

Drug-Eluting Stents vs. Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review

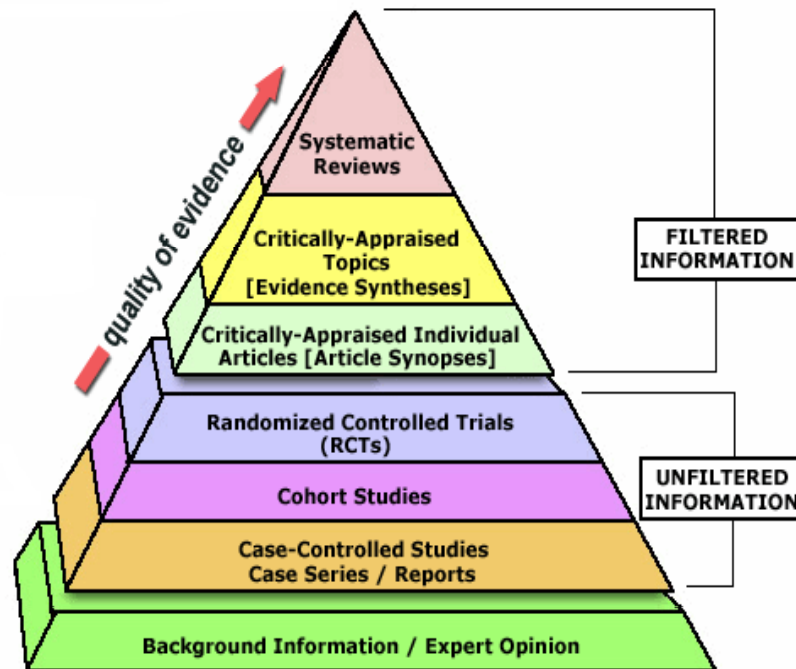
발 표 자: 서 혜 선 (M.Pharm., Ph.D.)
한국보건의료연구원

연구책임자: 최 동 훈 (M.D., Ph.D.)
연세대학교 심장내과

2010년 4월 17일

연구 목적

- 급성 심근경색증 (AMI) 환자에서 drug-eluting stents (DES)와 bare-metal stents (BMS)의 효과 비교에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 두 스텐트 간의 임상적 효능 및 안전성 평가



연구 방법 - PICO

- 연구대상 (**P**atient): 급성 심근경색증 중에서도 ST분절상승 (STEMI)을 가진 환자
- 중재법 (**I**ntervention): DES
 - sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, everolimus-eluting stent, zotarolimus-eluting stent
- 비교 (**C**omparison): BMS
- 결과 (**O**utcomes):
 - 사망
 - 심근경색 재발
 - TVR (표적혈관 재관류술), TLR (표적병변 재관류술)
 - ST (스텐트 혈전증)

연구 방법 – 검색DB

- 검색DB:
 - Ovid-Medline
 - EMBASE
 - the Cochrane library
 - 7개 국내DB
 - 관련 유명 심장학회의 초록과 웹사이트
 - 참고문헌 리스트를 hand search (저자 contact)

연구 방법 - 문헌선정기준

- 포함기준:
 - STEMI
 - DES vs BMS
 - RCT, observational study
- 배제기준:
 - 성과변수에 사망이 포함되지 않은 경우
 - STEMI 환자군이 포함되었으나 자료 추출이 불가능한 경우
 - Case reports, case series
 - Cross sectional studies
 - 의학 사실

연구 방법 - 자료분석방법(1)

1. RCT, 관찰 연구를 구분
2. 메타분석: inverse-variance random-effects model
3. 효과지표: 상대적 위험도(RR)
4. Publication bias: funnel plot, Begg test, Egger test, nonparametric trim and fill
5. Heterogeneity: Chi^2 and I^2 statistics

연구 방법 - 자료분석방법(2)

6. 하위그룹분석, meta-regression 및 민감도 분석: 추적기간, 연구의 질, clopidogrel 사용기간, 스텐트 종류
7. 질평가: Cochrane's risk of bias (RCT), MINORS (관찰연구)
8. 근거수준 평가: GRADEpro (high, moderate...)
9. Software: RevMan 5.0, STATA 10.0, CMA 2.0

체계적 문헌고찰 결과

DB별 검색된 문헌 수 (-2009.8.20)

1. 국내문헌: 2,176건

2. 국외문헌: 1,410건

3. 해외학회 초록/웹사이트: 1,409건

- Ovid Medline: 485건
- Cochrane Library: 63건
- EMBASE: 862건

- AHA, ACC, TCT, ESC: 1,305건
- Cardiosource.com: 59건

총 4,995건

중복제거 및 1차 초록
검토로 배제

1차 검토 결과: 179건
(국내문헌: 0건, 국외문헌: 179건)

2차 전문 검토로 배제

평가에 최종 선정된 문헌: 총 50건

(RCT: 15편, 관찰연구: 35편)
(초록: 12건, 전문: 38건)

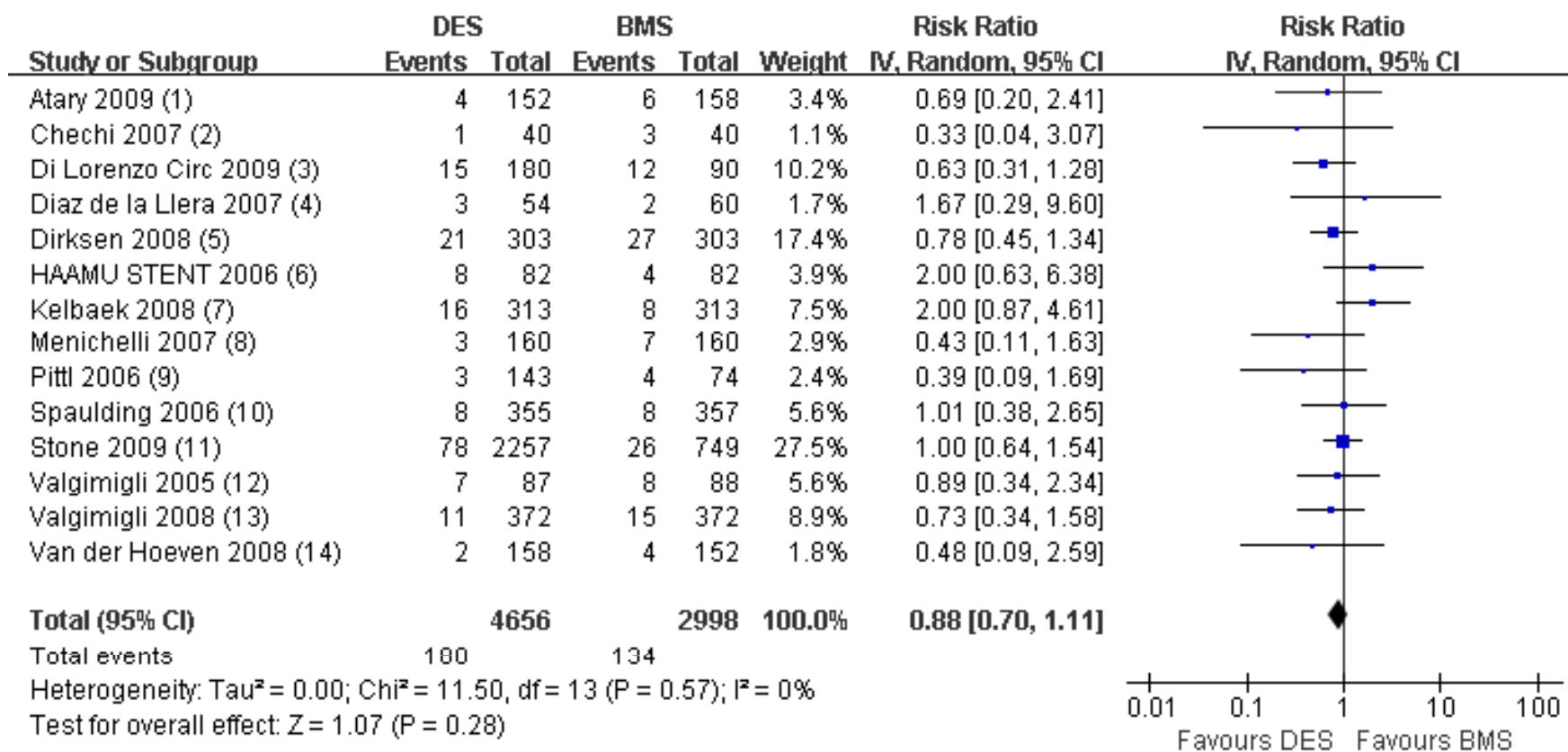
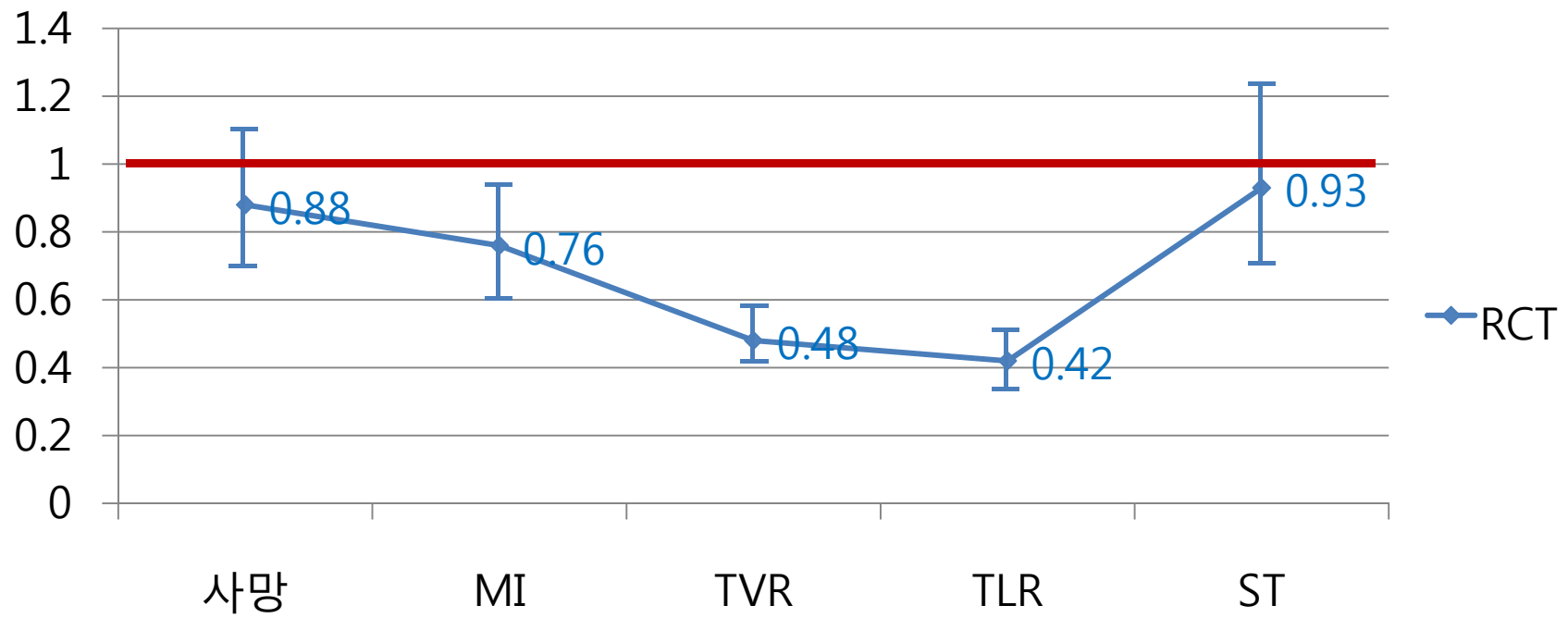


그림. 사망에 대한 메타분석 결과 (in RCT)

메타분석 결과 (RCT)

성과지표	연구 수	환자수(명)	통계방법	Risk Ratio [95% 신뢰구간]
사망	14	7654	IV, Random	0.88 [0.70-1.11]
MI	14	7645	IV, Random	0.76 [0.60-0.96]
TVR	14	7645	IV, Random	0.48 [0.41-0.56]
TLR	9	5694	IV, Random	0.42 [0.33-0.54]
ST	12	7262	IV, Random	0.93 [0.72-1.21]

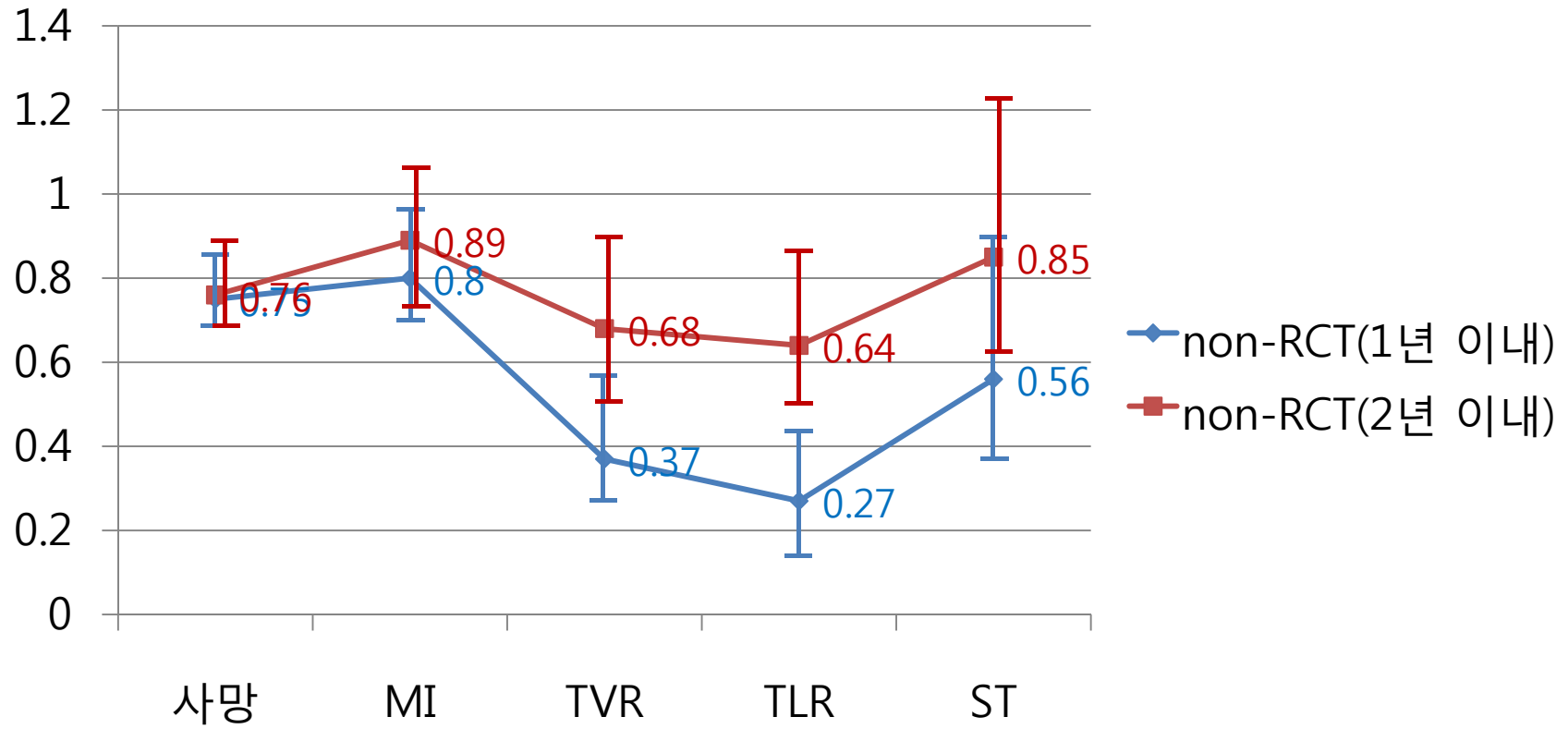
RCT 메타분석 결과 (RR값)



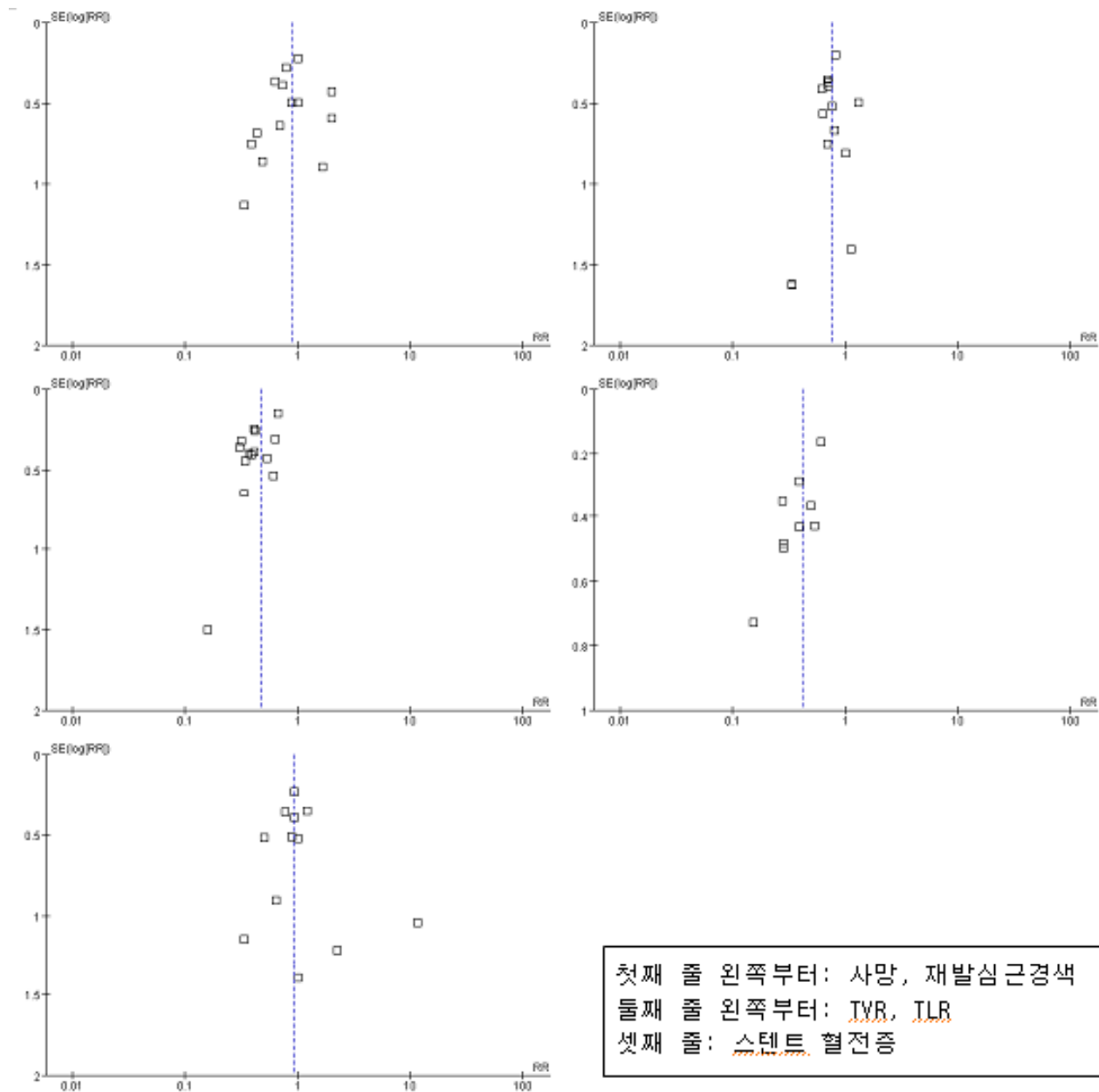
메타분석 결과 (관찰연구)

기간	성과지표	연구 수	환자수(명)	통계방법	Risk Ratio [95% 신뢰구간]
1년 이내	사망	19	25937	I-V, Random	0.75 [0.67, 0.84]
	MI	16	21766	I-V, Random	0.80 [0.67, 0.96]
	TVR	11	8197	I-V, Random	0.37 [0.24, 0.58]
	TLR	6	4062	I-V, Random	0.27 [0.17, 0.42]
	ST	13	10259	I-V, Random	0.56 [0.36, 0.89]
2년 이내	사망	11	16954	I-V, Random	0.76 [0.67, 0.88]
	MI	7	9418	I-V, Random	0.89 [0.74, 1.07]
	TVR	7	6915	I-V, Random	0.68 [0.53, 0.88]
	TLR	2	4931	I-V, Random	0.64 [0.49, 0.84]
	ST	6	8437	I-V, Random	0.85 [0.61, 1.21]

관찰연구 메타분석 결과 (RR값)



Publication Bias (RCT) –Funnel Plot



Publication Bias (RCT) - 통계검사

성과변수	Begg Test	Egger Test
사망	p=0.381	p=0.466
MI	p=0.951	p=0.770
TVR	p=0.584	p=0.014
TLR	p=0.118	p=0.007
ST	p=0.837	p=0.599

*Possible publication bias in TVR, TLR

→ nonparametric trim and fill → RR=0.52 (95%CI 0.44-0.62)

→ 기존의 RR=0.48 (95%CI 0.41-0.56) 과 비교하여 큰 변화가 없음

Meta-regression (RCT)

교란변수	성과변수	P-value
Clopidogrel 사용기간	사망	p=0.214
	재발심근경색	p=0.936
	TVR	p=0.077
	TLR	p=0.142
	ST	p=0.486
추적기간	사망	p=0.257
	재발심근경색	p=0.996
	TVR	p=0.749
	TLR	p=0.987
	ST	p=0.594

Meta-regression (관찰연구)

교란변수	추적기간	성과변수	P-value
MINORS 질 평가 총점	1년 이내	사망	p=0.957
		재발심근경색	p=0.781
		TVR	p=0.598
		TLR	p=0.807
		ST	p=0.109
	2년 이내	사망	p=0.397
		재발심근경색	p=0.666
		TVR	p=0.716
		ST	p=0.621

근거수준 평가결과 (GRADE) – in RCT

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk BMS (in RCT)	Corresponding risk DES			
Death	Study population		RR 0.88 (0.7 to 1.11)	7654 (14 studies)	**** moderate ^{1,2,3}
	45 per 1000	40 per 1000 (31 to 50)			
	Medium risk population				
MI	Study population		RR 0.76 (0.6 to 0.96)	7645 (14 studies)	**** moderate ^{1,2,3}
	43 per 1000	33 per 1000 (26 to 41)			
	Medium risk population				
TVR	Study population		RR 0.48 (0.41 to 0.56)	7645 (14 studies)	**** high ^{1,2,3,4}
	118 per 1000	57 per 1000 (48 to 66)			
	Medium risk population				
TLR	Study population		RR 0.42 (0.33 to 0.54)	5694 (9 studies)	**** high ^{1,2,3,4}
	106 per 1000	45 per 1000 (35 to 57)			
	Medium risk population				
ST	Study population		RR 0.93 (0.72 to 1.21)	7262 (12 studies)	**** low ^{1,2,3,5}
	35 per 1000	33 per 1000 (25 to 42)			
	Medium risk population				
	35 per 1000	33 per 1000 (25 to 42)			

결론 및 연구의 한계

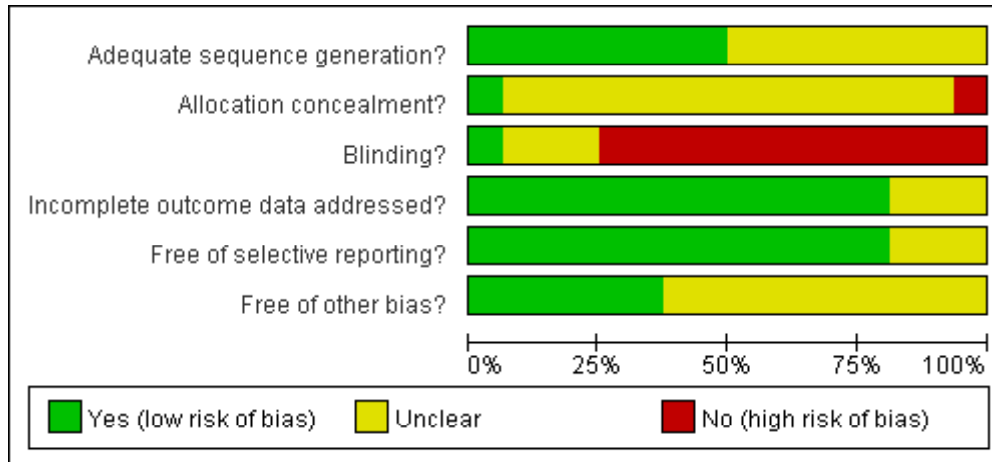
- 52,503명을 포함하는 RCT와 관찰연구 총 50편의 문헌 분석 결과, 재시술을 제외하고는 DES가 BMS에 비해서 임상적 효능과 안전성에 큰 차이가 없는 것으로 나타났음.
 - DES가 BMS에 비해 재시술율을 감소시킨다는 근거는 high level of evidence
- 연구의 한계: 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌들이 대부분 국외에서 연구된 문헌임.

경청해 주셔서 감사합니다.

최종 선택된 연구

RCTs (Published)	Non-RCTs (Published)
Chechi-2007 (SELECTION)	Bose-2007
Di Lorenzo-2009 (PASEO)	Brodie-2008 CCI (STENT)
Diaz de la Llera-2007	Carlsson-2009 (SCAAR)
Dirksen-2008 (PASSION)	Cheneau-2005
Kjellbaek-2008 (DEDICATION)	Daemen-2008 (RESEARCH, T-SEARCH registry)
Laarman-2006 (PASSION)	Douglas-2009
Menicelli-2007 (SESAMI)	Garro-2008
Spaulding-2006 (TYPHOON)	Hamirani-2008
Stone-2009 (HORIZONS-AMI)	Hannan-2008
Valgimigli-2005 (STRATEGY)	James-2009 (SCAAR)
Valgimigli-2008 (MULTISTRATEGY)	Kornowski-2008
Van der Hoeven-2008 (MISSION)	Kukreja-2008
	Kupferwasser-2007
	Lemos-2004
	Mauri-2008
	Murata-2009
	Newell-2006
	Percoco-2006 (REAL registry)
	PierreLouis-2009
	Planas-2008
	Romero-2008
	Shishehbar-2008
	Slotow-2008
	Steg-2009 (GRACE registry)
	Sugiyama-2008
	Vlaar-2008
RCT (Abstract only)	Non-RCTs (Abstract only)
Atary-2009 (MISSION)	Chong-2008
HAAMI-STENT-2006	Gandhi-2008
Pittl-2006	Jensen-2008 (Western Denmark Heart Registry)
	Kim-2009
	Nakamura-2006
	Onuma-2008 (X-SEARCH)
	Park-2008
	Sim-2009
	Vagaonescu-2007

질 평가 결과 (RCT)



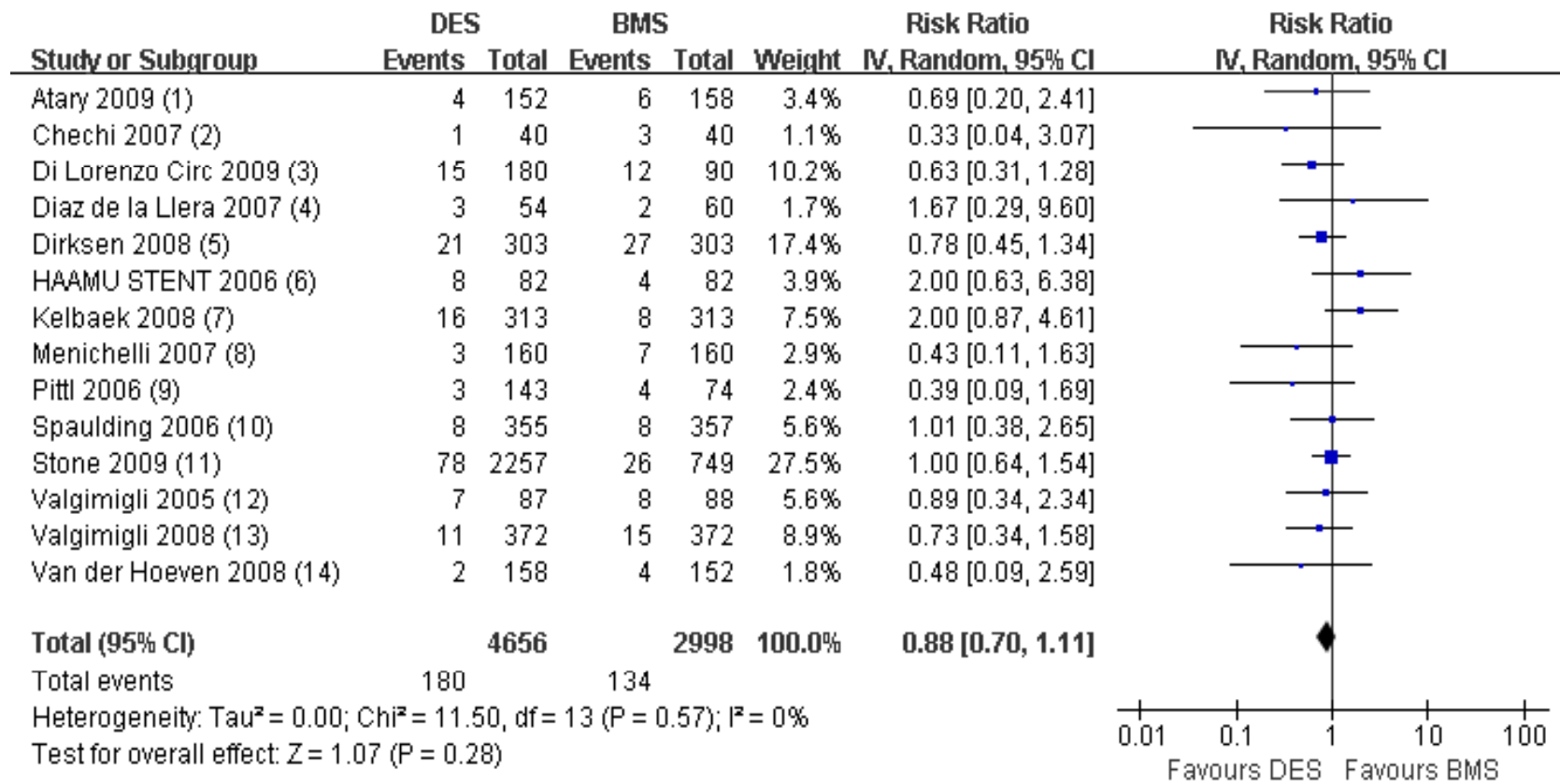
	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Atray 2009	?	?	-	?	?	?
Cechi 2007	?	?	-	+	+	?
Di Lorenzo Circ 2009	+	?	-	+	+	+
Di Lorenzo JACC 2009	+	?	-	+	+	+
Diaz de la Llera 2007	+	?	+	+	+	+
Dirksen 2008	?	?	-	+	+	?
HAAMU STENT 2006	?	?	?	?	?	?
Kelbaek 2008	+	-	-	+	+	+
Laarman 2006	?	?	-	+	+	?
Menichelli 2007	+	+	?	+	+	?
Pitti 2006	?	?	?	?	?	?
Spaulding 2006	?	?	-	+	+	?
Stone 2009	+	?	-	+	+	+
Valgimigli 2005	+	?	-	+	+	+
Valgimigli 2008	+	?	-	+	+	?
Van der Hoeven 2008	?	?	-	+	+	?

질 평가 결과 (관찰연구)

항 목 연 구	명 확 한 목 표	연 속 적 인 환 자 포 함	전 향 적 자 료 수 집	연 구 목 적 에 적 절 한 결 과 변 수	비 틀 림 없 는 결 과 변 수 측 정	연 구 목 적 에 적 절 한 추 적 기 간	5%미 만 의 추 적 손 실	대 상 자 수 의 전 향 적 산 출	적 절 한 대 조 군	실 험 군, 대 조 군 이 같 은 시 간 에 관 리 됨	실 험 군 과 통 제 군 의 기 본 특 성 동 질 성	적 절 한 통 계 분 석	총 점
1	2	2	1	2	2	2	2	0	2	2	1	1	19
2	2	2	2	2	0	2	1	0	2	2	2	2	19
3	2	2	2	2	0	2	1	0	2	2	2	2	19
4	2	2	0	2	0	2	1	0	2	2	2	2	17
5	2	2	1	2	0	1	0	0	2	1	1	0	12
6	2	2	2	2	0	2	1	0	2	1	1	1	16
7	2	2	0	2	0	2	1	0	2	2	2	2	17
8	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	22
9	2	2	1	2	0	1	2	1	2	2	2	1	18
10	2	2	1	1	0	2	1	0	2	2	2	2	17
11	2	2	1	1	0	2	1	0	2	2	2	2	17
12	2	2	2	2	0	2	2	0	2	1	2	1	18
13	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	22

1: Bose 2007, 2: Brodie 2008(CCI), 3: Brodie 2008(JACC), 4: Carlsson 2009, 5: Cheneau 2005, 6: Daemen 2008, 7: Douglas 2009, 8: Garro 2008, 9: Hamirani 2008, 10: Haman 2009, 11: James 2009, 12: Kornowski 2008, 13: Kukreja 2008, 14: Kupferwasser 2007, 15: Lemos 2004, 16: Mauri 2008, 17: Murata 2009, 18: Newell 2006, 19: Percoco 2006, 20: Pierre Louis 2009, 21: Planas Del 2008, 22: Romano 2008, 23: Shishebor 2008, 24: Slottow 2008, 25: Sugiyama 2008, 26: Steg 2009, 27: Vlaar 2008

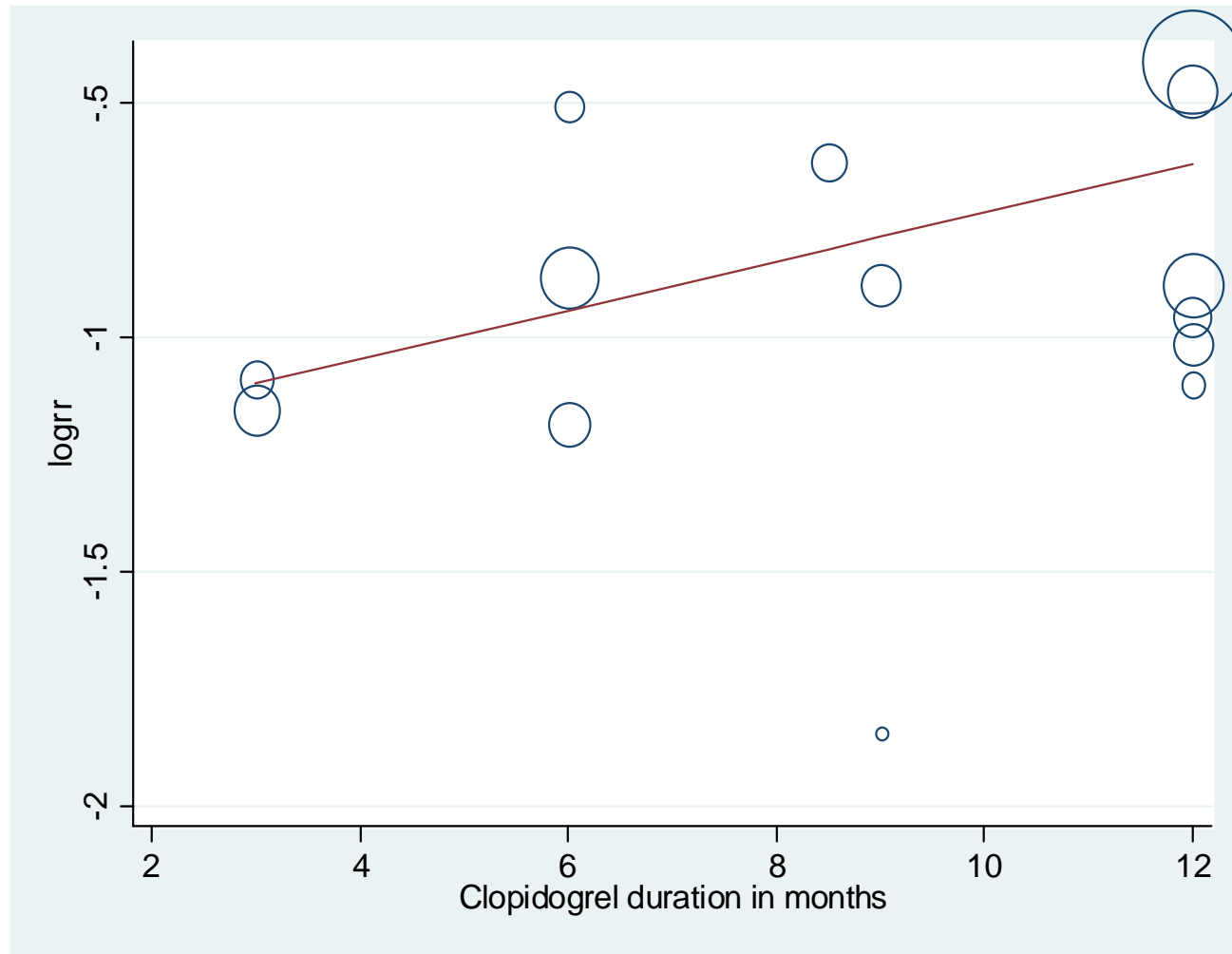
점수: 0 [not reported], 1 [reported but inadequate], 2 [reported and adequate]



- (1) at 3 years
- (2) at 7 months
- (3) at 3 years
- (4) at 1 year
- (5) at 2 years
- (6) at 1 year
- (7) at 8 months
- (8) at 1 year
- (9) at 6 months
- (10) at 1 year
- (11) at 1 year
- (12) at 8 months; DES+tirofiban vs. BMS+abciximab
- (13) at 8 month
- (14) at 1 year

그림. 사망에 대한 메타분석 결과 (in RCT)

Meta-regression Bubble Plot: TVR에 대한 clopidogrel 사용기간 (RCT)



하위그룹분석

성과 변수	DES (전체)			Sirolimus 스텐트			Paclitaxel 스텐트		
	연구수	환자수	RR [95%CI]	연구수	환자수	RR [95%CI]	연구수	환자수	RR [95%CI]
사망	14	7654	0.88 [0.70-1.11]	8	2865	0.74 [0.50-1.07]	5	4036	0.90 [0.67-1.22]
MI	14	7645	0.76 [0.60-0.96]	8	2865	0.71 [0.51-1.00]	5	4027	0.83 [0.59-1.16]
TVR	14	7645	0.48 [0.41-0.56]	8	2865	0.40 [0.31-0.51]	5	4027	0.57 [0.45-0.73]
ST	12	7262	0.93 [0.72-1.21]	7	2690	0.95 [0.54-1.66]	5	4036	0.95 [0.67-1.34]