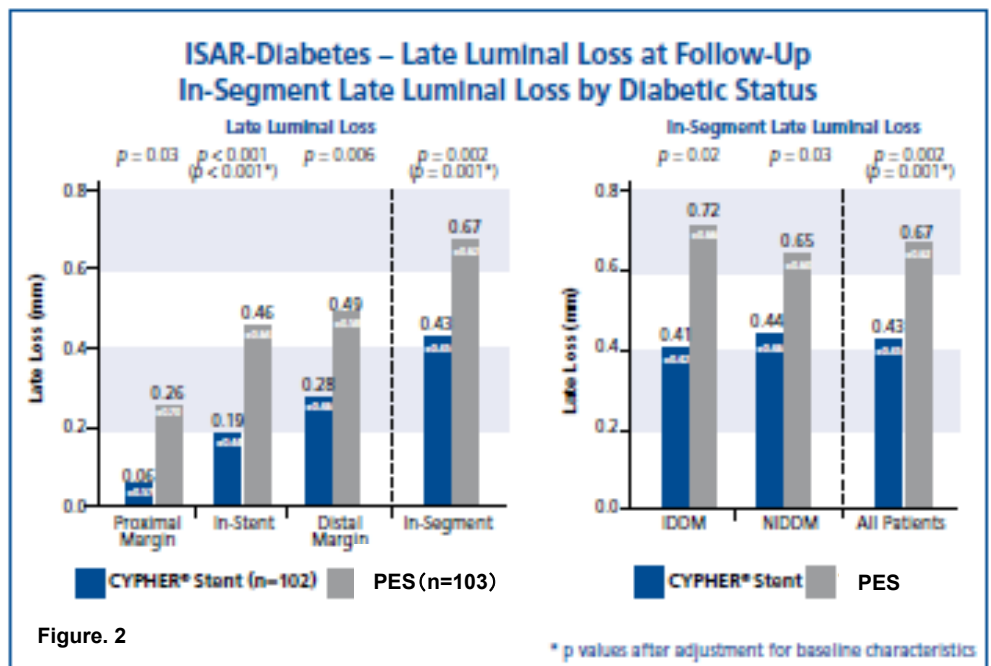


Figure. 2

も有意に低減させていた。そして2年後も、SES留置による標的病変再血行再建率(TLR)の低減効果は維持されていた(7.7% vs 35.0%, $p < 0.001$)⁽⁶⁾(Figure1)。

同様の試験がイタリア(**SCORPIUS 試験**, N=200)とドイツ(**DESSERT 試験**, N=150)でも行われて、これらの試験でもDIABETES試験と同じく、糖尿病を有する新規冠動脈狭窄病変に対するSESのBMSに対する有効性が確認され、12ヶ月後までの造影上・臨床上の再狭窄を低減させた⁽⁷⁻⁸⁾。

2006年末から2007年初めにかけてDESの安全性懸念に関する論争が巻き起こったが、Christian Spaulding医師等のRAVEL、SIRIUS、E-SIRIUS、C-SIRIUS試験の4年後の統合解析がNew England Journal of Medicine 2007年3月号に掲載された⁽⁹⁾。本試験の総括としてSESはBMSに比べ死亡、心筋梗塞、ステント血栓症率を増大させることなく同等であるというものであった。一方、糖尿病症例のサブ解析ではSESはBMSに比べ生存率を低下させると示唆された。しかしながら本解析では症例数も十分でなく、もともと糖尿病症例について検討するというスタディデザインではなかったためデータの解釈は慎重に行う必要がある。またBMS群の死亡率が他の試験と比べて低かったこともその要因であると考えられる。

これらの結果はスイスのChristopher Stettler医師等によって行われたネットワークメタ解析により覆された⁽¹⁰⁾。38のRCT(18,023症例)を含むSES、PESまたはBMSによる治療成績を解析したもので、糖尿病サブグループ(N=3,762)における死亡もしくは心筋梗塞の累積イベント発生率は4年後においても3群とも有意差を認めなかった。

Thomas Stuckey医師等はEuroPCR 2008にて**STENT Registry**の2年後の長期結果を発表した⁽¹¹⁾。2000例を超えるSTEMIを伴わない糖尿病症例に対するSESおよびPES留置後の臨床成績を検証したもので、2年後の安全性指標である死亡(7.7% vs 7.9%)及びMI(5.3% vs 4.4%)は同等であった。

これらの結果はSESがBMSやPESと同様、糖尿病症例においても安全であることを示している。さらに有効性の観点からは、SESはPESと比して、糖尿病症例へのLate loss及び再狭窄率を低減させる、つまり臨床的予後をも改善させる、という報告もされている。

ISAR-DIABETES 試験は糖尿病症例のみを対象とし、SESおよびPESを比較した最初のHead-to-Headの無作為比較試験である(N=250)。Alban Dibra医師等による本試験の結果はNew England Journal of Medicine 2005年8月号に掲載された⁽¹²⁾。SESはPESに比べ、6ヶ月から8ヶ月後のIn segment late loss(主要評価項目)を有意に低減させた(Figure2)。この結果は全体でも、インシュリン依存型及び非インシュリン依存型糖尿病サブ解析においても同様の傾向を示した。

他にも同様の結果を示す試験があり、例えばFabrizio Tomai医師等による同一糖尿病患者(N=60)に対しSESとPESを留置した多施設無作為比較試験の結果がDiabetes Care誌に掲載された⁽¹³⁾。8ヶ月後のIn stent late lossにおいてSESはPESと比して50%近く低減され(0.26mm vs 0.50mm, $p=0.01$)、病変内再狭窄もSESはPESより有意に低減させた(8.5% vs 13.5%, $p=0.04$)。

また、**SIRTAX 試験**の糖尿病サブ解析によると、SESはPESに比べ、QCAによるlate loss及び再狭窄を有意に低減させたことを、Michael Billinger医師等はEuropean Heart Journal 2008年3月に報告した⁽¹⁴⁾。糖尿病症例201例が検討され、SESはPESと比してMACE($p=0.05$)及びTLR($p=0.03$)において有意に低減させた。

SJ Park医師等による**DECLARE-DIABETES**無作為比較試験は、通常のアスピリンとクロピドグレルの2剤抗血小板療法に加え、シロスタゾールを追加した結果、SES及びPES両群において、late loss及び再狭窄を低減させたとし、シロスタゾールの有無にかかわらず、9ヶ月後のQCAによるlate loss、再狭窄、TLR及びMACE率はSES群でPES群に比べ、有意に低減された⁽¹⁵⁾。

References:

1. Abizaid A et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(2):107-12.
2. Moussa I et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2273-8.
3. Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularisations and stent thromboses. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):36-41.
4. Schofer J et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1093-9.
5. Sabaté M et al. Randomised comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularisation in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2175-83.
6. Jiménez-Quevedo P et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):1946-52.
7. Baumgart D et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 23;50(17):1627-34.
8. Maresta A et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomised DESSERT Study). *Am J Cardiol*. 2008 Jun 1;101(11):1560-6.
9. Spaulding C et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007 Mar 8;356(10):989-97.
10. Stettler C et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):937-48.
11. Stuckey T, Oral presentation at EuroPCR 2008
12. Dibra A et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005 Aug 18; 353 (7):663-70.
13. Tomai F et al. Head-to-head comparison of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent in the same diabetic patient with multiple coronary artery lesions: a prospective, randomised, multicenter study. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31(1):15-9.
14. Billinger M et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(6):718- 25.
15. Lee SW et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomised Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(12):1181-7