

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-10 (2023. 8.)



의료기술재평가보고서 2023

혈소판기능검사-혈소판응집능검사 [일반면역검사(간이검사)] -혈소판약물반응검사_P2Y12

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 본부장
신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 재평가 사업 단 단장

연구진

담당 연구원

서재경 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 부 연구 위원

부담당 연구원

이현아 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 주 임 연구 원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료 기술 재평가 사업(NECA-R-23-001)의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고 문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가 사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가 내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 국내외 임상진료지침	10
1.5 체계적 문헌고찰 현황	12
1.6 경제성 분석 연구	14
1.7 기존 의료기술평가	14
2. 평가목적	14
II. 평가방법	14
1. 체계적 문헌고찰	15
1.1 개요	15
1.2 핵심질문	15
1.3 문헌검색	16
1.4 문헌선정	17
1.5 비뚤림위험 평가	18
1.6 자료추출	18
1.7 자료합성	18
1.8 근거수준 평가	19
2. 권고등급 결정	19
III. 평가결과	20
1. 문헌선정 결과	20
1.1 문헌선정 개요	20
1.1.1 효과성	21
1.1.2 경제성	39
IV. 결과요약 및 결론	42
1. 평가결과 요약	42
1.1 효과성	42
1.2 경제성	43
2. 고찰	43

3. 결론 44

V. 참고문헌 46

VI. 부록 48

1. 의료기술재평가위원회 48
2. 소위원회 49
3. 문헌검색현황 50
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 54
5. 최종 선택문헌 57

표 차례

표 1.1 자동혈소판응집촉정장치	4
표 1.2 자동혈소판응집촉정장치 및 혈액응고검사시약	4
표 1.3 혈소판 약물 반응검사의 이용현황	5
표 1.4 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준	5
표 1.5 건강보험 요양급여비용 목록 등재 현황	5
표 1.6 건강보험심사평가원 고시항목 상세	6
표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황	6
표 1.8 심혈관질환 및 뇌혈관질환 질병부담	7
표 1.9 현존하는 의료기술 목록	8
표 1.10 현존하는 의료기술의 이용현황	8
표 1.11 혈소판기능검사 개요	9
표 1.12 혈소판기능검사의 장·단점	9
표 1.13 평가기술 및 비교 의료기술의 고시 및 비용 정보	10
표 1.14 PCI에서 P2Y12 억제제 치료 관련 혈소판기능검사에 대한 전문가 합의문	12
표 1.15 혈소판 약물 반응검사 관련 선행 체계적 문헌고찰	13
표 2.1 PICO-SD 세부 내용	15
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	16
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	17
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	17
표 2.5 권고등급 체계	19
표 3.1 효과성 선택문헌 특성	22
표 3.2 효과성 선택문헌의 중재 특성	25
표 3.3 [RCT] 허혈성 사건: 사망	28
표 3.4 [RCT] 허혈성 사건: 심근경색	28
표 3.5 [RCT] 허혈성 사건: 뇌졸중 또는 TIA	29
표 3.6 [RCT] 허혈성 사건: 스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류	29
표 3.7 [RCT] 허혈성 사건: 복합결과(composite outcome)	30
표 3.8 [RCT] 출혈(STEEPLE)	32
표 3.9 [RCT] 출혈(BARC)	32
표 3.10 [RCT] 출혈(TIMI)	33
표 3.11 [RCT] 출혈(ISTH, GUSTO)	33
표 3.12 [RCT] 혈소판활성도에 따른 환자분포 비교	34
표 3.13 [RCT] 혈소판 약물 반응검사 결과(PRU) 비교	34
표 3.14 [RCT] 그 외 지표	35
표 3.15 [NRS] 효과성 결과: 허혈성 사건	35
표 3.16 [NRS] 출혈	36
표 3.17 GRADE 결과지표 중요도	37
표 3.18 GRADE 평가	38

표 3.19 경제성 선택문헌 특징	39
표 3.20 경제성 문헌 결과 요약	40

그림 차례

그림 1.1 혈소판 약물 반응검사의 원리	2
그림 1.2 혈소판활성도에 따른 임상경과	3
그림 3.1 문헌선정 흐름도	20
그림 3.2 비돌림위험 평가(RCT)	26
그림 3.3 비돌림위험 평가(RCT)	27
그림 3.4 [RCT] 사망 숲그림	27
그림 3.5 [RCT] 스텐트 혈전증 숲그림	30
그림 3.6 [RCT] 출혈(STEEPLE) 숲그림	31

요약문 (국문)

평가배경

‘혈소판 약물 반응검사 - P2Y12’는 항혈소판제를 투여하는 환자에서 해당 약제의 반응성을 예측하기 위한 검사로, 비급여로 사용되다가 응급실 및 중환자실에서 발생하는 비급여의 급여화 추진계획에 따라 2019년부터 선별급여 50%로 사용되고 있다. 해당 의료기술은 선별급여 적합성 평가주기 5년이 도래된 기술로 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었으며 대상선별 전문가 자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제12차 의료기술재평가위원회(2022.12.9.)에서 재평가 대상으로 최종 선정되었다.

본 평가의 목적은 혈소판 약물 반응검사-P2Y12의 임상적 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건 의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가방법

본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사의 효과성과 경제성을 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “혈소판 약물 반응검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 순환기내과 2인, 신경과 1인, 진단검사학과 1인, 근거기반의학 1인, 총 5인으로 구성하였다.

혈소판 약물 반응검사의 목적은 항혈소판제 복용 환자에서 항혈소판 약물의 활성도를 확인하여 허혈성 사건이나 출혈의 위험이 있는 환자를 확인하고 나아가 고위험 환자에게 항혈소판제를 조정하여 환자의 임상적 결과를 개선하는 데 있다. 혈소판 약물 반응검사 소위원회에서는 고혈소판활성도 환자와 허혈성 사건 발생간 연관성은 이미 다수의 연구를 통해 알려져 있으며 우선순위 심의에서 해당 의료기술과 관련 약제 저항성 기준이나 표준화된 치료방침이 확인되지 않아 이에 대한 효과성을 확인할 필요가 있다는 의견이 있었다. 이에 따라 본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 치료방침에 대한 효과성을 평가하는 것으로 논의하였다. 또한 동 검사는 혈액을 채취하여 수행하는 검사이기 때문에 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단하여 안전성 지표는 평가에 포함하지 않았다.

평가의 핵심질문은 “P2Y12 억제제를 복용하는 환자에서 혈소판 약물 반응검사를 토대로 항혈소판제 치료를 조정하는 것은 효과적인가?”이었으며 효과성은 허혈성 사건(사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작, 스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류 등)과 출혈을 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정 과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우 평가자간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뮌위험 평가는 문헌의 연구설계에 따라 무작위배정임상시험(Randomized controlled trial, RCT)는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를, 비무작위연구(Non-randomized study, NRS)는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS ver.2)를 사용하여 평가하였다. 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 평가하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 모든 자료는 연구단위로 추출하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하고 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가결과

혈소판 약물 반응검사-P2Y12 평가에 최종 선택된 연구는 총 11편이었고 효과성 평가 문헌은 총 8편 (RCT 5편(연구 4개), NRS 3편), 경제성 평가 문헌은 총 3편이었다. RCT 문헌의 비뮌위험 수준은 대체로 '낮음'이었으나 연구비 출처의 비뮌위험에서 '높음'이 50.0%이었다. NRS 문헌은 대상군 비교가능성의 비뮌위험이 '불확실(33.3%)'하거나 '높음(66.7%)'으로 비뮌위험이 높았다.

효과성

효과성은 P2Y12 억제제를 복용하는 환자에서 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 항혈소판제를 조정 한 군(중재군)과 혈소판 약물 반응검사를 시행하지 않고 표준치료를 한 군(비교군)간 허혈성 사건과 출혈 등의 의료결과를 비교하였다.

RCT 결과

허혈성 사건에서 사망은 총 2개 연구에서 보고하였다. 모든 원인 사망은 혈소판 약물 반응검사 결과에 기반한 항혈소판제 치료조절군과 표준치료군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(상대위험도 (relative risk, RR) 0.99, 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI) 0.48~2.04, $I^2 = 66\%$). 12개월 심혈관 사망도 군간 유의한 차이가 없었다(1개 연구, 위험비(hazard ratio, HR) 1.11, 95% CI 0.49~2.50). 심근경색(2개 연구), 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(1개 연구) 발생 모두 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정군과 표준치료군간 차이가 없었다($p > 0.1$). 스텐트 혈전증(2개 연구, RR 1.23, 95% CI 0.6~2.49, $I^2 = 0\%$) 및 긴급 재관류(1개 연구, HR 1.06, 95% CI 0.73~1.55)도 군간 유의한 차이가 없었다. 또한 사망, 심근경색, 뇌졸중 등 주요 사건발생(hard endpoint)을 포함한 복합결과발생(1개 연구)이나 그 외 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작, 재관류, 출혈 등으로 구성된 여러 가지 복합지표(3개 연구) 모두 군간 차이가 없었다.

출혈은 2건의 연구에서 Safety and Efficacy Of Enoxaparin In Percutaneous Coronary Intervention Patients (STEEPLE) 정의를 토대로 주요 출혈, 경미한 출혈, 주요 또는 경미한 출혈을 보고하였고 메타분석을 수행한 결과, 주요 출혈 발생위험은 0.82(95% CI 0.58~1.14, $I^2 = 0\%$), 경미한 출혈 발생위험 0.87(95% CI 0.66~1.14, $I^2 = 39\%$), 주요 또는 경미한 출혈 발생위험 0.85(95% CI 0.69~1.05, $I^2 = 28\%$)로 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 다른 정의의 출혈은 정량적으로 합성할 수는 없었으나 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정과 표준치료 간의 출혈 발생에 있어 유의한 차이는 없었다.

NRS 결과

6개월 시점의 모든 사망(1편)은 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정군 0%(0/40), 표준치료군 3.3%(3/90)으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.552$). 12개월 심혈관계 사망 발생위험비는 두 군간 차이가 없었다(HR 0.91(95% CI 0.29~2.9)).

출혈은 3편에서 모두 보고하였지만 사용한 지표 정의가 달라 정량적 합성은 불가능하였다. Wong 등(2015)의 연구에서는 6개월의 출혈 발생률이 15%(6/40), 비교군은 17.8%(16/90)으로 통계적으로 차이가 없었고($p = 0.455$) Neyens 등(2020)도 중재군과 비교군의 출혈 발생률이 각각 3.1%(5/159), 4.5%(5/110)로 차이가 없었다($p = 0.55$). Mshelbwala 등(2020)에서 보고한 12개월 출혈 발생 위험(HR)은 1.28(95% CI 0.49~3.3)으로 유의하지 않았다.

경제성

혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 중재법과 표준치료를 비교하는 비용-효과성 문헌은 총 3편이 확인되었다. 3편 모두 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)을 수행하는 급성 관상동맥 증후군 환자를 대상으로 각 치료전략의 질보정수명과 비용을 비교하여 점증적 비용-효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)를 보고하였다. Coleman 등(2013)은 미국 지불자 또는 Medicare 관점, Jiang 등(2016)은 미국 보건의료 제공자 관점, Lomakin 등(2019)는 러시아 보건의료체계 관점으로 평가하였으며 중재 및 비교군에 포함된 항혈소판제에는 클로피도그렐, 프라수도그렐, 티카그렐러가 있었다. 3편 모두 혈소판활성도를 고려하지 않는 기존의 항혈소판제 치료전략보다 혈소판 약물 반응검사 기반 항혈소판제 조절 전략이 비용-효과적인 것으로 보고하였다.

결론 및 제언

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 '혈소판 약물 반응검사-P2Y12'의 효과성을 다음과 같이 제시하였다. 체계적 문헌고찰 결과, 항혈소판제를 복용하는 환자에서 혈소판 약물 반응검사 기반으로 소판 활성도에 따라 항혈소판제를 증량하거나 감량하는 중재군이 혈소판 약물 반응검사 없이 항혈소판제치료를 수행하는 표준치료군과 비교하여 허혈성 사건과 출혈을 개선시키지 못하였다고 평가하였고 효과

성을 평가하기에 연구결과들이 제한적이라고 판단하였다. 이에 소위원회는 P2Y12 억제제의 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제의 치료를 조정하는 것이 표준치료보다 우월한 효과를 가진다고 보기에 현재 근거가 충분하지 않다고 평가하였다(근거수준, Low). 또한 소위원회는 선정된 경제성 평가 문헌 3편에서 일관성 있게 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 중재법이 표준치료보다 비용-효과적인 것을 확인하였다. 하지만 국가마다 의료환경 및 지불제도를 포함한 보건의료체계가 다르기 때문에 국내 상황에 일반화하기에는 제한적이며 국내 근거 확보가 필요하다는 의견이었다.

2023년 제8차 의료기술재평가위원회는(2023.08.11.)에서는 소위원회 검토 결과에 대하여 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘혈소판 약물 반응검사-P2Y12’에 대하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술평가위원회는 현재의 임상적 효과성 근거가 충분하지 않으나 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하여, 국내 임상상황에서 항혈소판제(P2Y12 억제제)를 복용하는 환자에서 항혈소판제 치료 방침을 조정하기 위해 ‘혈소판 약물 반응검사 - P2Y12’ 사용을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다(권고 등급: 조건부 권고함).

주요어

혈소판 약물 반응검사, P2Y12 억제제, 항혈소판제 치료

Platelet Drug Response Assay, P2Y12 inhibitor, anti-platelet therapy

알기 쉬운 의료기술재평가

항혈소판제 복용 환자에서 혈소판 약물 반응검사는 효과적이고 안전한가요?

질한 및 의료기술

관상동맥질환 또는 뇌질환에서 항혈소판제를 복용할 때, 환자마다 항혈소판제에 대한 반응성(혈소판 활성화도)이 다를 수 있다. 혈소판활성도가 높은 경우에는 사망, 심근경색 등과 같은 허혈성 사건이, 혈소판활성도가 낮은 경우에는 출혈이 발생할 위험이 높아질 수 있다. 혈소판 약물 반응검사는 환자의 항혈소판제의 반응성을 예측하고 고위험 환자에게 항혈소판제를 조정하여 치료결과를 개선하기 위해 실시하는 검사이다.

‘혈소판 약물 반응검사-P2Y12’는 클로피도그렐과 같은 P2Y12 억제제에 대한 혈소판활성도를 예측하는 간이검사로 선별급여(본인부담율 50%)로 사용하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

혈소판 약물 반응검사-P2Y12는 혈액을 채취하여 수행하는 검사이기 때문에 안전하며 혈소판 약물 반응검사를 통해 높은 혈소판활성도가 확인된 환자에서 허혈성 사건의 발생위험이 높다는 것은 이미 여러 연구를 통해 알려졌다. 그러나 P2Y12 억제제에 대한 혈소판 약물 반응검사를 통해 확인된 고위험 환자에서 항혈소판제(P2Y12 억제제)의 용량이나 종류를 변경하는 것은 혈소판 약물 반응검사를 받지 않은 군과 비교해 사망, 심근경색, 뇌졸중 등의 허혈성 사건과 출혈의 발생이 차이가 없다는 연구결과들이 대부분으로 해당 기술을 이용하여 항혈소판제 치료를 조정하는 것은 현재 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술평가위원회는 현재의 임상적 효과성 근거가 충분하지 않으나 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하여, 국내 임상상황에서 항혈소판제(P2Y12 억제제)를 복용하는 환자에서 항혈소판제 치료 방침을 조정하기 위해 ‘혈소판 약물 반응검사 - P2Y12’ 사용을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다(권고 등급: 조건부 권고함).

1. 평가배경

‘혈소판 약물 반응검사’는 항혈소판제를 투여하는 환자에서 해당 약제의 반응성을 예측하기 위한 검사로 항혈소판제에 따라 2가지 항목으로 분류되어 등재되어 있다.

- 혈소판 약물 반응검사-아스피린
- 혈소판 약물 반응검사-P2Y12

혈소판 약물 반응검사는 비급여로 사용되어 왔으며 2019년 제3차 건강보험정책심의위원회(이하 건정심)(2019.2.26.)에서 응급실 및 중환자실에서 발생하는 비급여의 급여화 추진 계획에 따라 환자 상태를 긴급하게 진단하는 응급검사 중 하나로 선정되어 이후 제5차 건정심에서 해당 의료기술의 급여화를 결정, 2019년 7월부터 선택급여(본인부담율 50%)로 사용되고 있다.

혈소판 약물 반응검사의 적합성 평가주기 5년을 고려하여 의료기술재평가사업단 내부모니터링을 통해 발굴되어 대상선별 전문가 자문회의 및 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제12차 의료기술재평가위원회에서 재평가 대상으로 선정하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 혈소판 약물 반응검사

혈소판기능검사는 혈소판 기능 이상의 진단이나 수술 전 출혈위험성 여부를 선별하는 검사로 최근에는 심혈관질환의 치료 및 예방을 위한 항혈소판제 사용에 있어서 약제로 인한 출혈경향 여부, 약제 내성 등을 확인하기 위해서도 많이 이용되고 있다(대한혈액학회 편, 2018). 임상에서 혈소판기능검사가 손쉽게 가능하게 되면서 관상동맥 중재술 또는 급성 관상동맥 증후군 환자에서 혈소판활성도가 환자의 임상사건 발생과 밀접한 관련이 있다는 것이 널리 알려지게 되었고 항혈소판제의 사용은 혈소판 응집과 관련된 허혈성 임상사건을 줄일 수 있지만 동시에 이와 관련된 출혈의 위험성이 증가할 수 있기 때문에 일부 고위험군 환자에서 혈소판기능검사에 준한 “맞춤형 치료”가 필요성이 대두되고 있다(정영훈, 2015).

혈소판 약물 반응검사는 혈소판기능검사 중 하나로 아스피린 또는 P2Y12 억제제와 같은 항혈소판제의 혈소판 응집 억제효과를 추적하고 약제로 인한 출혈 경향성을 평가하기 위해 개발된 검사이다. 대규모 임상연구에서 혈소판 약물 반응검사가 항혈소판치료에 있어 임상적 유용성이 낮다고 보고되었지만 아직까지는 심혈관질환의 발생이나 출혈 경향을 예측하기 위한 검사로 권장되고 있다(대한혈액학회 편, 2018).

1.1.2 작용기전

혈소판의 활성화 및 응고 과정은 고위험군 관상동맥 질환을 가진 환자에서 허혈성 임상사건 발생에 중요한 역할을 한다. 혈소판의 중요한 이차 활성화 물질인 thromboxane A₂(TXA₂)와 아데노신 이인산 (adenosine diphosphate, ADP)는 혈소판 활성화에 관여하지만 ADP-P2Y12 혈소판 수용체 사이의 상호작용은 다른 활성화 물질에 대한 반응을 증가시켜 혈소판 글리코프로테인(glycoprotein) IIb/IIIa 수용체의 활성화를 지속적으로 유지하는 역할을 한다. 따라서 고위험군 환자에 대한 약물 치료는 아스피린 (aspirin)에 의한 TXA₂ 생성의 억제와 P2Y12 수용체 억제제에 의한 ADP-P2Y12 상호작용을 막는 것을 근간으로 하고 있다(정영훈, 2013).

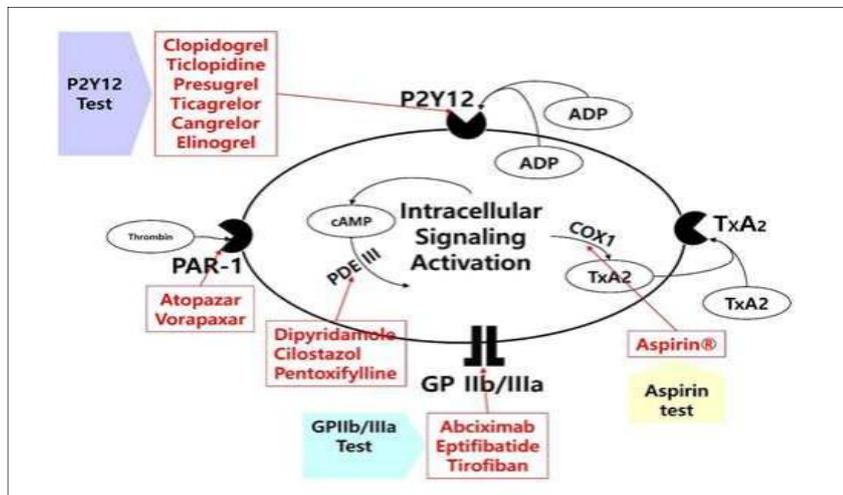


그림 1.1 혈소판 약물 반응검사의 원리

(출처: 식품의약품안전평가원, 2016)

아스피린과 P2Y12 억제제를 포함하는 이중 항혈소판요법(dual antiplatelet therapy, DAPT)은 관상동맥질환에서 스텐트를 수행하는 환자 등에서 표준치료로 사용되고 있다. 하지만 약제에 대한 반응은 환자에 따라 차이가 있으며 항혈소판제에 대하여 손상된 약물역학반응(impaired pharmacodynamic response)을 보이는 것을 “고혈소판활성도(high platelet reactivity, HPR)”이라고 한다(정영훈, 2013; Polzin 등, 2019).

HPR 환자는 허혈성 사건의 발생 위험이 증가하기 때문에 항혈소판제를 증량하거나 더 강력한 항혈소판제로 변경하는 것을 고려하게 된다. 반면에 저혈소판활성도(low platelet reactivity, LPR)를 나타내는 환자에서는 출혈의 발생 위험이 증가하기 때문에 항혈소판제의 감량을 고려할 수 있다(Sibbing 등, 2019)(그림 1.2).

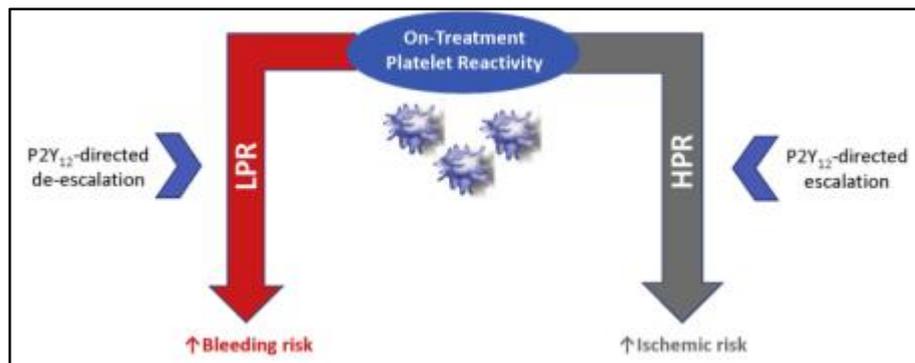


그림 1.2 혈소판활성도에 따른 임상경과

(출처: Sibbing et al., 2019)

1.1.3 적응증 및 시술방법

혈소판 약물 반응검사는 P2Y12 억제제를 투여하는 환자의 약제 반응성 여부를 예측하기 위한 검사로, 심혈관 및 뇌혈관 질환에서 사용한다. 해당 의료기술의 사용방법은 다음과 같다.

- ① 3.2% sodium citrate가 들어있는 튜브를 이용하여 대상 환자의 혈액을 2ml 가량 채혈
- ② 채취된 혈액 튜브를 4-5회 정도 흔들어 혼합
- ③ P2Y12 저항성 검사 카트리지를 시스템 본체에 삽입
- ④ 삽입된 카트리지에 샘플 튜브를 꽂음
- ⑤ 본체 검사가 5분정도 진행되며 결과가 표시됨

섬유소원이 코팅된 폴리스티렌 비드(polystyrene beads)에 ADP+PEG1가 첨가되어 있는 카트리지에 전혈을 넣어 응집을 유도한다. 이때 활성화된 혈소판에 의해 응집이 생기면서 증가하는 투과도를 측정하게 되며 PRU(P2Y12 Reaction Units) 단위로 표시된다. 2019년 전문가 합의문에 따르면 임상적으로 유효하고 표준화된 검사를 사용하고 HPR 및 LPR에 대한 표준화된 정의와 절단값(cut-off value)을 사용할 것을 권고하고 있으며 이때 혈소판 약물 반응검사의 경우, P2Y12 억제제 검사의 수치가 208 PRU 이상인 경우에는 고혈소판활성도, 85 PRU 이하일 경우에는 저혈소판활성도로 판단할 수 있다고 보고하였다(Sibbing 등, 2019).

1.1.4 현황

본 의료기술은 “자동혈소판응집측정장치(J05030.01(1))” 및 “혈액응고검사시약(J10010.01(3))”으로 구성되어 있다. 현재 식품의약품안전처에 등록된 자동혈소판응집측정장치는 “VerifyNow System”을 포함하여 총 27건이며 혈액응고검사시약은 총 147건을 확인할 수 있었다.

표 1.1 자동혈소판응집측정장치

(*22.10.31 기준)

연번	모델명	품목허가번호	업소명	구분
1	Anysis-300S	체외제신21-1256호	(주)리오메디텍	제조업
2	VerifyNow System RoHS	체외수신19-2284호	웨펜메디칼아이엘(주)	수입업
3	ANYSIS-300	체외제신19-768호	(주)탑엔지니어링	제조업
4	혈소판기능검사기 V2.0	체외제신16-1361호	(주)탑엔지니어링	제조업
5	PL-12	체외수신16-2929호	(주)봄메디칼	수입업
6	A-100	서울체외수신14-1203호	(주)굿메디원	수입업
7	PL-11	서울체외수신14-1042호	제이더블유바이오사이언스(주)	수입업
8	560CA	체외수신13-464호	(주)대련엠티에스	수입업
9	PAP-8E	경인체외수신12-286호	(주)원메디칼	수입업
10	INNOVANCE PFA-200 System	서울체외수신11-522호	지멘스헬시니어스(주)	수입업
11	Multipate Analyzer	서울체외수신11-392호	한국로슈진단(주)	수입업
12	590-4D	체외수신10-43호	(주)대련엠티에스	수입업
13	PFA-100 System	서울체외수신06-710호	지멘스헬시니어스(주)	수입업
14	591A외 1건	서울체외수신06-530호	(주)대련엠티에스	수입업
15	700-2외 1건	체외수신06-23호	(주)대련엠티에스	수입업
16	570VS	서울체외수신05-1833호	(주)대련엠티에스	수입업
17	AggRAM Module	서울체외수신05-1721호	성원메디칼상사	수입업
18	HemoRam/AggRAM Analyzer	서울체외수신05-1722호	성원메디칼상사	수입업
19	VerifyNow System	경인체외수신05-110호	웨펜메디칼아이엘(주)	수입업
20	540VS	체외수신05-524호	(주)대련엠티에스	수입업
21	590-2D	서울체외수신02-2726호	(주)대련엠티에스	수입업
22	PAP-4C	서울체외수신02-140호	진성 메디텍	수입업
23	PAP-4	서울체외수신02-149호	진성 메디텍	수입업
24	PAP-4D	서울체외수신02-139호	진성 메디텍	수입업
25	490-2D	서울체외수신01-2743호	(주)대련엠티에스	수입업
26	500VS	서울체외수신01-1535호	(주)대련엠티에스	수입업
27	490-4D	서울체외수신99-3932호	(주)대련엠티에스	수입업

출처: 식품의약품안전처 의료기기 제품정보

혈소판 약물 반응검사 측정 기기 및 그에 해당하는 혈액응고검사시약의 정보는 다음과 같다.

표 1.2 자동혈소판응집측정장치 및 혈액응고검사시약

	자동혈소판응집측정장치	혈액응고검사시약
VerifyNow System RoHS		 <ul style="list-style-type: none"> analysis-Aspirin test analysis-P2Y12 test

출처: VerifyNow System RoHS(웨펜메디칼아이엘(주))의 식품의약품안전처 의료기기 제품정보

혈소판 약물 반응검사는 선별급여로 등재된 2019년부터 이용현황을 확인할 수 있었다. 선별급여 등재 이후 꾸준히 사용량이 증가하고 있으며 P2Y12 억제제의 혈소판 약물 반응검사는 2019년 약 2만 건에서 2022년 약 12만 건으로 증가하였고 진료 금액도 약 19억 원에서 97억 원으로 증가하였다.

표 1.3 혈소판 약물 반응검사의 이용현황

	2019년	2020년	2021년	2022년
아스피린(D1326)				
사용자 수(명)	23,474	74,363	95,865	100,323
총사용량(회)	24,747	80,519	104,525	109,427
진료 금액(천원)	1,399,860	4,589,343	6,012,737	6,380,017
P2Y12(D1327)				
사용자 수(명)	21,911	68,603	93,829	104,080
총사용량(회)	23,780	77,592	106,785	117,952
진료 금액(천원)	1,902,324	6,271,089	8,728,269	9,744,781

출처: 보건의료빅데이터개방시스템

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

혈소판 약물 반응검사는 선별급여 50%를 적용받고 있으며 이와 관련한 현행 수가 및 기준은 <표 1.4>와 같다. 혈소판 약물 반응검사-P2Y12의 상대가치점수는 826점으로, 병원 기준 단가는 66,000원이었다.

표 1.4 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준

분류(장, 절)	수가코드		항 목	본인 부담률	진료비용 상대가치점수	진료비용원가
	분류번호	코드				
제2장 검사료	누132가(2) (나)1	D1326	혈소판 약물 반응검사 1) 아스피린	50%	586.08점	53,980원(의) 46,710원(병)
	누132가(2) (나)2	D1327	혈소판 약물 반응검사 2) P2Y12	(2019.07.01. 시행)	826점	76,070원(의) 65,830원(병)

표 1.5 건강보험 요양급여비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
누-132		제2장 검사료
		혈소판기능검사
		가. 혈소판응집능검사
		(2) 일반면역검사(간이검사) (나) 혈소판 약물 반응검사
		주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용
D1326	1) 아스피린	
D1327	2) P2Y12	

표 1.6 건강보험심사평가원 고시항목 상세

분류번호	누-132	보험EDI코드	D1326, D1327	급여여부	선별급여(50%)
관련근거	보건복지부 고시 제2019-71호(2019.4.8.)			적용일자	2019.7.1.
행위명(한글)	혈소판기능검사 가(2)(나). 혈소판 약물 반응검사[간이검사] (2) P2Y12				
행위명(영문)	Platelet Drug Response Assay (P2Y12)				
정의 및 적응증	P2Y12 억제제를 투여하는 환자의 약제 반응성 여부를 예측하기 위한 검사로, 임상경과 예측 및 개선을 위해 실시함				
실시방법	① 3.2% sodium citrate가 들어있는 튜브를 이용하여 대상 환자의 혈액을 2ml 가량 채혈 ② 채취된 혈액 튜브를 4-5회 정도 흔들어 혼합함 ③ P2Y12 저항성 검사 카트리지를 시스템 본체에 삽입 ④ 삽입된 카트리지에 샘플 튜브를 꽂음 ⑤ 본체 검사가 5분정도 진행되며 결과가 PRU(P2Y12)값으로 표시됨				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

혈소판 약물 반응검사와 관련하여 미국 Current Procedural Terminology (CPT) 코드 및 일본 후생성 진료보수 코드는 다음과 같이 확인하였다.

표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT 85576	Platelet aggregation
일본	진료보수 점수표 D006 8	출혈응고검사 혈소판응집능

출처: 미국 CPT 2020 Professional edition, 일본 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-tbkenkyoku/0000196290.pdf>
CPT, Current Procedural Terminology

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 질병의 개요

관상동맥은 심장 근육에 혈액을 공급하는 심장 혈관으로, 관상동맥질환은 일반적으로 관상동맥이 좁아지거나 막혀 심장 근육에 충분한 혈액공급이 이루어지지 못할 때 나타나는 질환이다. 혈관이 좁아지는 원인은 혈관 벽에 콜레스테롤과 같은 지방질이 쌓이는 죽상경화증, 그리고 이와 동반되는 혈전 때문이다(NHS, 2020).

뇌혈관질환(cerebrovascular disease)은 뇌혈관에 발생한 병적 변화로 인하여 뇌에 이상이 초래되는 질환을 말한다. 뇌졸중(stroke)은 뇌혈관질환에 의하여 뇌에 갑자기 손상이 초래되는 뇌혈관 사고(cerebrovascular event) 상태를 일컬으며 뇌경색(ischemic stroke)과 출혈뇌졸중(hemorrhagic stroke)으로 나뉜다. 최근에는 고혈압과 같은 위험인자를 조절하면서 과거에 비해 뇌출혈이 감소하고 있으며 국내 전체 뇌졸중에서 약 20% 정도를 차지한다(대한심장학회 혈관연구회 편, 2016).

1.3.2 질병 역학

뇌혈관질환과 관상동맥을 비교해보면 1980년대에는 뇌혈관질환 사망이 관상동맥질환 사망의 10배를 넘었으며 1990년대 중반까지만 하여도 5배 정도였으나 최근에는 그 차이가 2배 이내로 감소하였다. 국민건강영양조사에 따르면 1990년 후반, 30세 이상 성인인구의 뇌졸중 유병율은 3%, 관상동맥질환 유병률은 1% 미만이었으나 2010년에는 2.5% 수준으로 빠르게 증가하고 있다(대한심장학회, 2016). 심평원의 보건 의료빅데이터개방시스템에 따르면 2021년 허혈성 심질환(관상동맥질환) 및 뇌혈관질환의 환자는 각각 100만 명, 111만 명이었고 요양급여비용총액은 각각 1.2조 원, 2.9조 원이었다.

표 1.8 심혈관질환 및 뇌혈관질환 질병부담

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
허혈성 심질환					
환자 수(명)	873,160	912,436	943,006	948,807	1,002,003
요양급여비용총액(천원)	863,182,514	1,004,150,146	1,077,087,366	1,080,301,963	1,151,291,705
뇌혈관질환					
환자 수(명)	918,015	968,382	1,046,093	1,050,577	1,106,191
요양급여비용총액(천원)	2,088,248,614	2,313,091,794	2,590,500,925	2,749,724,023	2,928,088,471

질환정의: 허혈성 심질환(120~125), 뇌혈관질환(160~169)

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

1.3.3 현존하는 의료기술

혈소판응집능검사에는 광투과 혈소판 응집검사와, 간이검사인 혈소판복합기능검사와 혈소판 약물 반응검사 등이 있다. 건강보험요양급여비용에 따르면 혈소판응집능검사는 일반면역검사와 일반면역검사(간이

검사)로 나뉘어져 있으며 간이검사는 혈소판 복합기능 검사와 혈소판 약물 반응검사를 포함하고 있다. 광투과 혈소판 응집검사가 일반면역검사에 해당하며 혈소판 복합기능 검사에 Platelet function assay (PFA)-100/200과 다중 전극 응집검사(multiple electrode aggregometry, MEA) 방법이 포함되어 있다. 혈소판응집능검사(일반면역검사)는 2021년 약 2,400명이 4,100여 건을 사용하여 6천만 원의 진료 비용이 소요되었다. 혈소판 복합기능 검사는 약 25만 명의 환자에서 33만 회 사용하였고 진료비용은 60억 원이었다.

표 1.9 현존하는 의료기술 목록

의료기술	급여 여부	수가코드		진료비용 상대가치점수	진료비용원가
		보험분류 번호	보험EDI 코드		
혈소판기능검사-혈소판응집능검사 [일반면역검사]	급여	누132	D1323	143.76	13,240원(의) 11,460원(병)
혈소판기능검사-혈소판응집능검사 [일반면역검사(간이검사)]-혈소판복합기능검사	급여	누132	D1321	182.08	16,770원(의) 14,510(병)

출처: 건강보험요양급여비용(2023년 2월판)

표 1.10 현존하는 의료기술의 이용현황

	D1323 혈소판응집능검사[일반면역검사]				D1321 혈소판복합기능검사			
	2018년	2019년	2020년	2021년	2018년	2019년	2020년	2021년
사용자 수(명)	1,444	2,525	2,375	2,417	222,727	244,818	233,627	252,258
총사용량(회)	3,122	3,702	5,393	4,139	290,902	318,889	304,020	331,061
진료금액(천원)	42,611	52,110	61,240	60,171	4,994,632	5,573,698	5,403,071	5,980,713

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

광투과 혈소판 응집검사(light transmission aggregometry, LTA)는 혈소판풍부혈장(platelet rich plasma, PRP)을 사용하는 검사로, 1960년대 개발된 후 현재까지 혈소판기능을 평가하는 표준검사법이다. 혈소판풍부혈장에 ADP, 콜라겐, 에피네프린, 리스토세틴 등의 작용제를 각각 첨가한 후 혈소판의 응집 정도에 따른 투과도를 측정한다. 혈소판 풍부혈장 투과도는 0%, 결핍혈장 투과도는 100%로 혈소판 응집에 의한 투과도의 변화를 응집곡선으로 표시하고 최대응집정도, 응집 지연시간 등을 측정한다(대한혈액학회, 2018). 그러나 노동집약적이고 비용과 시간이 많이 소요되며 검사자에 의존적인 단점이 있다(Grove 등, 2012). 다중 전극 응집검사는 교류저항 혈소판 응집검사(impedance platelet aggregometry)라고도 불리며 LTA와 유사한 원리를 이용하는 검사법으로 혈소판 응집을 탁도 대신 임피던스로 측정한다(Grove 등, 2012). MEA는 작용제를 첨가한 후 두 개의 분리된 전극에 혈소판이 응집하면서 발생하는 전기저항을 측정하는 것이며 혈소판풍부혈장 뿐만 아니라 전혈을 이용해 검사할 수 있다. 전혈을 사용할 경우 헤마토크리트나 혈소판 수, 백혈구 수에 영향을 받을 수 있다. Multiplate[®]는 교류저항 혈소판 응집검사를 발전시킨 것으로, 소량을 전혈을 사용한다. 5개의 채널에 각각 아라키돈산, 콜라겐, ADP ADP+PEG1 (prostaglandin E1), TRAP (thrombin receptor activating peptide)의 작용제를 첨가한 후 전기저항을 측정한다. 항혈소판제에 대한 약물감수성 및 추적검사로 사용되고 있으며 10분 내에 간편하게 혈소판 기능을 평가할 수 있다(대한혈액학회 편, 2018).

PFA-100/200 검사는 체외에서 유속을 이용해 혈소판의 부착 및 응집기능을 측정할 수 있는 검사이다. 검사원리는 전혈을 일정한 압력으로 모세관을 통해 흡입함으로써 혈소판을 활성화시키고 혈액이 콜라겐과 에피네프린, 콜라겐과 ADP에 도포되어 있는 작은 직경의 구멍을 통과하면서 표면에 혈소판을 부착하고 응집하여 구멍이 막힐 때까지의 시간(closure time, CT)을 측정한다(대한혈액학회 편, 2018).

표 1.11 혈소판기능검사 개요

의료기술명	검사법	원리	POC	혈소판 추출	소요시간*	항혈소판제 저항성 측정 작용제(agonist)	결과표시
혈소판 응집능검사	LTA	optical aggregometry	X	혈소판 풍부 혈장	1) 3-5분 2) 6-10분	·A: AA±ADP, collagen ·C: ADP, ADP+PGE1	MA(%)
혈소판 복합기능검사	MEA	impedance aggregometry	O	전혈	1) 3-5분 2) 4-6분	·A: AA ·C: ADP	AUC
	PFA-100	aggregometry	O	전혈	1) <15분 2) 6-10분	·A: collagen/EPI, collagen/ADP	second
혈소판 약물 반응검사	VerifyNow	optical aggregometry	O	전혈	1) 10-30분 2) 3-5분	·A: AA ·C: ADP(+PGE1)	ARU, PRU

A, Aspirin; AA, Arachidonic Acid; AUC, Area Under the Curve; C, Clopidogrel; EPI, Epinephrine; LTA, light transmission aggregometry; MEA, Multiple Electrode Aggregometry; POC, Point-Of-Care; PFA, Platelet Function Assays; MA, maximal amplitude; ARU, aspirin reaction unit; PRU, P2Y12 reaction unit

* 소요시간: 1) preincubation time, 2) per-acquisition time

출처: Grove 등(2012), Le Quellec 등(2016)

표 1.12 혈소판기능검사의 장·단점

검사	장점	단점
LTA	역사적으로 표준검사법(gold standard)으로 사용, 여러 가지 작용제 가능, 경험 많음	시간소요, 비생리학적(unphysiological), 샘플 준비, 노동 집약적, 작업자 및 해석자 의존적
MEA (Multiplate)	신속, 반복 측정, 사용자 친화적, 조정가능	유일한 반자동, 작용제 준비 및 피펫팅(pipetting) 직접 수행, 긴 인큐베이션 시간, 혈소판 수와 적혈구, 백혈구에 결과 영향 받음
PFA-100	신속, 전단 응력 적용, 사용자 친화적	피펫팅(pipetting) 해야함, 재현성 낮음, 혈소판 수 변화 민감
VerifyNow	신속, 사용자 친화적, 높은 재현성	고비용, 전단 응력 적용하지 않음, 결과가 혈소판 수와 적혈구, 백혈구에 영향을 받음

출처: Grove 등(2012)

본 평가대상인 혈소판 약물 반응검사를 포함한 혈소판기능검사의 간이검사는 최소한의 전문지식을 가지고 사용할 수 있으며, 조작자나 검사 결과의 해석자의 영향을 거의 받지 않고 임상상의 필요를 신속하게 충족시킬 수 있다는 장점이 있다. 따라서 기존의 시간 소모적인 혈소판 응집검사의 유효한 대안 검사로 전혈을 사용하는 간이검사가 대안으로 인식되어 사용이 증가하고 있다.

표 1.13 평가기술 및 비교 의료기술의 고시 및 비용 정보

기술명	평가기술		비교기술	
	혈소판 약물 반응검사 아스피린	P2Y12	혈소판응집능검사 [일반면역검사]	혈소판 복합기능검사
정의 및 적응증	아스피린/P2Y12 억제제를 투여하는 환자의 약제 반응성 여부를 예측하기 위한 검사로, 임상경과 예측 및 개선을 위해 실시함		혈소판기능검사	1) 적응증: 혈소판 기능 부전 의심 환자, 항혈소판제제 사용 후 약물효과 추적 2) 실시목적: 혈소판 기능장애 선별검사, 선천성 또는 후천성 혈소판 기능 장애 검출과 진단, 혈소판 기능에 영향을 미치는 약물의 반응측정 3) 사용법 - 교류저항혈소판응집검사 - 유속 이용 혈소판 부착 및 응집능 검사
보험분류번호	누-132		누-132	누-132
보험EDI코드	D1326	D1327	D1323	D1321
급여여부	선별급여 50%		급여	급여
상대가치점수	586.08점	826.00점	130.69점	182.08점
진료비용원가	53,980원(의원) 46,710원(병원)	76,070원(의원) 65,830원(병원)	13,240원(의원) 11,460원(병원)	16,770원(의원) 14,510원(병원)
사용량*	109,427건	117,952건	3,490건	344,511건

* 2022년 기준 사용량

1.4 국내외 임상진료지침

국내 ‘급성관동맥증후군 표준진료 권고안(2014)’에서는 항혈소판제 복용중인 환자가 혈관 관련 수술을 시행할 때 혈소판기능검사의 이용을 언급하고 있다(김효수 등, 2013). ST 분절상승 심근경색 이후 관상동맥 우회술을 받기 위해 입원 중인 환자에서 클로피도그렐의 경우는 적어도 수술 5일전, 프라스그렐(prasugrel)의 경우는 적어도 수술 7일 전에 중단할 것을 권고하며 혈소판기능검사를 통해 혈소판 억제 정도를 평가하여 혈소판 기능이 정상화된 경우 좀 더 이른 시점에 관상동맥 우회술을 시행할 수 있다고 하였다. 또한 “급성 관동맥 증후군에서 항혈소판제 투여요법의 권고안(2012)”에서도 항혈소판제 치료에서 유전자형 검사 및 혈소판기능검사가 환자의 위험도 평가에 도움이 될 수 있다고 보고하였다(김효수 등, 2012).

유럽에서는 지속적인 ST 분절 상승이 없는 환자에서 급성 관동맥 증후군(non-ST elevation-acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 관리에 대한 임상진료지침을 발표하였다(Collet 등, 2021). P2Y12 수용체 억제제의 치료용량 감소(예. 프라스그렐, 티카그렐러에서 클로피도그렐로 변경)는 이중항혈소판요법의 대체 전략으로, 특히 강력한 혈소판 억제가 적합하지 않은 급성 관동맥 증후군 환자에게 고려될 수 있다. 치료용량의 조절은 환자의 위험 프로파일 및 관련 검사의 가용성에 따라, 임상적 판단으로 치료용량을 감소하지 않을 수도 있고 혈소판기능검사 또는 CYP2C19 유전자형에 따라 치료용량을 감소할 수도 있다(권고등급 IIb, 근거수준 A1). 그리고 해당 임상진료지침에서는 NSTEMI-ACS 환자의 치료와 관련하여 근거가 필요한 부분을 언급하였다. 그 중 biomarkers 이슈에서 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)을 받은 NSTEMI-ACS 환자가 첫 달 치료 이후 경구 P2Y12 수용체 억제제의 투여용량을 감소시키고자 할 때 혈소판기능검사 또는 유전자 검사의 역할에 대한 근거가 부족하다고 보고하

1) 권고등급 IIb: 유용성/효능에 대한 근거가 잘 성립되지 않았음(고려할 수 있음); 근거수준 A: 여러 RCT 또는 메타분석에서 도출된 근거

였다. 이를 위하여 혈소판기능검사 또는 유전자 검사에 기반한 치료전략과 일반적인 치료전략을 비교하는 무작위배정임상시험(randomized controlled trial, RCT)이 필요함을 언급하였다.

미국에서는 2010년 Food and Drug Administration (FDA)에서 일부 환자들의 클로피도그렐 대사기능 저하와 관련된 “boxed warning” 이후 클로피도그렐을 처방할 때 환자별로 CYP2C19 대립인자에 대한 유전형 검사 및 클로피도그렐 투여 후 혈소판 기능억제에 대한 평가를 포함한 유전적 다형성 검사를 실시해야 하는 지에 대한 관심이 높아졌다. 2010년 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) Clopidogrel Clinical Alert에서는 이러한 유전형 검사 및 혈소판기능 검사에 대한 가이드라인을 제시하였다(Homes 등, 2010). ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert에서는 당시 시점에서 유전자 또는 혈소판기능검사를 권고할 만한 근거가 충분하지 않으며 대규모 환자 연구에서 이러한 검사가 임상결과를 향상시킨다는 근거가 없다고 밝혔다. 이후 2011년 ACCF/AHA의 경피적 관상동맥 중재술 임상진료지침에서 혈소판기능검사에 대한 권고를 하였다. 혈소판기능검사는 임상결과가 좋지 않을 위험이 높은 환자에게 고려할 만 하며(권고등급 IIb, 근거수준 C), 혈소판 반응성이 높고 클로피도그렐(clopidogrel)을 복용한 환자에서 프라수그렐(prasugrel) 또는 티카그렐러(ticagrelor)와 같은 대체제를 고려할 수 있다(권고등급 IIb, 근거수준 C). 그러나 클로피도그렐(clopidogrel)을 복용하고 PCI를 받을 환자를 선별하기 위하여 혈소판기능검사를 일상적으로 사용하는 것은 권고하지 않는다고 밝혔다(권고등급 III No benefit, 근거수준 C²). 2014년, NSTEMI-ACS 환자 관리에 대한 AHA/ACC 임상진료지침도 유사한 권고사항을 발표하였다. 스텐트 삽입을 할 환자에서 혈소판 반응성이 높아지면 환자의 이상반응 발생률이 높아지지만 일상적인(routine) 혈소판기능검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 치료전략은 허혈성 합병증을 감소시키는 데 도움이 되지 못하였고 정기적인 유전자 표현형 검사 전략 역시 유용하지 않아 권고하지 않는다고 밝혔다(Amsterdam 등, 2014).

2017년 유럽 심장학회에서는 관상동맥질환에서 이중항혈소판제 치료에 대한 임상진료지침을 발표하였다(Valgimigli 등, 2018). 이중항혈소판제 치료를 받고 있는 급성 관상동맥 증후군 환자가 동맥우회술(coronary artery bypass surgery, CABG)와 같은 심혈관 수술을 받게 될 경우, CABG 전까지 이중항혈소판제를 계속 복용하게 되면 수술중 출혈, 수혈의 위험이 높아지는 것으로 알려져 있기 때문에 CABG 수행 전에 항혈소판제 치료를 중단하여야 한다. 이때 항혈소판제 복용 중단후 혈소판 약물 반응검사를 포함한 혈소판기능 검사를 사용하여 혈소판활성도를 모니터링하고 수술시점을 정하게 되면 임의로 수술시점을 설정하는 것보다 수술 대기시간이 짧아져 최적의 수술시점을 잡을 수 있는 이점이 있다고 밝히고 있다(권고등급 IIb, 근거수준 B). 해당 권고는 이후 유럽 심근 재관류의 임상진료지침(Neumann 등, 2019)에서도 인용되었다.

2019년 PCI를 받는 환자에서 P2Y12 억제제를 포함하는 항혈소판제 치료에 대한 혈소판기능검사 및 유전자 검사에 대한 전문가 합의문이 발표되었다(Sibbing 등, 2019). PCI를 수행하는 환자에게 아스피린과 P2Y12 억제제를 투여하는 이중항혈소판요법은 표준치료이다. 클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐러 등 강도가 다른 P2Y12 억제제의 개발과, 혈소판기능검사 및 유전자 검사의 발달로 임상적은 개별화된 항혈소판제 치료법을 고려할 수 있게 되었다. 이에 따라 임상 상황(안정 관상동맥 질환 vs. 급성 관상동맥증후군), 질환의 단계(초기 vs. 장기 치료), 환자의 허혈성 및 출혈 합병증 위험도에 따라 개별화된 치료전략에

2) 평가된 대상이 제한적이며(근거수준 C) 이득이 없어(권고등급 III No Benefit) 해당 중재법은 유용하지 않거나 효과적이지 않음

대한 관심이 높아졌다. 이와 관련하여 Sibbing 등(2019)은 임상현장, 안정 관상동맥질환 환자 및 급성 관상동맥증후군 환자 관련 혈소판기능검사의 합의사항을 발표하였다(표 1.14)

표 1.14 PCI에서 P2Y12 억제제 치료 관련 혈소판기능검사에 대한 전문가 합의문

검사법	HPR 기준	LPR 기준
VerifyNow P2Y12 (혈소판 약물 반응검사)	208 PRU	85 PRU
Multiplate Analyzer	46 U	18 U
VASP	50% PRI	16% PRI
TEG platelet mapping	47 mm	31 mm

HPR, high platelet reactivity; LPR, low platelet reactivity; PRI, platelet reactivity index; PRU, P2Y12 platelet reactivity unit; VASP, vasodilator-stimulated phosphoprotein; TEG, thromboelastography

임상현장에서 혈소판기능검사 사용 관련 일반적인 합의사항

- 혈소판기능검사에는 실험실 기반 검사와 간이검사가 있으며 간이검사가 실질적인 이유로 선호된다.
- 현장 경험이나 이용가능성 등을 고려하여 검사법을 선택하여야 한다.
- 유효하고 표준화된 검사법을 사용하여야 하며 HPR 또는 LPR 상태를 결정할 때 표준화된 정의와 임계치(cut-off)를 참조해야 한다.
- 심장수술 또는 비심장수술의 시기를 결정할 때 혈소판기능검사를 이용하여 수술 대기시간을 감소시킬 수 있다.
- HPR, LPR 판단 시, 아래의 합의된 한계치를 이용할 수 있다.

안정 관상동맥질환(선택적 PCI) 환자에서 합의사항

- P2Y12 억제제를 복용하는 환자에서 혈소판기능검사의 결과는 심혈관 위험 예측(출혈, 허혈성 사건)에 유용하게 사용될 수 있다.
- 클로피도그렐 HPR을 보이는 환자에서 항혈소판제를 증량(더 강력한 항혈소판제로 교체)하기 위하여 일상적으로 (routine basis) 혈소판기능검사를 수행하는 것은 권고하지 않으나 혈전증 위험이 높은 환자와 같은 특정 임상상황에서는 혈소판기능검사를 고려할 수 있다.
- 이중항혈소판제요법의 중단이 필요할 때(삼중항혈소판제 치료 중 하나의 약제를 제외할 때), 잔류할 약물을 결정과 관련하여 HPR을 선별하기 위한 혈소판기능검사는 일상적으로 권고되지 않지만 특정 임상상황에서는 고려할 수 있다.

급성 관상동맥증후군 환자 관련 합의사항

- 급성 관상동맥증후군 환자에서 PCI를 수행한 후, 혈소판기능검사의 결과는 심혈관 위험 예측(출혈, 허혈성 사건)에 유용하게 사용될 수 있다.
- 클로피도그렐 HPR을 보이는 환자에서 항혈소판제를 증량하기 위하여 일상적으로 혈소판기능검사를 수행하는 것은 권고하지 않으나 혈전증 위험이 높은 환자와 같은 특정 임상상황에서는 혈소판기능검사를 고려할 수 있다.
- 이중항혈소판제요법의 감량을 고려할 때, HPR을 선별하기 위한 혈소판기능검사는 특정 임상상황(출혈사건, 높은 출혈 위험, 사회경제적 지표 등)에서 고려할 수 있다.

1.5 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 찾기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색하였다.

Wisman 등(2014)은 혈소판기능검사(아스피린, P2Y12 억제제)가 2차 심혈관 사고 발병 위험이 있는 환자를 안정적으로 식별할 수 있는지 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 102편의 문헌, 총 44,098명의 환자가 메타분석에 포함되었다. 아스피린 HPR과 관련하여 55편의 문헌에서 22개의 검사가 확인되었고 그 중 12개의 검사(PFA-100; VerifyNow; LTA ADP 10 + AA 0.5; LTA CPG; Whole Blood Impedance Aggregometry [WB IA] AA 0.5; WB IA AA +Col; LTA Col 2; LTA AA 0.5; LTA epinephrin + Col; PR-index; TxB2 Urine; LTA AA and ADP + AA and Col)에서 아스피린 정상 혈소판활성도를 보인 환자 대비 아스피린 HPR 환자에서 심혈관 사고 위험이 유의하게 증가하는 것을 확인하였다(상대위험도(Relative risk, RR) 2.09, 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI) 1.77~2.47).

가장 많이 사용된 검사는 PFA-100(21편)과 VerifyNow(15편)이었으며 검사법에 따른 하위그룹 분석 결과, PFA-100 검사를 통해 확인된 아스피린 정상 혈소판활성도(NPR) 환자 대비 HPR 활성화 환자의 심혈관 사고 발생 위험은 1.88배(RR 1.88, 95% CI 1.44~2.47), VerifyNow 검사를 통해 확인한 경우에는 RR 값이 2.23(95% CI 1.55~3.21)이었다. 두 검사 간의 RR에는 유의한 차이가 없었다(RR 0.84, 95% CI 0.54~1.33). 클로피도그렐 HPR을 보고한 문헌은 59편이었으며 11개의 검사(VerifyNow, LTA ADP 20, LTA ADP 5, LTA ADP 10, Multiplate, VASP, PFA-100, TEG, PlateletWorks, Innovance PFA P2Y, WB IA ADP 10)가 사용되었다. 그 중 VerifyNow를 포함하여 10개의 검사가 클로피도그렐 HPR 환자에서 심혈관 사고위험이 유의하게 높았다(RR 2.80, 95% CI 2.40~3.27). VerifyNow 검사를 사용한 연구는 25편으로 가장 많았으며 해당 검사를 토대로 클로피도그렐 NPR 환자 대비 HPR 환자에서 심혈관계 사고가 발생할 위험은 2.52배 높았다(RR 2.52, 95% CI 2.05~3.10).

Yamaguchi 등(2013)은 심혈관질환 환자에서 P2Y12 억제제에 대한 혈소판 약물 반응검사(VerifyNow P2Y12)의 결과로 확인한 HPR과 부정적인 임상결과와의 연관성을 확인하기 위한 메타분석을 수행하였다. 혈소판 기능 관련한 문헌은 8편, 총 4,817명의 환자가 메타분석에 포함되었다. 전체적으로 2,237명(46.4%)의 환자가 HPR이었으며 이러한 환자는 HPR이 아닌 환자 대비 심혈관 사건이 발생할 오즈(odds)가 유의하게 더 높았다(오즈비(Odds ratio, OR) 3.05, 95% CI 2.33~3.98). 결론적으로 심혈관질환을 가진 환자 중 VerifyNow P2Y12 검사로 확인한 HPR은 부정적인 임상결과 증가와 관련이 있었다.

Peng 등(2022)은 PCI를 받은 환자에서 혈소판기능검사 결과에 따른 맞춤형 항혈소판제 치료와 표준 항혈소판제 치료를 비교하는 메타분석을 수행하였다. 22편의 연구, 총 16,835명을 환자가 최종적으로 선정되었으며 표준 항혈소판제 치료 대비 맞춤형 항혈소판제 치료는 주요 심혈관 및 뇌혈관 사고(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)의 위험이 유의하게 낮았다(OR 0.58, 95% CI 0.43~0.77). 그러나 주요 출혈 사고 발생은 차이가 없었다(OR 0.85, 95% CI 0.70 ~1.05). 혈소판기능검사를 기반으로 한 맞춤형 항혈소판제 치료는 PCI를 받은 환자에서 출혈의 위험을 증가시키지 않으면서 MACCE의 발생을 감소시킬 수 있다고 보고하였다. 혈소판기능검사 방법에 따른 하위그룹분석 결과, 혈소판 약물 반응검사(VerifyNow)는 MACCE의 발생위험을 낮추지 못하였다(OR 1.02, 95% CI 0.76~1.35).

표 1.15 혈소판 약물 반응검사 관련 선행 체계적 문헌고찰

저자(연도)	선택문헌	대상 환자	중재 및 비교	결론
Wisman (2014)	총 102편(전향연구) ·55 아스피린 HPR ·59 클로피도그렐HPR	NR	혈소판기능검사 ·LTA, PFA-100, VerifyNow, Multiplate, Impedance aggregometry 등	혈소판기능검사는 HPR 환자를 선별, 2차 심혈관 사고를 예방할 수 있으나 모든 검사가 유의한 결과를 보여주지는 않음
Yamaguchi (2013)	총 8편 ·2 RCTs ·6 관찰연구	심혈관 질환자	혈소판 약물 반응검사 ·VerifyNow(P2Y12)	심혈관질환자에서 혈소판 약물 반응검사로 확인한 HPR은 심혈관 사건 등의 증가와 관련있었음
Peng (2022)	총 22편 ·16 RCTs ·6 관찰연구	PCI 수행 환자	혈소판기능검사 기반 항혈소판제 치료 vs. 표준 항혈소판제 치료 ·LTA, Multiplate, VerifyNow(P2Y12) 등	PCI 수행 환자에서 혈소판기능검사를 기반 항혈소판제 치료는 출혈의 위험을 증가시키지 않으면서 주요 심혈관, 뇌혈관 사건 발생 위험을 감소시킬 수 있음

HPR, high platelet reactivity; LTA, light transmittance aggregometry; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial

1.6 경제성 분석 연구

Coleman 등(2013)은 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome, ACS)에서 혈소판활성도 검사 기반(platelet reactivity-driven, PRA-driven) 항혈소판치료와 universal 항혈소판치료의 비용-효과성을 평가하였다. 혈소판활성도검사는 VerifyNow P2Y12 검사를 이용하였다.

5년의 비용-효과성을 비교한 결과, PRA-driven ticagrelor, PRA-driven prasugrel은 universal clopidogrel 대비 비용-효과적이었으나(ICER 각각 \$40,100/QALYs, \$49,143/QALYs) universal ticagrelor 및 universal prasugrel은 비용-효과적이지 않았다(ICER 각각 \$61,651/QALYs, \$96,261/QALYs). PRA에 기반하여 항혈소판 치료결정을 하는 것은 비용-효과적이며 전체 급성 관상동맥 증후군 관련 보건의료 비용을 감소시킬 수 있을 것으로 보고하였다.

1.7 기존 의료기술평가

해당 의료기술과 관련한 의료기술평가를 확인할 수 없었다.

2. 평가목적

본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사-P2Y12 억제제의 임상적 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사-P2Y12의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “혈소판 약물 반응검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- P2Y12 억제제 복용 환자에서 혈소판 약물 반응검사-P2Y12는 임상적으로 효과적인가?

표 2.1 PICO-SD 세부 내용

구분	세부내용	
Patients (대상 환자)	P2Y12 억제제를 복용 중인 환자	
Intervention (중재법)	혈소판 약물 반응검사 기반 항혈소판 치료법	
Comparators (비교치료법)	표준 항혈소판 치료법	
Outcomes (결과변수)	안전성	해당없음
	효과성	허혈성 사건, 출혈 등
	경제성	비용효과성
	사회적 가치	해당없음
Study designs (연구유형)	비교연구	

문헌 검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD를 초안을 작성한 후 소위원회 논의를 거쳐 확정하였다(표 2.1). 혈소판 약물 반응검사의 1차적 목표는 항혈소판 약물 복용 환자에서 항혈소판 약물의 활성도를 확인하여 허혈성 사건이나 출혈의 위험이 있는 환자를 확인하는 것이며 2차적으로 해당 검사를 통해 확인한 고위험 환자에게 항혈소판제 치료를 조정하여 환자의 임상적 경과를 개선하는 것이다. 1차적 목표와 관련하여 선행문

현 검토를 통해 혈소판 약물 반응검사서 고혈소판활성도를 나타낸 환자와 허혈성 사건의 발생 위험 간의 연관성을 보고한 체계적 문헌고찰을 다수 확인하였으며(Zhou 등, 2022; Ajadi 등, 2019; Wisman 등, 2014; Yamaguchi 등, 2013) 2019년의 전문가 합의문에서는 P2Y12 억제제와 같은 항혈소판제를 투약하는 관상동맥증후군 환자에서 혈소판 약물 반응검사의 결과는 출혈 및 허혈성 사건을 포함하는 심혈관 위험을 예측하는데 유용하게 사용될 수 있다고 밝혔다(Sibbing 등, 2019). 그러나 해당 검사의 2차적 목표와 관련하여 임상진료지침에서는 일상적으로 혈소판 약물 반응검사를 사용하는 것을 권고하지 않고 있지만(not recommended on a routine basis) 항혈소판제 감량시 환자의 위험 프로파일을 고려하여 혈소판기능검사를 토대로 항혈소판제 치료를 조절할 수 있다고 언급하고 있다(Collet 등, 2021). 또한 혈소판 약물 반응검사의 의료가술재평가 우선심의 당시 표준화된 치료방침이 확인되지 않아 현 시점에서의 효과성을 확인할 필요가 있다는 의견이 있었음을 고려하여, 본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사가 항혈소판제에 대한 고위험군을 선별하여 심혈관 위험을 예측하는 데에는 이미 유용하게 사용되고 있다고 판단하고 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 항혈소판제 치료를 조절하는 것에 대한 효과성을 평가하는 것으로 논의하였다.

결과지표와 관련하여, 해당 검사는 혈액을 채취하여 수행하는 검사이기 때문에 안전성에 대한 문제는 없을 것으로 판단하여 안전성 지표는 평가에 포함하지 않았다. 효과성 지표는 허혈성 사건과 출혈을 선정하였다. 고혈소판활성도 환자에서는 허혈성 사건이, 저혈소판활성도 환자에서는 출혈사건이 발생할 위험이 높아지기 때문에 혈소판 약물 반응검사 결과를 통해 혈소판활성도를 확인하고 그에 따라 적절한 치료계획을 수립하여 이러한 임상사건의 발생을 줄일 수 있는지 확인하고자 하였다. 효과성 지표 중 출혈은 검사로 인해 발생하는 사건이 아니라 항혈소판제로 인해 발생하는 것이기 때문에 검사의 안전성 지표로 고려하지 않았다.

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
ScienceON	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판 연도를 제한하지 않았으며 출판 언어는 영어와 한국어로 제한하였다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 혈소판 약물 반응검사를 토대로 항혈소판제 치료법을 조정한 연구 • 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 • 비교연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) • 증례보고

1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정임상시험(RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins 등, 2011). 무작위배정임상시험 연구에 사용되는 Cochrane의 RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가하였다. Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 <부록 4>와 같다.

비무작위연구(Non-randomized studies) 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2013). RoBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정임상시험 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림위험 평가도구로 개발되었으며 총 8개 세부문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가하였다. 평가결과가 '낮음'이면 비뚤림위험이 낮은 것으로 판단한다. 구체적인 평가항목은 <부록 4>와 같다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 중재방법, 효과성 및 경제성 결과 등이 포함되었다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 하고, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 이분형 변수는 risk ratio (RR)로 분석하고, 관심사건 발생은 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석시 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochrane Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로(Higgins et al., 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. 통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011).

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목(비용-효과성, 가치 등)을 고려하였을 때 대부분의 국내 임상상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목(비용-효과성, 가치 등)을 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건화 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목(비용-효과성, 가치 등)을 고려하였을 때 대부분의 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의 의결하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

혈소판 약물 반응검사의 효과성과 관련한 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 문헌을 검색하였다. ‘Aspirin’, ‘clopidogrel’, ‘Platelet Function tests’, ‘VerifyNow’ 등의 키워드를 이용하여 검색전략에 따라 포괄적으로 검색한 결과, 총 1,448편의 문헌이 검색되었으며 중복문헌을 배제하고 제목과 초록을 바탕으로 1차 선택배제를 진행하여 34편의 문헌을 확인하였다. 원문검토를 통해 총 8편의 문헌이 선택되었고 수기검색을 통해 3편이 더 추가되어 최종 선택문헌은 11편이었다. 8편은 효과성을, 3편은 경제성을 보고한 문헌이었다.

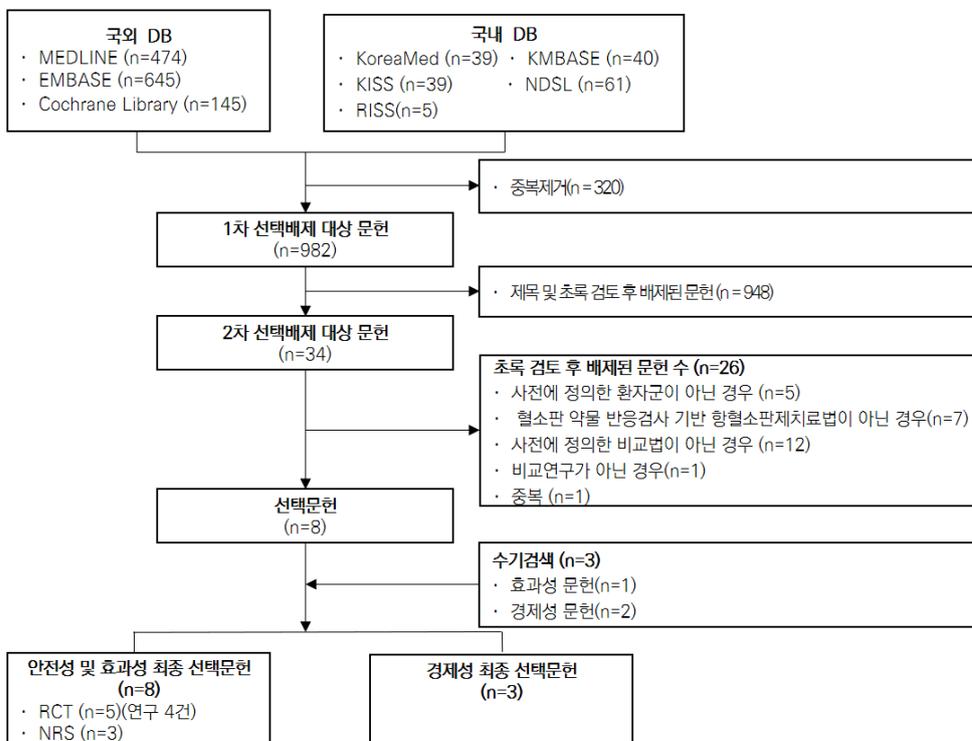


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.1. 효과성

1.1.1. 선택문헌 특성

최종선택문헌은 8편으로 연구설계에 따라 RCT 5편(연구 4건), NRS 3편이었다. Jeong 등(2021)의 연구를 제외하고 모든 연구에서 클로피도그렐에 대하여 혈소판 고활성도가 확인되었을 때 항혈소판제를 조절하는 방안을 중재군으로 하고 있었다. 즉, 클로피도그렐 HPR을 나타내었을 경우, 클로피도그렐 고용량(150 mg), 프라스그렐, 또는 티카그렐러로 대체되었다. Jeong 등(2021)은 클로피도그렐 LPR일 때 프라스그렐 10 mg을 5 mg으로 변경하는 항혈소판제 감량 조절(de-escalation)에 대한 연구를 수행하였다.

대상 질환으로는 관상동맥 관련 질환 5건, 뇌질환 2건의 연구가 있었고 관상동맥 관련 질환에는 급성 관상동맥증후군 및 안정 관상동맥질환이 포함되어 있었다. 모두 PCI 등과 같이 시술 이후 발생할 수 있는 2차 사건을 예방하기 위한 목적으로 혈소판 약물 반응검사와 항혈소판 치료를 함께 수행하였다.

Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and Treatment Interruption Versus Continuation One Year After Stenting (ARCTIC) 연구의 문헌은 2편이었으며 Montalescot 등(2014)는 Collet 등(2012)의 연구에서 대부분의 허혈성 사건이 시술중 급성심근경색(periprocedural MI)임을 고려하여 퇴원시기를 기준으로 그 전후에 발생한 사건과 중재 간의 관련성을 Landmark analysis 방법으로 분석하였다. 자세한 선택문헌 특성은 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 효과성 선택문헌 특성

연번	저자 (연도)	시험명 (NCT no.)	국가	연구 설계	질환명	환자 모집기간	참여 기관 수	대상자수		연령 (mean(SD), median(IQR))	성별 (남자 n(%))	효과성 지표	추적 관찰 기간 (mon)	결론
								I	C					
								중재군 대조군	중재군 대조군					
RCT														
1	Collet (2012)							1,213	1,227	63 (56,72)	990 (81.6)	- 1차: 사망, MI, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 긴급 관상동맥 재관류, 스텐 트 혈전증	12	표준치료 대비 혈소판 약물 반응검사 결과에 기반하여 항혈소판 치료를 조정하는 방법은 임상성과에서 유의한 향상을 보이지 않았음
2	Monta- lescot (2014)	ARCTIC (NCT00 827411)	프랑스	RCT	DES 대상 환자	2009.1~ 2011.1	38	1,194	1,191	63 (56,72)	974 (81.6)	- 1차: 사망, MI, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 긴급 관상동맥 재관류, 스텐 트 혈전증 - 2차: composite 스텐 트 혈전증, 긴급 재관류	12	표준치료 대비 혈소판 약물 반응검사 결과에 기반하여 항혈소판 치료를 조정하는 방법은 허혈성 재발을 감소 시키지 못함. HPR은 경피적 관상동맥 재관류 이후 2차 예방에 대한 예측인자로 고 려할 수 없음
3	Cayla (2016)	ANTAR CTIC (NCT01 538446)	프랑스	RCT	ACS로 관동맥 스텐트를 받은 75세 이상 환자	2012.3.27. ~2015.5.19.	35	435	442	80 (77.84)	271 (62)	- 허혈성 합병증(심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중, 스텐트 혈전증, 긴급 재 관류, 출혈)	12	급성 관상동맥 증후군 노인 환자에서 혈소판 약물 반응 검사 기반 항혈소판제 치료 조절은 임상성과를 개선시키 지 못함

평가결과

연번	저자 (연도)	시험명 (NCT no.)	국가	연구 설계	질환명	환자 모집기간	참여 기관 수	대상자수		연령 (mean(SD), median(IQR))	성별 (남자 n(%))	효과성 지표	추적 관찰 기간 (mon)	결론
								I	C	중재군	중재군			
										대조군	대조군			
4	Toma- niak (2017)	ONSIDE TEST (NCT01 930773)	폴란드	RCT	PCI를수행 하는 안정 CAD	2012.12~ 2015.12.31.	1	40	90	57.4 (11.7)	13 (32.5)	- 허혈성 합병증,(스텐트 합병증, 혈전색전증) - 출혈 합병증	6	안정 CAD 환자에서 혈소판 약물 반응검사를 토대로 prasugrel 투약을 조정하는 것은 PCI 시술중 심근 손상 을 줄일 수 있을 것으로 보임
5	Jeong (2021)	A-MAT CH (NCT01 951001)	한국	RCT	ACS 의심 환자에서 관상동맥협 착으로 PCI 수행하는 환자		8	82	1)85 2)83	55.8 (9.5)	73(89.0)	- 1차: 혈소판 반응성 치 료범위 내 환자분율 - 2차: 출혈, 동아시아 환 자에서 LPR cut-off, 동아시아 환자에서 치료 범위 내 환자 분율 - MACE, 심각한 출혈, DAPT 순응도	12	ACS를 보이는 동아시아 환 자에서 prasugrel 표준용량 대비 de-escalation 전략 은 치료범위에 도달할 가능 성이 더 높았고 출혈 위험은 더 낮은 경향이 있었음
NRS														
1	Wong (2015)	-	미국	후향적 연구	뇌혈관시술 수행 성인환자	2002.5.1~ 2012.12.31	1	40	90	57.4 (11.7)	13 (32.5)	- 허혈성 합병증(스텐트 합 병증, 혈전색전증 사건) - 출혈 합병증	6	뇌혈관 중재시술을 수행하는 환자에서 혈소판 약물 반응검 사를 이용하여 clopidogrel 치료계획을 결정하는 것은 표준치료 대비 혈전성 합병 증 발생을 감소시키지 못하 였음. 또한 출혈 합병증 또 는 사망의 발생에도 차이가 없었음

연번	저자 (연도)	시험명 (NCT no.)	국가	연구 설계	질환명	환자 모집기간	참여 기관 수	대상자수		연령 (mean(SD), median(IQR))	성별 (남자 n(%))	효과성 지표	추적 관찰 기간 (mon)	결론
								I	C	중재군	중재군			
										대조군	대조군			
2	Mshe-lbwala (2020)	-	미국	후향적 관찰 연구	PCI 수행 환자	2012~2018	1	749	252	61.7 (11)	485 (65)	- 퇴원시 클로피도그렐 처방 - MACE, 심혈관 사망, MI, 출혈	12	PCI 수행 후 개별화 항혈소판 치료 의사결정에서 혈소판 약물 반응검사를 일상적으로 사용하는 것(routine use)은 새로운 P2Y12 억제제를 사용할 가능성이 낮은 것과 관련이 있었음. 그러나 임상성과에는 구간 차이 없었음
3	Neyens (2020)	-	미국	후향적 코호트 연구	복잡 뇌동맥류에서 flow diversion with PED 받은 환자	2012.1~2018.5	1	159	110	58 (13)	34 (21.4)	- 혈전 합병증 - 출혈 합병증	6	복잡성 동맥류를 치료하기 위하여 flow diversion with PED을 수행한 환자에서 혈소판 약물 반응검사와 개별화 항혈소판 치료법 혈전 합병증을 감소시키지 못함

ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; CAS, carotic stenosis; DAPT, dual anti-platelet therapy; DES, drug-eluting stent; HPR, high platelet reactivity; PRU, P2Y12 platelet reactivity unit; LPR, low platelet reactivity; MACE, major adverse cardiovascular event; NRS, nonrandomized studies; PCI, percutaneous coronary intervention; PED, Pipeline embolization device; MI, myocardial infarction; RCT, randomized controlled trial; TIA, transient ischemic attack; SCA, sickle cell anaemia

평가결과

표 3.2 효과성 선택문헌의 중재 특성

연번	저자(연도)	시험명 (NCT no.)	치료전략	중재법	대상 약제	혈소판활성도 기준(PRU)	검사 시점	대조군
RCT								
1	Collet (2012)	ARCTIC (NCT00827411)	- 증량 - 감량*	(1차) - HPR: C75 → P10 or C150 - NPR: 치료유지	P2Y12	- HPR: > 235	(1차) DES 시술 전(증량) (2차) DES 후 2-4주(증량, 감량)	- 의사의 결정에 따라 항혈소판제 선택
2	Montales cot (2014)			(2차) - HPR: C75 → P10 or C150 - NPR: 치료유지 - LPR: P10, C150 → C75				
3	Cayla (2016)	ANTARCTIC (NCT01538446)	- 증량 - 감량	(1차) - HPR: P5 → P10 or C150 - NPR: 치료유지 - LPR: P5 → C75 (2차) - HPR: C75 → P5 - NPR: 치료유지 - LPR: P10 → P5	P2Y12	- LPR: <85 - HPR: >208	(1차) P 복용 14일 후 (2차) P 복용 28일 후	- P5
4	Tomaniak (2017)	ONSIDE TEST (NCT01930773)	- 증량	- HPR: C75 → P10 (P10 1주일 투약 후 C75로 감량)	P2Y12	- HPR: > 208	PCI 전후	[대조군1] control gp: C75 [대조군2] genotyping gp
5	Jeong (2021)	A-MATCH (NCT01951001)	- 감량	- HPR: P10 → P5 (퇴원시 항혈소판제 조정)	P2Y12	- LPR: <85 - HPR: >208	퇴원시, 1개월	[대조군1] P10(초기 투여량 유지) [대조군2] P5(일괄 감량)
NRS								
1	Wong (2015)	-	- 증량	- HPR: C → C 증량	P2Y12	- HPR: > 180	시술 후 24시간 내, 1-30일, 31-181일 사이	PRA 수행하지 않고 의사의 결정에 따라 항혈소판제 치료 결정
2	Mshelbwala (2020)	-	- 증량	- HPR: C → P, T	P2Y12	- HPR: > 208	PCI 전	PRA 수행하지 않고 의사의 결정에 따라 항혈소판제 치료 결정
3	Neyens (2020)	-	- 증량	- HPR: C → C, T - NPR: C 유지	P2Y12	- HPR: ≥ 194		PRA 수행하지 않고 의사의 결정에 따라 항혈소판제 치료 결정

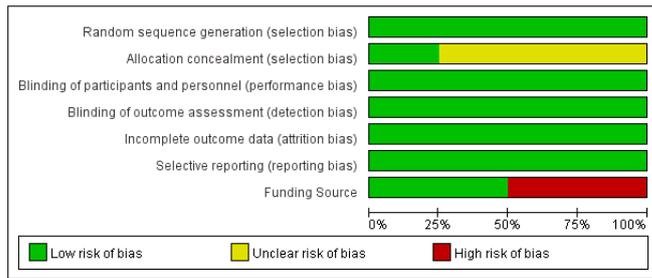
C, clopidogrel; DES, drug-eluting stent; HPR, high platelet reactivity; gp, group; LPR, low platelet reactivity; NPR, normal platelet reactivity; NRS, nonrandomized studies; P, prasugrel; PCI, percutaneous coronary intervention; PRA, platelet drug response assay; PRU, P2Y12 platelet reactivity unit; RCT, randomized controlled trial; T, ticagrelor

* 2차 시점에서만 감량요법 고려함

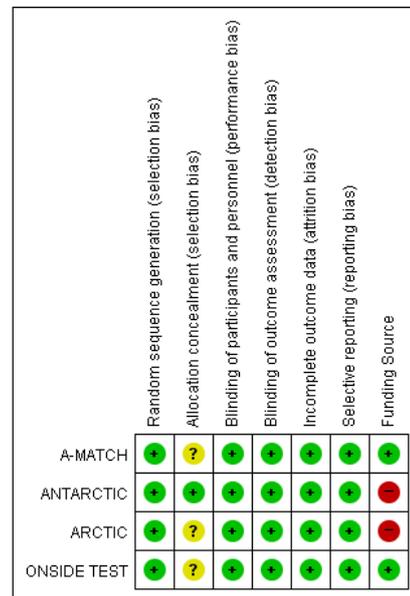
1.1.2. 비플림위험 평가결과

1.1.2.1. RCT

연구단위로 비플림위험을 평가한 결과, 대체적으로 비플림위험은 낮은 것으로 평가하였다. 그러나 배정순서 은폐에 대해서 언급하지 않은 연구가 3건이 있어 ‘불확실’로 평가하였다. 모든 연구가 오픈 라벨 (open-labeled) 임상연구로 눈가림이 시행되지 않았으나 보고한 결과지표가 사망, 심근경색, 출혈 등 객관적인 지표이었기 때문에 눈가림 여부가 결과에 영향을 미치지 않았을 것으로 판단하여 연구자 및 참여자 눈가림과 결과평가자 눈가림은 모두 비플림위험이 ‘낮음’으로 평가하였다. ANTARCTIC 연구(Collect 등, 2012; Motalescot 등, 2014) 및 ARCTIC 연구(Cayla 등, 2016)는 의료기사 및 제약사의 지원으로 수행된 연구로 연구비 출처의 비플림위험을 ‘높음’으로 평가하였다.



a. 비플림위험 그래프



b. 비플림위험 요약

그림 3.2 [RCT] 비플림위험 평가

1.1.2.2. NRS

후향적 연구 3편에 대하여 ROBANS 2로 비플림위험을 평가한 결과, 대체적으로 비플림위험은 ‘낮음’으로 평가하였다. 그러나 Mshelbwa 등(2020)과 Wong 등(2015)의 연구에서 성별, 연령 등의 기본 특징은 중재군과 비교군 사이에 차이가 없었지만 협착 여부, 스텐트 여부 또는 스텐트 종류와 같이 연구와 관련된 임상적 특징에서 군간 유의한 차이를 보여 대상군 비교가능성의 비플림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. Neyens 등(2020)은 중재군과 비교군 간에 기저 특성을 보고하였지만 통계적 유의성을 보고하지 않아 대상군 비교가능성을 확인할 수 없어 ‘불확실’로 평가하였다. 또한 교란변수를 보정하지 않은 두 편의 문헌 (Neyens 등, 2020; Wong 등, 2015)은 교란변수 비플림위험인 ‘높음’으로 평가하였으며 민간기업의 연구비를 지원받은 Mshelbwala 등(2020)은 연구비 출처 비플림위험인 ‘높음’으로 평가하였다.

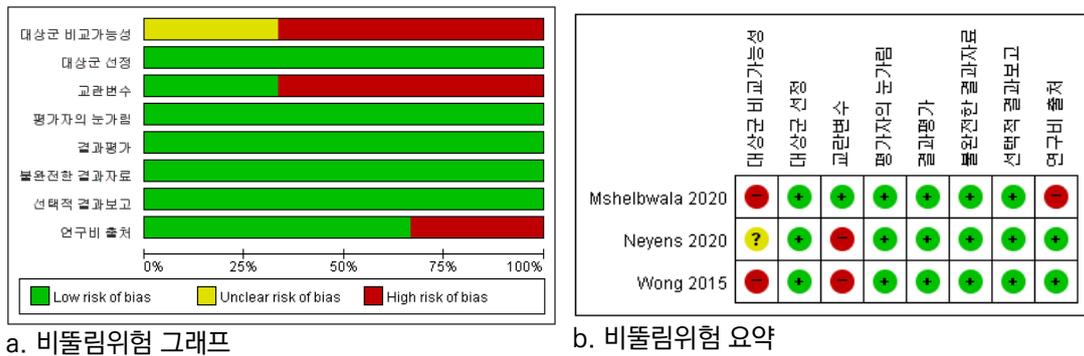


그림 3.3 [NRS] 비뚤림위험 평가

1.1.3. 효과성 평가결과

효과성은 P2Y12 억제제를 복용하는 환자에서 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 항혈소판제를 조정한 군(중재군)과 혈소판 약물 반응검사를 시행하지 않고 표준치료를 한 군(비교군) 간의 허혈성 사건과 출혈 등의 의료결과를 비교하였다.

1.1.3.1. RCT

가. 허혈성 사건

1) 사망

사망은 2개 연구(Cayla 등, 2016; Collet 등 2012)에서 보고하였다. 모든 원인의 사망은 비교군 대비 중재군의 상대위험도(relative risk, RR)는 0.99 (95% CI 0.48~2.04, $I^2 = 66%$)로 혈소판 약물 반응검사 결과에 기반한 항혈소판제 치료조절은 표준치료와 비교하여 유의한 차이가 없었지만 두 연구의 결과 방향성이 달라 이질성을 보였다. 심혈관 사망을 보고한 Cayla 등(2016)에서의 12개월 위험비(hazrd ratio, HR)는 1.11 (95% CI 0.49~2.50)로 군간 유의한 차이가 없었다.



그림 3.4 [RCT] 사망 숲그림

표 3.3 [RCT] 허혈성 사건: 사망

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)	
					N	n (%)	N	n (%)			
사망											
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	12m	435	16 (4)	442	24 (5)	0.22	0.68 (0.36~1.27)	
2	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1213	28 (2.3)	1227	20 (1.6)	0.24	1.41 (0.79~2.50)	
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1213	6 (0.5)	1227	1 (0.1)		-	
		퇴원~12m		1194	(2)	1191	(1.7)		-		
심혈관계 관련 사망											
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	12m	435	12 (3)	442	11 (2)	0.81	1.11 (0.49~2.50)	
2	A-MATCH	Jeong (2021)	D	P5	1m	82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
					12m	82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
				P10	1m	-	-	85	1 (1.2)	NR	-
					12m	-	-	85	1 (1.2)	NR	-

CI, confidence interval; E, escalation; D, de-escalation; HR, hazard ratio; m, month; NR, not reported; P, prasugrel

2) 심근경색

심근경색은 두 건의 연구(Collet 등, 2012; Tomaniak 등, 2017)에서 보고하였다. Collet 등(2012)에서 보고한 12개월 HR은 1.08 (95% CI 0.93~1.25)이었고 퇴원 전후 시점으로 나누어 분석한 심근경색의 발생 역시 구간 유의한 차이가 없었다. Tomaniak 등(2017)에서는 시술중 심근경색을 경증, 중등도, 유의, 유의하고 증상이 있는 심근경색으로 나누어 보고하였으며 모두 중재군과 비교군 사이에 유의한 차이가 없었다(p > 0.1).

표 3.4 [RCT] 허혈성 사건: 심근경색

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	지표명	측정 시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)	
						N	n (%)	N	n (%)			
1	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	심근경색	12m	1,213	368 (30.3)	1,227	348 (28.4)	0.32	1.08 (0.93~1.25)	
		Montalescot (2014)			배정~퇴원	1,213	335 (27.6)	1,227	321 (26.2)	NR	1.07 (0.92~1.25)	
		퇴원~12m			1,194	(4)	1,191	(3.6)	NR	1.11 (0.72~1.69)		
2	ONSIDE TEST	Tomaniak (2017)	E	심근경색 ¹	시술중	경증	34	25 (73.53)	26	19 (73.08)	0.969	-
						중등도	34	21 (61.76)	26	13 (50)	0.362	-
						유의	34	16 (47.06)	26	9 (34.62)	0.333	-
						유의+증상	34	2 (5.88)	26	2 (7.69)	0.781	-
3	A-MATCH	Jeong (2021)	D	심근경색	P5	1m	82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
						12m	82	1 (1.2)	83	0 (0)	NR	-
					P10	1m	-	-	85	0 (0)	NR	-
						12m	-	-	85	0 (0)	NR	-

CI, confidence interval; D, de-escalation; E, escalation; HR, hazard ratio; m, month; P, prasugrel; NR, not reported

¹ 심근경색 정의: 경증(mild), 시술중 MI, cTnl >1×Upper Limit of Normal (ULN); 중등도(moderate), cTnl >3×ULN; 유의(significant), cTnl >5×ULN; 증상, (다음 중 하나) 1) 20분 이상 지속되는 흉통, 2) 허혈성 ST-segment 변화 또는 새로운 병리학적 Q waves, 3) dissection과 같은 속도-제한 합병증의 혈관조영 근거, 4) 심근허혈의 영상학적 근거

3) 뇌졸중 또는 TIA

뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack, TIA)의 발생은 1개 연구(Collect 등, 2012)에서 보고하였으며 12개월 HR은 1.15 (95% CI 0.42~3.18)로 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정과 표준치료간 차이가 없었다. 또한 퇴원 시점을 기준으로 나누어 분석한 결과에서도 뇌졸중 및 TIA 발생에서 군간 차이가 확인되지 않았다.

표 3.5 [RCT] 허혈성 사건: 뇌졸중 또는 TIA

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
1	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1,213	8 (0.7)	1227	7 (0.6)	0.78	1.15 (0.42~3.18)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1,213	2 (0.2)	1227	2 (0.2)	NR	1.01 (0.14~7.17)
				퇴원~12m	1,194	(0.5)	1191	(0.4)	NR	1.21 (0.37~3.97)

CI, confidence interval; D, de-escalation; E, escalation; HR, hazard ratio; m, month; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; TIA, transient ischemic attack

4) 스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류

스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류의 발생은 2건의 연구(Cayla 등, 2016; Collect 등, 2012)에서 보고하였다. 스텐트 혈전증을 보고한 2건의 연구를 메타분석한 결과, RR 1.23 (95% CI 0.6~2.49, $I^2 = 0\%$)으로 중재군과 비교군 간 차이가 없었다. Collect 등(2012)에서 보고한 긴급 재관류의 12개월 HR은 1.06(95% CI 0.73~1.55), 스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류의 12개월 HR은 1.06 (95% CI 0.74~1.52)으로 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.6 [RCT] 허혈성 사건: 스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
스텐트 혈전증										
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	12m	435	5 (1)	442	5 (1.1)	0.98	1.02 (0.29~3.51)
2	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1,213	12 (1)	1227	9 (0.7)	0.51	1.34 (0.56~3.18)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1,213	2 (0.2)	1227	3 (0.2)	NR	0.68 (0.11~4.05)
				퇴원~12m	1,194	(0.9)	1191	(0.5)	NR	1.68 (0.61~4.62)
긴급 재관류										
1	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1,213	55 (4.5)	1227	52 (4.2)	0.76	1.06 (0.73~1.55)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1,213	5 (0.4)	1227	3 (0.2)	NR	1.61 (0.38~6.76)
				퇴원~12m	1,194	(4.5)	1191	(4.4)	NR	1.00 (0.68~1.48)
스텐트 혈전증, 긴급 재관류										
1	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1,213	60 (4.9)	1227	57 (4.6)	0.77	1.06 (0.74~1.52)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1,213	7 (0.6)	1227	5 (0.4)	NR	1.38 (0.44~4.35)
				퇴원~12m	1,194	(4.7)	1191	(4.7)	NR	1.00 (0.69~1.47)

CI, confidence interval; D, de-escalation; E, escalation; HR, hazard ratio; RCT, randomized controlled trial; NR, not reported



그림 3.5 [RCT] 스텐트 혈전증 숲그림

5) 복합지표

사망, 심근경색, 뇌졸중의 hard endpoint를 포함하는 복합결과는 1편의 문헌(Cayla 등, 2016)에서 보고 되었으며 12개월 HR은 1.09 (95% CI 0.71~1.68)이었다. 그 외 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작, 재관류, 출혈 등으로 구성된 여러 가지 복합지표가 3편의 문헌에서 보고되었다. 복합지표에서 포함하고 있는 결과지표가 달라 정량적으로 합성할 수는 없었으나 보고된 복합지표 모두 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.7 [RCT] 허혈성 사건: 복합결과(composite outcome)

연 번	연구명 또는 저자(연도)	지표명	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)		
				N	n (%)	N	n (%)				
사망, 심근경색, 뇌졸중을 포함하는 복합지표											
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	심혈관 사망, MI, 뇌졸중	12m	435	43 (9.9)	442	40 (9)	0.7	1.09 (0.71~1.68)		
2	A-MATCH Jeong (2021)	심혈관 사망, MI, 뇌졸중	P5	1m	82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-	
				12m	82	2 (2.4)	83	0 (0)	NR	-	
			P10	1m	-	-	85	0 (0)	NR	-	
				12m	-	-	85	0 (0)	NR	-	
그 외 복합지표											
1	ARCTIC	사망, MI	Collet (2012)	12m	1,213	385 (31.7)	1,227	353 (28.8)	0.15	1.11 (0.96~1.29)	
			Montalescot (2014)	배정~퇴원	1,213	339 (27.9)	1,227	321 (26.2)	0	1.08 (0.93~1.26)	
				퇴원~12m	1,194	(5.4)	1,191	(4.8)	0	1.12 (0.78~1.61)	
		사망, MI, 스텐트 혈전증, 뇌졸중 또는 TIA, 긴급 재관류	Collet (2012)	12	1,213	420 (34.6)	1,227	382 (31.1)	0.1	1.13 (0.98~1.29)	
			Montalescot (2014)	배정~퇴원	1,213	341 (28.1)	1,227	322 (26.2)	0	1.09 (0.93~1.26)	
				퇴원~12m	1,194	(9.1)	1,191	(8.2)	0	1.11 (0.84~1.46)	
		사망, MI, 스텐트 혈전증, 뇌졸중 또는 TIA, 긴급 재관류, 주요 출혈	Montalescot (2014)	배정~퇴원	1,213	341 (28.1)	1,227	325 (26.5)	0	1.08 (0.92~1.25)	
				퇴원~12m	1,194	(10.2)	1,191	(9.8)	0	1.04 (0.80~1.35)	
		사망, 재발성 ACS, 뇌졸중 또는 TIA	Collet (2012)	12m	1,213	100 (8.2)	1,227	86 (7)	0.28	1.17 (0.88~1.56)	
				Montalescot (2014)	배정~퇴원	1,213	20 (1.6)	1,227	13 (1.1)	0	1.55 (0.77~3.12)
					퇴원~12m	1,194	(7.2)	1,191	(6.8)	0	1.06 (0.77~1.44)
		사망, 심폐소생한 심정지	Collet (2012)	12m	1,213	33 (2.7)	1,227	21 (1.7)	0.1	1.59 (0.92~2.74)	
Montalescot (2014)	배정~퇴원			1,213	10 (0.8)	1,227	3 (0.2)	0	3.38 (0.93~12.30)		
	퇴원~12m			1,194	(2.1)	1,191	(1.7)	0	1.22 (0.67~2.24)		
2	ANTAR Cayla	심혈관 사망, MI	12m	435	36 (8)	442	32 (7)	0.6	1.14 (0.71~1.83)		

연번	연구명 또는 저자(연도)	지표명	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
				N	n (%)	N	n (%)		
	CTIC (2016)	심혈관 사망, MI, 뇌졸중, 긴급 재관류	12m	435	50 (11)	442	48 (11)	0.8	1.05 (0.71~1.57)
		심혈관 사망, MI, 뇌졸중, 스텐트 혈전증, 긴급 재관류, 주요 출혈	12m	435	120 (28)	442	123 (28)	0.98	1.00 (0.78~1.29)
		심혈관 사망, MI, 스텐트 혈전증, 긴급 재관류	12m	435	43 (10)	442	41 (9)	0.8	1.06 (0.69~1.62)
3	ONSIDE TEST Tomaniak (2017)	심장사, MI, 스텐트 혈전증, 재관류	1	34	2 (5.88)	26	2 (7.69)	0.78	-
			12	34	2 (5.88)	26	2 (7.69)	0.78	-

심장사, cardiac death, 심폐소생한 심정지, resuscitated cardiac arrest; ACS, acute coronary syndrome; CI, confidence interval; D, de-escalation; E, escalation; HR, hazard ratio; m, month; MI, myocardial infarction; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; TIA, transient ischemic attack; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction

나. 출혈

출혈은 연구마다 사용한 정의가 달라 동일한 기준으로 출혈을 정의한 연구 내에서 합성을 수행하였다. 출혈은 Safety and Efficacy Of Enoxaparin In Percutaneous Coronary Intervention Patients (STEEPLE), Bleeding Academic Research Consortium (BARC), Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Global Use of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) 등의 기준이 사용되었다. 2개의 연구에서 STEEPLE로 정의한 주요 출혈, 경미한 출혈, 주요 또는 경미한 출혈을 보고하였다. 메타분석을 수행한 결과, 주요 출혈의 RR은 0.82 (95% CI 0.58~1.14, $I^2 = 0\%$), 경미한 출혈의 RR은 0.87(95% CI 0.66~1.14, $I^2 = 39\%$), 주요 또는 경미한 출혈의 RR은 0.85 (95% CI 0.69~1.05, $I^2 = 28\%$)로 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 다른 정의의 출혈은 정량적으로 합성할 수는 없었으나 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정과 표준치료 간의 출혈 발생에 있어 유의한 차이는 없었다(그림 3.6, 표 3.8).

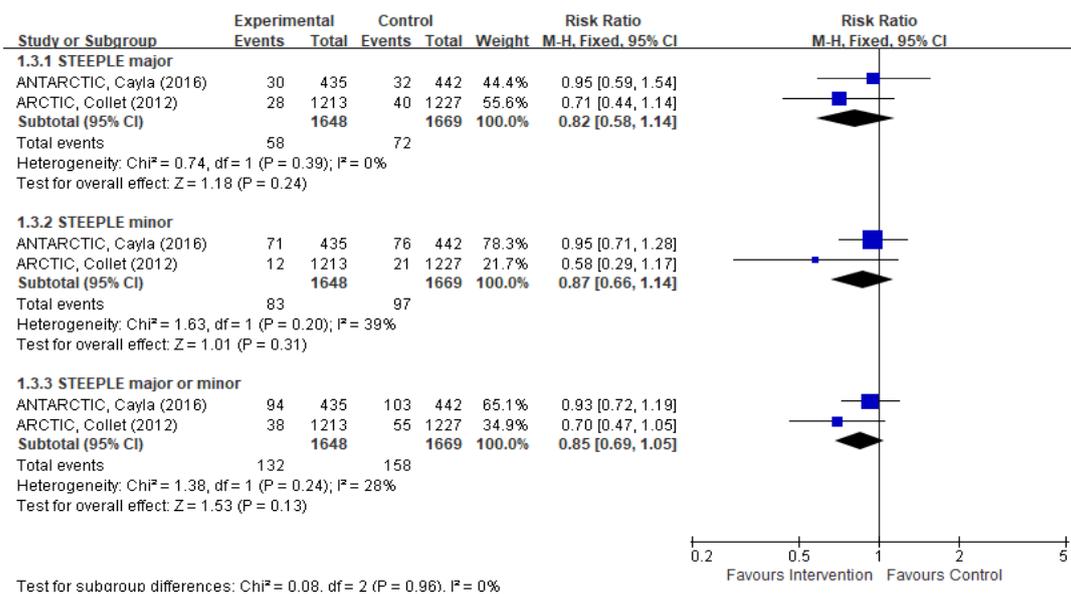


그림 3.6 [RCT] 출혈(STEEPLE) 숲그림

표 3.8 [RCT] 출혈(STEEPLE)

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
위중한(major) 출혈										
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	12m	435	30 (7)	442	32 (7)	0.82	0.94 (0.57~1.55)
2	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1213	28 (2.3)	1227	40 (3.3)	0.15	0.7 (0.43~1.14)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1213	7 (0.6)	1227	7 (0.6)	NR	1.02 (0.36~2.91)
		퇴원~12m		1194	(1.9)	1191	(2.9)	NR	0.64 (0.37~1.10)	
경미한(minor) 출혈										
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	12m	435	71 (16)	442	76 (17)	0.77	0.95 (0.69~1.32)
2	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1213	12 (1)	1227	21 (1.7)	0.12	0.57 (0.28~1.16)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1213	4 (0.3)	1227	10 (0.8)	NR	0.39 (0.12~1.23)
		퇴원~12m		1194	(0.7)	1191	(1)	NR	0.73 (0.29~1.82)	
위중한(major) 또는 경미한(minor) 출혈										
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	12m	435	94 (22)	442	103 (23)	0.57	0.92 (0.70~1.22)
2	ARCTIC	Collet (2012)	E, D	12m	1213	38 (3.1)	1227	55 (4.5)	0.08	0.69 (0.46~1.05)
		Montalescot (2014)		배정~퇴원	1213	11 (0.9)	1227	16 (1.3)	NR	0.68 (0.32~1.46)
		퇴원~12m		1194	(2.4)	1191	(3.6)	NR	0.66 (0.41~1.08)	

CI, confidence interval; D, de-escalation; E, escalation; HR, hazard ratio; m, month; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; STEEPLE, Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients, an International Randomized Evaluation

BARC로 정의한 출혈을 보고한 연구 중 항혈소판제의 감량 전략을 시험한 Jeong 등(2017)의 연구는 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 LPR 환자에게 항혈소판제를 감량하거나 덜 강력한 항혈소판제로 변경하는 중재군과 일괄적으로 프라수그렐 5 mg으로 감량한 군(P5), 초기 투여용량인 프라수그렐 10 mg을 유지한 군(P10)을 비교하였다. 중재군과 P5 및 P10 비교군 모두 1개월 및 12개월 시점에서 출혈량의 유의한 차이가 없었으나 P10 비교군과의 HR 값이 P5 비교군과의 HR 값보다 낮았다. 그 외 TIMI, ISTH, GUSTO로 정의한 출혈을 보고한 연구가 있었으며 모두 중재군과 비교군 간 유의한 차이는 없었다.

표 3.9 [RCT] 출혈(BARC)

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	지표명	측정 시점 (m)	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
						N	n (%)	N	n (%)		
1	ANTARCTIC	Cayla (2016)	E, D	전체	12	435	164 (38)	442	171 (39)	0.87	0.98 (0.79~1.22)
				BARC 2, 3, 5	12	435	91 (21)	442	90 (20)	0.77	1.04 (0.78~1.40)
2	ON-SIDE TEST	Tomaniak (2017)	E	BARC 3, 5	7일	34	4 (11.76)	26	0 (0)	0.082	-
					1	34	4 (11.76)	26	0 (0)	0.082	-
					12	34	6 (18.18)	26	0 (0)	0.027	-
3	A-MATCH	Jeong (2017)	D	전체	1 (P5)	82	19 (23.2)	83	20 (24.1)	NR	0.95 (0.46~1.95)
				BARC 1		82	16 (19.5)	83	19 (22.9)	NR	-
				BARC 2		82	7 (8.5)	83	4 (4.8)	NR	-
				BARC 3		82	1 (1.2)	83	0 (0)	NR	-
				BARC 4		82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
				BARC 5		82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
				전체	1 (P10)	-	-	85	30 (35.3)	NR	0.55 (0.28~1.09)
				BARC 1		-	-	85	26 (30.6)	NR	-
				BARC 2		-	-	85	7 (8.2)	NR	-
				BARC 3		-	-	85	0 (0)	NR	-
				BARC 4		-	-	85	0 (0)	NR	-
BARC 5	-	-	85	0 (0)	NR	-					

연번	연구명 또는 저자(연도)	치료 전략	지표명	측정 시점 (m)	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
			전체	12 (P5)	82	17 (20.7)	83	19 (22.9)	NR	0.88 (0.42~1.85)
			BARC 2		82	16 (19.5)	83	18 (21.7)	NR	-
			BARC 3		82	1 (1.2)	83	1 (1.2)	NR	-
			BARC 4		82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
			BARC 5		82	0 (0)	83	0 (0)	NR	-
			전체	12 (P10)	-	-	85	25 (29.4)	NR	0.63 (0.31~1.28)
			BARC 2		-	-	85	25 (29.4)	NR	-
			BARC 3		-	-	85	0 (0)	NR	-
			BARC 4		-	-	85	0 (0)	NR	-
			BARC 5		-	-	85	0 (0)	NR	-

CI, confidence interval; BARC, Bleeding Academic Research Consortium; D, de-escalation; E, escalation; HR, hazard ratio; NR, not reported; P5, prasugrel 5 mg fixed-dose group; P10, prasugrel 10 mg fixed-dose group; RCT, randomized controlled trial

표 3.10 [RCT] 출혈(TIMI)

연번	연구명 또는 저자(연도)	측정시점	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
위중한(major) 출혈								
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	12m	435	11 (3)	442	13 (3)	0.7	0.86 (0.38~1.91)
2	ARCTIC Montalescot (2014)	배정~퇴원	1213	2 (0.2)	1227	1 (0.1)	NR	1.93 (0.18~21.34)
		퇴원~ 12m	1194	(0.3)	1191	(0.6)	NR	0.58 (0.17~1.97)
경미한(minor) 출혈								
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	12m	435	8 (2)	442	7 (2)	0.78	1.15 (0.42~3.18)
2	ARCTIC Montalescot (2014)	배정~퇴원	1213	3 (0.2)	1227	5 (0.4)	NR	0.60 (0.14~2.52)
		퇴원~ 12m	1194	(0.7)	1191	(1.1)	NR	0.62 (0.26~1.50)
최소한의(minimal) 출혈								
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	12m	435	20 (5)	442	15 (3)	0.39	1.35 (0.69~2.63)
위중한(major) 또는 경미한(minor) 출혈								
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	12m	435	19 (4)	442	17 (4)	0.72	1.13 (0.59~2.17)
2	ARCTIC Montalescot (2014)	배정~퇴원	1213	5 (0.4)	1227	6 (0.5)	NR	0.82 (0.25~2.70)
		퇴원~ 12m	1194	(1.1)	1191	(1.8)	NR	0.61 (0.30~1.24)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; m, month; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

표 3.11 [RCT] 출혈(ISTH, GUSTO)

연번	연구명 또는 저자(연도)	지표	측정 시점(m)	중재군		비교군		p-value	결과 (HR, 95% CI)
				N	n (%)	N	n (%)		
ISTH									
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	major	12	435	32 (7)	442	38 (9)	0.48	0.85 (0.53~1.35)
		clinically relevant	12	435	60 (14)	442	57 (13)	0.63	1.09 (0.76~1.57)
		major or clinically relevant	12	435	87 (20)	442	88 (20)	0.91	1.02 (0.76~1.37)
GUSTO									
1	ANTARCTIC Cayla (2016)	severe	12	435	8 (2)	442	12 (3)	0.39	0.67 (0.28~1.65)
		moderate	12	435	17 (4)	442	19 (4)	0.75	0.90 (0.47~1.73)
		severe or moderate	12	435	25 (6)	442	30 (7)	0.51	0.84 (0.49~1.42)

CI, confidence interval; GUSTO: Global Use of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries; HR, hazard ratio; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial

다. 기타

1) 혈소판활성도에 따른 환자 분포

Jeong 등(2021)은 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 항혈소판제 치료를 조정한 1개월 후 중재군과 비교군에서 HPR, NPR, LPR의 분포를 비교하였다. P5 비교군 대비 중재군이 정상범위에 있을 오즈비는 0.93 (95% CI 0.49~1.78)로 군간 유의한 차이가 없었다. 그러나 항혈소판제 초기 용량(프라수그렐 10 mg)을 유지한 P10 비교군과 비교하였을 때에는 정상범위에 있을 오즈비가 3.54 (95% CI 1.87~6.69)로 중재군에서 정상 혈소판활성도를 가진 환자가 더 많았다.

표 3.12 [RCT] 혈소판활성도에 따른 환자분포 비교

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	지표	측정 시점 (m)	중재군		비교군1		결과* (OR, 95% CI)	비교군2		결과** (OR, 95% CI)
						N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	
1	A-MATCH	Jeong (2021)	D	HPR	1	82	7 (8.5)	83	9 (10.8)	0.93 (0.49~1.78)	85	1 (1.2)	3.54 (1.87~6.69)
				NPR			54 (65.9)		56 (67.5)			30 (35.3)	
				LPR			21 (25.6)		18 (21.7)			54 (63.5)	

비교군1: prasugrel 5 mg 유지; 비교군 2: prasugrel 10 mg 유지

*비교군1 vs. 중재군; **비교군2 vs. 중재군; OR: 비교군 대비 정상범위에 있을 오즈비

CI, confidence interval; D, de-escalation; HPR, high platelet reactivity; LPR, low platelet reactivity; m, month; NPR, normal platelet reactivity; OR: odds ratio; RCT, randomized controlled trial

2) 혈소판활성도 수치(PRU)

Tomaniak 등(2017)과 Jeong 등(2021)은 P2Y12 억제제의 혈소판 약물 반응검사 수치를 비교하였다. Tomaniak 등(2017) 연구에서 중재군과 비교군의 PRU 수치는 기저시점에서 군간 차이가 없었지만 항혈소판제를 변경하고 PCI 30분 후에는 중재군의 PRU 수치가 평균 150.5 (SD 47.3)으로 비교군의 PRU 평균 수치 177.5 (SD 67.8)보다 유의하게 낮았다(p = 0.011). Joeng 등(2021)은 1개월 시점에서 중재군의 혈소판활성도는 평균 126 PRU(SD 66), P5 비교군은 평균 137 PRU (SD 59), P10 비교군은 평균 74 PRU (SD 49)이었으나 통계적 유의성을 보고하지 않았다.

표 3.13 [RCT] 혈소판 약물 반응검사 결과(PRU) 비교

연번	연구명 또는 저자(연도)		치료 전략	비교	측정시점	중재군		비교군		p-value	
						N	mean (SD)	N	mean (SD)		
1	ONSIDE TEST	Tomaniak (2017)	E		기저	34	159 (55.4)	26	168.9 (60.6)	NS	
					PCI 30분 후	34	150.5 (47.3)	26	177.5 (67.8)	0.011	
2	A-MATCH	Jeong (2021)	D		기저	P5	82	57 (59)	83	62 (60)	NR
						P10			85	70 (60)	NR
					1개월	P5	82	126 (66)	83	137 (59)	NR
						P10			85	74 (49)	NR

D, de-escalation; E, escalation; PRU, P2Y12 platelet reactivity unit; NR, not reported; NS, not significant; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation

P5: Prasugrel 5 mg fixed-dose group; P10: Prasugrel 10 mg fixed-dose group

3) 그 외 지표

Tomaniak 등(2017)은 생체표지자 지표로 심근 트로포닌 I 최대 상승, CK-MB 증가최대 상승, 심근 생체표지자 leak를 보고하였다. 세가지 지표 모두 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다($p > 0.5$).

표 3.14 [RCT] 그 외 지표

연번	연구명 또는 저자(연도)		지표 정의	측정 시점	중재군		비교군		p-value
					N	median (IQR) or n (%)	N	median (IQR) or n (%)	
1	ONSIDE TEST	Tomaniak (2017)	Peak cTnI elevation	PCI 24h 후	34	0.21 (0.06, 0.73)	26	0.19 (0.06, 0.50)	0.541
			Peak CK - MB elevation		34	1.65 (0.7, 3)	26	1.55 (1.1, 3.1)	0.916
			myocardial biomarker leak*	시술중	34	26 (76.47)	26	19 (73.08)	0.764

cTnI: cardiac troponin I; CK-MB: Creatine Kinase MB; IQR: interquartile range; h, hour; PCI, percutaneous coronary intervention; RCT, randomized controlled trial

*cTnI or CK-MB $>1 \times$ Upper Limit of Normal (ULN)

1.1.3.2. NRS

가. 허혈성 사건

사망을 보고한 문헌은 총 2편(Wong 등, 2015; Mshelbwala 등, 2020)이었다. Wong 등(2015)는 전체 사망을 보고하였으며 중재군에서는 40명 중 0명, 비교군에서는 90명 중 3명이 사망하여 군간 유의한 차이가 없었다($p = 0.552$). Mshelbwala 등 (2020)은 심혈관 사망을 보고하였으며 역시 군간 유의한 차이가 없었고 ($p = 0.87$) 12개월까지의 심혈관 사망 발생 위험도 중재군과 비교군의 차이가 없었다(adjusted HR 0.91, 95% CI 0.29~2.9). 심근경색을 보고한 문헌은 한 편(Mshelbwala 등, 2020)이었고 12개월까지의 발생 위험(HR)은 0.91(95% CI 0.67~2.7)로 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었다. 혈전 관련 합병증으로 스텐트 혈전증과 혈전색전 사건을 포함하는 허혈성 합병증 발생을 보고한 Wong 등(2015)의 문헌에서는 중재군에서 발생률 5%(2/40), 비교군에서 6.7%(6/90)으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.64$). Neyens 등(2020)에서는 혈전 합병증 발생을 보고하였으며 중재군에서는 혈전 합병증 발생률이 6.9%(11/159명), 비교군에서 7.3%(8/110명)이었다($p = 0.91$). Mshelbwala 등(2020)은 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증, 출혈을 포함하는 주요 심혈관 이상반응(MACE)을 보고하였다. MACE 발생률은 중재군에서 7.5%(19/252명), 비교군에서 7.9%(59/749명)이었으며($p = 0.74$) 12개월까지 MACE 발생 위험(HR)은 0.92(95% CI 0.54~1.5)로 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.15 [NRS] 효과성 결과: 허혈성 사건

연번	연구명 또는 저자(연도)	치료 전략	지표	측정 시점 (m)	중재군		비교군		p-value	결과 (HR*, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
사망										
1	Wong (2015)	E	사망	6	40	0 (0)	90	3 (3.3)	0.552	
2	Mshelbwala (2020)	E	심혈관 사망	12	252	4 (1.6)	749	14 (1.9)	0.87	0.91 (0.29~2.9)

연번	연구명 또는 저자(연도)	치료 전략	지표	측정 시점 (m)	중재군		비교군		p-value	결과 (HR*, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
심근경색										
1	Mshelbwala (2020)	E	MI	12	252	14 (5.6)	749	35 (4.7)	0.42	1.31 (0.67-2.7)
혈전 관련 합병증**										
1	Wong (2015)	E	허혈성 합병증	6	40	2 (5)	90	6 (6.7)	0.64	
2	Neyens (2020)	E	혈전 합병증	6	159	11 (6.9)	110	8 (7.3)	0.911	
복합지표										
1	Mshelbwala (2020)	E	MACE	12	252	19 (7.5)	749	59 (7.9)	0.74	0.92 (0.54-1.5)

*adjusted HR; **허혈 관련 합병증: 스텐트 혈전증 및 혈전색전증

CI, confidence interval; E, escalation; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; NRS, nonrandomized studies

나. 출혈

출혈은 세 편의 문헌에서 모두 보고하였지만 출혈을 정의한 기준이 달라 정량적으로 합성할 수는 없었다. 각 문헌에서 중재군과 비교군간 출혈 발생은 차이가 없었다.

표 3.16 [NRS] 출혈

연번	연구명 또는 저자(연도)	치료 전략	지표 정의	측정 시점 (m)	중재군		비교군		p-value	결과 (HR*, 95% CI)
					N	n (%)	N	n (%)		
1	Wong (2015)	E	TIMI	6	40	6 (15)	90	16 (17.8)	0.455	
2	Neyens (2020)	E	NR	6	159	5 (3.1)	110	5 (4.5)	0.55	
3	Mshelbwala (2020)	E	BARC	12	252	6 (2.4)	749	14 (1.9)	0.61	1.28 (0.49-3.3)

*adjusted HR

CI, confidence interval; BARC, Bleeding Academic Research Consortium; E, escalation; HR, hazard ratio; NR, not reported; NRS, nonrandomized studies; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction

1.1.4. GRADE 근거수준 평가

GRADE 평가를 수행하기 위하여 혈소판 약물 반응검사의 결과지표 중요도를 평가하였다. 평가 결과, '핵심적인(critical)' 결과지표는 사망 및 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 TIA, 스텐트 혈전증 및/또는 긴급 재관류, 사망, 심근경색, 뇌졸중으로 이루어진 허혈성 사건 복합지표, 그 외 허혈성 사건 복합지표였다. 근거수준을 평가한 결과, 표준치료 대비 혈소판 약물 반응검사에 기반하여 항혈소판제를 조정하는 치료방침의 근거수준은 RCT에서 낮음(Low)에서 중등도(Moderate), NRS에서 매우 낮음(Very Low)이었다. 2편의 RCT에서 보고된 사망은 비뿔립위험 일부 영역에서 '높음'으로 평가하였고 연구간 설명되지 않은 이질성이 존재하여 비일관성에서 한 단계 낮춘 결과(downgrade) 근거수준 낮음(low)으로 평가되었고 그 외 핵심적인 결과지표는 모두 중등도(Moderate)의 근거수준이었다. NRS의 결과지표는 비뿔립위험 일부 영역에서 '높음'이거나 연구대상자 수가 충분하지 않아 근거수준 매우 낮음(Very Low)로 평가하였다.

표 3.17 GRADE 결과지표 중요도

구분	상세지표	중요도								
허혈 사건 관련	사망	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	심혈관사망	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	심근경색	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	뇌졸중 또는 TIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	스텐트 혈전증 또는 긴급 재관류	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	사망, 심근경색, 뇌졸중으로 이루어진 허혈성 사건 복합지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	그 외 허혈성 사건 복합지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9
출혈	출혈	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	PRU	1	2	3	4	5	6	7	8	9
기타	Peak cTnl elevation	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Peak CK - MB elevation	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	myocardial biomarker leak*	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		1	2	3	4	5	6	7	8	9

표 3.18 GRADE 평가

근거 평가							환자수		결과 요약	근거수준	중요도
문헌수	연구설계	비뿔림위험	비일관성	비직접성	비정밀성	출판비뿔림	중재	비교			
심혈관 사망											
2	RCT	serious ^a	NA	not serious	not serious	NA	517	610	• 12개월 HR 1.11 (95% CI 0.49~2.50) • 12개월, 중재군 0%(0/82), 비교군 1.2%(1/85)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
1	NRS	serious ^a	NA	not serious	not serious	NA	252	749	• 12개월 HR 0.91 (95% CI 0.29~2.9)	⊕○○○ Very Low	
사망											
2	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	NA	1648	1669	• RR 0.99 (95% CI 0.48~2.04)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
1	NRS	serious ^a	NA	not serious	serious ^c	NA	40	90	• 군간 유의한 차이없었음	⊕○○○ Very Low	
심근경색											
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	NA	1329	1421	• 3편 모두 군간 유의한 차이없음	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
뇌졸중 또는 TIA											
1	RCT	serious ^a	NA	not serious	not serious	NA	1213	1227	• 12개월 HR 1.15 (95% CI 0.42~3.18)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
스텐트혈전증 및/또는 긴급 재관류											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	NA	1648	1669	• 스텐트 혈전증: RR 1.23 (95% CI 0.61~2.49) • 긴급재관류, 스텐트 혈전증과 긴급재관류(각 1편): 군간 유의한 차이없었음	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
2	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	NA	199	200	• 혈전 합병증: 2편 모두 군간 유의한 차이없음	⊕○○○ Very Low	
사망, 심근경색 뇌졸중으로 이루어진 허혈성 사건 복합지표											
2	RCT	serious ^a	NA	not serious	not serious	NA	517	610	• 12개월 HR 1.14 (95% CI -.71~1.83) • 12개월, 중재군 2.4%(2/83), 비교군 0%(0/85)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
출혈											
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	NA	551	551	• 2편 RR 0.85 (95% CI 0.69~1.05) • 1편 군간 유의한 차이없었음	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
3	NRS	serious ^a	not serious	not serious	not serious	NA	451	949	• 3편 모두 군간 유의한 차이없었음	⊕○○○ Very Low	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MD, mean difference; NA, Not applicable; NRS, non-randomized study; RCT, Randomized controlled trial; RR, relative ratio
a: 비뿔림위험 평가 결과 일부 영역에서 비뿔림위험이 '높음'으로 평가됨; b: 결과의 방향성이 일관적이지 않거나 설명되지 않는 이질성이 존재함; c: OIS를 충족시키지 못하는 연구대상자 수

1.2. 경제성

1.2.1. 선택문헌특성

P2Y12 억제제의 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료법을 조정하는 전략에 대한 경제성 문헌은 총 3편이었다. 문헌검색을 통해 최종 선택한 1편(Cole 등, 2013) 외에 2편(Jaing 등, 2016; Lomakin 등, 2019)이 수기로 추가되었다. 3편 모두 질보정수명(quality-adjusted life year, QALY)을 효과로 하는 점증적 비용-효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)를 보고하는 비용-효용성 문헌이었다. 모두 PCI 이후 1년까지는 결정수형 모형으로, 1년 이후로는 마코브 모형을 적용하는 혼합 형태의 모형을 사용하였으며, 대상환자는 ACS로 시작연령은 55~65세이었다. Coleman 등(2013)과 Jiang 등(2016)의 연구는 미국의 의료체계를 기반으로 수행한 연구로, Coleman 등(2013)은 미국의 지불자 또는 Medicare 관점, Jaing 등(2016)은 미국의 보건의료제공자 관점으로 수행하였다. Lomakin 등(2019)은 러시아 보건의료체계관점에서 비교-효과 분석을 수행하였다. 세 연구 모두 중재 및 비교전략은 혈소판 약물 반응검사 기반 항혈소판제 치료를 조정하는 전략과 표준 항혈소판제 치료전략이었으며 Jiang 등(2016)은 유전자검사에 기반하여 항혈소판제 치료를 조정하는 전략도 함께 비교하였다.

표 3.19 경제성 선택문헌 특징

연번	저자 (연도)	국가	분석관점	분석모형	대상자	분석기간 및 주기	분석대안 및 비교대안	결과 지표
1	Coleman (2013)	미국	미국 지불자 또는 Medicare 관점	hybrid decision tree Markov	65세 ACS 환자	·기간: 5년 ·주기: 1년	PRA 기반 DAPT 조정 · PRA-driven prasugrel · PRA-driven ticagrelor Universal DAPT · universal clopidogrel · universal prasugrel · universal ticagrelor	ICER (Δcosts/ΔQALYs)
2	Jiang (2016)	홍콩	미국 보건의료 제공자 관점	hybrid decision tree Markov	60세 ACS 환자	·기간: 30년 ·주기: 1년	PRA 기반 DAPT 조정 · PRA-driven prasugrel · PRA-driven ticagrelor 유전자검사 기반 DAPT 조정 Universal DAPT · universal clopidogrel · universal prasugrel · universal ticagrelor	ICER (Δcosts/ΔQALYs)
3	Lomakin (2019)	러시아	러시아 보건의료체계 관점	hybrid decision tree Markov	55세 ACS 환자	·기간: 5년 ·주기: 1년	PRA 기반 DAPT 조정 · PRA-driven ticagrelor Universal DAPT · universal clopidogrel · universal ticagrelor	ICER (Δcosts/ΔQALYs)

ACS: acute coronary syndrome; PRA, platelet reactivity assay (VerifyNow); DAPT, dual anti-platelet therapy; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life year

1.2.2. 경제성 평가결과

Coleman 등(2013)은 혈소판활성도를 고려하지 않고 클로피도그렐을 투약하는 기존 치료전략과 비교하였을 때, 혈소판 약물 반응검사 결과를 이용하여 항혈소판제를 티카그렐러 또는 프러수그렐로 조정하는 전략이 더 비싸고 효과도 좋은 것으로 나타났으며 임계값(US \$50,000/Quality-adjusted life year (QALY))을 고려하였을 때 비용-효과적인 것으로 나타났다. Jiang 등(2016)은 혈소판 약물 반응검사 기반 항혈소판제 조절 전략이 유전자검사 기반 항혈소판제 조절 전략보다 비용도 높고 효과도 낮았지만 기존의 치료전략보다는 싸고 효과가 좋은 우월한 대안으로 나타났다. Lomakin 등(2019)의 연구에서 클로피도크렐 표준치료 대비 혈소판 약물 반응검사를 이용한 중재법이 비용은 높았지만 효과도 높았으며 임계값(US \$15,500/QALY)을 고려하였을 때 ICER는 \$14,460/QALY로 비용-효과적이었다. 하지만 티카그렐러 표준치료와 비교하였을 때에는 중재법이 비용도 적고 효과도 낮았다. 3편 모두 표준치료전략보다 혈소판 약물 반응검사 기반 치료전략이 비용-효과적인 것으로 보고하였다.

표 3.20 경제성 문헌 결과 요약

연번	저자 (연도)	중재 및 비교대안	비용 (US\$)	효과 (QALYs)	ICER (ΔCost/ΔQALY)	임계값	결론
1	Coleman (2013)	Universal clopidogrel	30,214	3.487	-	US \$50,000 / QALY	혈소판 약물 반응검사 기반 항혈소판제 치료 결정 전략은 ACS 관련 보건의료비용을 감소시켜 표준치료(universal)보다 비용-효과적이었음
		Universal ticagrelor	32,865	3.530	61,651		
		Universal prasugrel	32,428	3.510	96,261		
		PRA-driven ticagrelor	30,615	3.497	40,100		
		PRA-driven prasugrel	30,558	3.494	49,143		
2	Jiang (2016)	PG-guided therapy	75,208	7.6249	-	US \$50,000 / QALY	PCI를 수행하는 ACS 환자에서 개별화 항혈소판제 치료가 표준치료 대비 비용-효과적이었음
		PRA-guided therapy	76,089	7.5841	Dominated		
		Universal clopidogrel	76,510	7.5583	Dominated		
		Universal ticagrelor or prasugrel	77,886	7.5898	Dominated		
3	Lomakin (2019)	Universal clopidogrel	860	3.4525	-	US \$15,500 / QALY*	ACS 환자에서 PRA 기반 항혈소판제 치료 전략은 표준 치료 전략 보다 치료 비용을 절감하여 비용-효과적이었음
		Universal ticagrelor	1,840	3.5099	16,990		
		PRA-driven ticagrelor	1,250	3.4830	14,460		

ACS, acute coronaru syndrome; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PG, pharmacogeneric; PRA, platelet reactivity assay (VerifyNow); QALY, quality-adjusted life year

*러시아 1 GDP per capita

경제성 평가 모형에서 혈소판 약물 반응검사의 효과가 반영되었는데 이때 본 평가의 '1.2. 효과성' 최종 선택된 문헌은 모형에 사용되지 않았다. 대신 ACS 환자에서 HPR 환자의 분율, ACS 환자에서 약제별 치료효과 등을 각각 추출하여 모형에 적용하였다. Jiang 등(2016)은 혈소판 약물 반응검사군에서 Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug Eluting Stents (ADAPT-DES) 연구의 HPR 환자 분율을 추출하였다. 또한 클로피도그렐을 복용하는 전체 환자 대비 정상 혈소판활성도의 환자의 MACE, 주요 출혈의 OR 값은 ADAPT-DES에서 non-fatal stroke의 OR 값은 고혈소판활성도 환자와 정상 혈소판활성도 환자를 비교한 메타분석에서 추출하였다. Coleman 등(2013)과 Loakin 등(2019)은

혈소판 약물 반응검사가 일반적으로 ACS 진단을 받은 날 수행되고 검사결과에 따라 약제가 처방된다는 점을 고려하여 HPR 환자의 분율을 32%로 가정하였고 Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) 연구를 토대로 클로피도그렐을 복용하는 고혈소판활성도 환자에서 비치명적 MI, 주요 출혈, 사망 등의 임상사건 발생 위험률이 위약군의 효능효과와 비슷할 것이라고 가정하고 해당 값을 추출하였다.

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

혈소판 약물 반응검사의 목적은 항혈소판제 복용 환자에서 항혈소판 약물의 활성도를 확인하여 허혈성 사건이나 출혈의 위험이 있는 환자를 확인하고 나아가 고위험 환자에게 항혈소판제를 조정하여 환자의 임상적 결과를 개선하는 데 있다. 혈소판 약물 반응검사 소위원회에서는 고혈소판활성도 환자와 허혈성 사건 발생간 연관성은 이미 다수의 연구를 통해 알려져 있으며 우선순위 심의에서 해당 의료기술과 관련 약제 저항성 기준이나 표준화된 치료방침이 확인되지 않아 이에 대한 효과성을 확인할 필요가 있다는 의견이 있었다. 이에 따라 본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 치료방침에 대한 효과성을 평가하는 것으로 논의하였다. 또한 동 검사는 혈액을 채취하여 수행하는 검사이기 때문에 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단하여 안전성 지표는 평가에 포함하지 않았다.

본 평가에서는 혈소판 약물 반응검사-P2Y12의 효과성 및 경제성을 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하였으며 총 11편의 문헌을 확인하였다.

1.1 효과성

효과성 평가는 총 8편(RCT 5편(연구 4건), NRS 3편)이 포함되었고 혈소판 약물 반응검사를 토대로 항혈소판제를 조정하는 중재군과 혈소판 약물 반응검사 없이 표준치료를 수행하는 비교군 간 허혈성 사건(사망, 심근경색, 뇌졸중 등)과 출혈 등을 비교하였다. RCT 문헌의 비뚤림위험 수준은 대체로 '낮음'이었으나 연구비 출처의 비뚤림위험에서 '높음'이 50.0%이었다. NRS 문헌은 대상군 비교가능성의 비뚤림위험이 '불확실(33.3%)' 하거나 '높음(66.7%)'으로 비뚤림위험이 높았다.

1.1.1. RCT

허혈성 사건에서 사망은 총 2개 연구에서 보고하였다. 모든 원인 사망은 혈소판 약물 반응검사 결과에 기반한 항혈소판제 치료조절군과 표준치료군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(상대위험도(relative risk, RR) 0.99, 95% 신뢰구간(C Confidence Interval, CI) 0.48~2.04, I² = 66%). 12개월 심혈관 사망도 군간 유의한 차이가 없었다(1개 연구, 위험비(hazard ratio, HR) 1.11, 95% CI 0.49~2.50). 심근경색(2개 연구), 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(1개 연구) 발생 모두 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정군과 표준치료군간 차이가 없었다($p > 0.1$). 스텐트 혈전증(2개 연구, RR 1.23, 95% CI 0.6~2.49, I² = 0%) 및 긴급 재관류(1개 연구, HR 1.06, 95% CI 0.73~1.55)도 군간 유의한 차이가 없었다. 또한 사망, 심근경색,

뇌졸중 등 주요 사건발생(hard endpoint)을 포함한 복합결과발생(1개 연구)이나 그 외 사망, 심근경색, 스텐트 혈전증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작, 재관류, 출혈 등으로 구성된 여러 가지 복합지표(3개 연구) 모두 군간 차이가 없었다.

출혈은 2건의 연구에서 STEEPLE 정의를 토대로 주요 출혈, 경미한 출혈, 주요 또는 경미한 출혈을 보고하였고 메타분석을 수행한 결과, 주요 출혈 발생위험은 0.82(95% CI 0.58~1.14, I2 = 0%), 경미한 출혈 발생위험 0.87(95% CI 0.66~1.14, I2 = 39%), 주요 또는 경미한 출혈 발생위험 0.85(95% CI 0.69~1.05, I2 = 28%)로 모두 군간 유의한 차이가 없었다. 다른 정의의 출혈은 정량적으로 합성할 수는 없었으나 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정과 표준치료 간의 출혈 발생에 있어 유의한 차이는 없었다.

1.1.2. NRS

6개월 시점의 모든 사망(1편)은 혈소판 약물 반응검사 기반 치료조정군 0%(0/40), 표준치료군 3.3%(3/90)으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.552$). 12개월 심혈관계 사망 발생위험비는 두 군간 차이가 없었다(HR 0.91(95% CI 0.29~2.9)).

출혈은 3편에서 모두 보고하였지만 사용한 지표 정의가 달라 정량적 합성은 불가능하였다. Wong 등(2015)의 연구에서는 6개월의 출혈 발생률이 15%(6/40), 비교군은 17.8%(16/90)으로 통계적으로 차이가 없었고($p = 0.455$) Neyens 등(2020)도 중재군과 비교군의 출혈 발생률이 각각 3.1%(5/159), 4.5%(5/110)로 차이가 없었다($p = 0.55$). Mshelbwala 등(2020)에서 보고한 12개월 출혈 발생위험(HR)은 1.28(95% CI 0.49~3.3)으로 유의하지 않았다.

1.2 경제성

혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 중재법과 표준치료를 비교하는 비용-효과성 문헌은 총 3편이 확인되었다. 3편 모두 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)을 수행하는 급성 관상동맥 증후군 환자를 대상으로 각 치료전략의 질보정수명과 비용을 비교하여 점증적 비용-효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)를 보고하였다. Coleman 등(2013)은 미국 지불자 또는 Medicare 관점, Jiang 등(2016)은 미국 보건의료 제공자 관점, Lomakin 등(2019)는 러시아 보건의료체계 관점으로 평가하였으며 중재 및 비교군에 포함된 항혈소판제에는 클로피도그렐, 프라수도그렐, 티카그렐러가 있었다. 3편 모두 혈소판활성도를 고려하지 않는 기존의 항혈소판제 치료전략보다 혈소판 약물 반응검사 기반 항혈소판제 조절 전략이 비용-효과적인 것으로 보고하였다.

2. 고찰

본 평가의 목적은 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 중재가 효과적인지 확인하고자 함에 있다. RCT 문헌을 검토한 결과, 고혈소판활성도 환자에서 항혈소판제를 증량 또는 더 강력한 항혈소판제로 변경하는 경우(escalation)와 저혈소판활성도 환자에서 항혈소판제를 감량 또는 덜 강력한 항혈소판제로 변경하는 경우(de-escalation)에 대한 연구가 혼재되어 있었다. 또한 최초 투약하는 약제,

변경하는 약제도 연구마다 달라서 연구 간 이질성이 존재할 수 밖에 없었다. 이로 인해 혈소판 약물 반응검사의 효과성을 종합적으로 판단하기에 어려움이 있었다. 또한 환자모집이 종료되기 전에 분석하여 검증력 확보를 위해 필요한 환자수를 채우지 못하였거나(Tomaniak 등, 2017) 표본크기 계산 시 예상했던 사건의 발생률보다 실제 임상시험에서 관찰된 사건 발생률이 낮아(Collect 등, 2012; Joeng 등, 2021) 사후비교분석에서 검증력이 확보되지 않았다고 보고된 문헌이 대부분이었다. 본 평가에 ARCTIC 연구와 같이 중재군과 비교군에 각 1,000명 이상이 포함된 대규모의 연구가 포함되었지만 연구들에서 보여지는 사망, 뇌졸중 등의 발생률을 고려하였을 때 혈소판 약물 반응검사의 효과성을 확인하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 충분한 검정력을 확보하는 높은 근거의 RCT가 더 필요할 것으로 사료되나 현실적으로 쉽지 않을 것이라는 소위원회의 의견이 있었다.

혈소판 약물 반응검사-P2Y12의 우선순위 심의 의견 중 약제 저항성에 대한 본 검사의 기준이 확인되지 않았다는 의견이 있었다. 2019년 전문가 합의문(Sibbing 등, 2019)에 따르면 혈소판 약물 반응검사의 수치가 208 PRU 이상인 경우에는 고혈소판활성도, 85 PRU 미하일 경우에는 저혈소판활성도로 판단할 수 있다고 보고되었고 본 평가의 선택문헌 중 2016년 이후에 출판된 문헌들에서는 모두 해당 수치를 혈소판 활성도 기준으로 참고한 것을 확인할 수 있었다.

본 평가에서 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 항혈소판 치료방침을 결정하는 것에 대한 효과성을 확인하기에는 문헌적 근거가 충분하지 않았지만 혈소판 약물 반응검사는 허혈성 사건이나 출혈의 위험이 있는 환자를 선별해내는 목적으로도 충분히 의의가 있다는 소위원회의 의견이 있었다.

3. 결론

소위원회의 현재 문헌에 근거하여 “혈소판 약물 반응검사-P2Y12”의 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다. 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 ‘혈소판 약물 반응검사-P2Y12’의 효과성을 다음과 같이 제시하였다. 체계적 문헌고찰 결과, 항혈소판제를 복용하는 환자에서 혈소판 약물 반응검사 기반으로 소판 활성도에 따라 항혈소판제를 증량하거나 감량하는 중재군이 혈소판 약물 반응검사 없이 항혈소판제치료를 수행하는 표준치료군과 비교하여 허혈성 사건과 출혈을 개선시키지 못하였다고 평가하였고 효과성을 평가하기에 연구결과들이 제한적이라고 판단하였다. 이에 소위원회는 P2Y12 억제제의 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제의 치료를 조정하는 것이 표준치료보다 우월한 효과를 가진다고 보기에 현재 근거가 충분하지 않다고 평가하였다(근거수준, Low). 또한 소위원회는 선정된 경제성 평가 문헌 3편에서 일관성 있게 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제 치료를 조정하는 중재법이 표준치료보다 비용-효과적인 것을 확인하였다. 하지만 국가마다 의료환경 및 지불제도를 포함한 보건의료체계가 다르기 때문에 국내 상황에 일반화하기에는 제한적이며 국내 근거 확보가 필요하다는 의견이었다.

2023년 제8차 의료기술재평가위원회는(2023.08.11.)에서는 소위원회 검토 결과에 대하여 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘혈소판 약물 반응검사-P2Y12’에 대하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술평가위원회는 현재의 임상적 효과성 근거가 충분하지 않으나 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하여, 국내 임상상황에서 항혈소판제(P2Y12 억제제)를 복용하는 환자에서 항혈소판제 치료방침을

조정하기 위해 ‘혈소판 약물 반응검사-P2Y12’ 사용을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다(권고등급: 조건부 권고함).



1. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
2. 김효수, 구분권, 박경우, 강현재, 김종진, 김현창, 윤정환, 전두수, 정명호. 급성 관동맥 증후군에서 항혈소판제 투여요법의 권고안. 허혈성 심질환 임상연구센터. 2012
3. 김효수, 구분권, 박경우, 강현재, 김종진, 김현창, 윤정환, 전두수, 정명호. 급성관동맥증후군 표준진료 권고안. 허혈성 심질환 임상연구센터. 2013
4. 대한심장학회 혈관연구회. 혈관학 교과서. 대한의학서적. 2016
5. 대한혈액학회. 혈액학 3판. 범문에듀케이션. 2018
6. 식품의약품안전평가원 의료기기심사부 체외진단기기과. 출혈시간 및 항혈소판제제 저항성 복합검사기기 안전성·성능 및 임상시험계획서 평가 가이드라인. 2016
7. 정영훈. 관상동맥질환에서 항혈소판제 치료: 과유불급? 대한내과학회 추계학술대회. 2015
8. 정영훈. 클로피도그렐 저항성. 대한내과학회지 2013;85(1):1-9Ajadi E, Kabir S, Cook A, Grupke S, Alhajeri A, Fraser JF. Predictive value of platelet reactivity unit (PRU) value for thrombotic and hemorrhagic events during flow diversion procedures: a meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2019 Nov;11(11):1123-1128
9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017. Epub 2014 Sep 23. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 23;64(24):2713-4.
10. Coleman CI, Limone BL. Cost-effectiveness of universal and platelet reactivity assay-driven antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2013 Aug 1;112(3):355-62.
11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021 Jun;74(6):544.
12. Grove EL, Storey RF, Würtz M. Platelet function testing in atherothrombotic disease. Curr Pharm Des. 2012;18(33):5379-91.
13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928.
14. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the

- Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):321-41.
15. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, Jang BH, Son HJ. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol*. 2013 Apr;66(4):408-14.
 16. National Health Service (NHS) [Homepage on the Internet]. Coronary heart disease. NHS UK. <https://www.nhs.uk/conditions/coronary-heart-disease/> [updated 2020 Mar 10; cited 2023 Nov 10]
 17. National Health Service (NHS)[Homepage on the Internet]. . Cardiovascular disease. NHS UK. <https://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/> [updated 2020 Apr 10; cited 2023 Nov 10]
 18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *European Heart Journal* 2019;40:87-165.
 19. Peng W, Zhang Y, Lin B, Lin Y. Clinical outcomes of individualized antiplatelet therapy based on platelet function test in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022 Dec 21.
 20. Polzin A, Helten C, Dannenberg L, Mourikis P, Naguib D, Achilles A, Knoop B, Zako S, Rehder S, Görlinger K, Levkau B, Zeus T, Kelm M, Hohlfeld T, Hoffmann T. Platelet Reactivity in Patients on Aspirin and Clopidogrel Therapy Measured by a New Bedside Whole-Blood Assay. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019 Jan;73(1):40-47.
 21. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L, Collet JP, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong YH, Mehran R, Moliterno DJ, Neumann FJ, Pereira NL, Price MJ, Sabatine MS, So DYF, Stone GW, Storey RF, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo DJ. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Aug 26;12(16):1521-1537. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.034. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31202949.
 22. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):34-78.
 23. Wisman PP, Roest M, Asselbergs FW, de Groot PG, Moll FL, van der Graaf Y, de Borst GJ. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014 May;12(5):736-47.
 24. Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Matsubara Y, Moriki T, Murata M. Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2013;24(5):352-61.
 25. Zhou K, Yu S, Li J, Tan Y, Xing S, Chen Y, Ouyang F, Zeng J, Zhang J. High on-treatment platelet reactivity is associated with poor outcomes after ischemic stroke: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2022 Sep;146(3):205-224.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 혈소판 약물 방응검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2022년 제11차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 11월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제8차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 7월 28일 ~ 2023년 8월 2일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 8월 11일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

혈소판 약물 반응검사의 소위원회는 총 5인(순환기내과 2인, 신경과 1인, 진단검사학과 1인, 근거기반의학 1인)으로 의료기술재평가 자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 21일(화)
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 5월 16일(화)
- 회의내용: 선택문헌 검토 및 자료추출 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 4일(화)
- 회의내용: 분석결과 검토 및 결론 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 25일(화)
- 회의내용: 결론 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to 현재까지

(검색일: 2023.02.27.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	aspirin.mp. or exp Aspirin/	71026
	2	clopidogrel.mp. or exp Clopidogrel/	16340
	3	ticlopidine.mp. or exp Ticlopidine/	12988
	4	ticagrelor.mp. or exp Ticagrelor/	3931
	5	prasugrel.mp. or exp Prasugrel Hydrochloride/	2951
	6	cangrelor.mp.	683
	7	P2Y12.mp.	5181
	8	or /1-7	85139
중재	9	exp Platelet Function Tests/ or platelet function test*.mp.	32955
	10	VerifyNow.mp.	990
	11	9 and 10	493
대상자 & 중재	12	8 and 11	474

3.1.2 Ovid-Embase

검색기간: 1974년~2023년 2월 10일

(검색일: 2023.02.27.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	aspirin.mp. or exp acetylsalicylic acid/	253152
	2	clopidogrel.mp. or exp clopidogrel/	74896
	3	ticlopidine.mp. or exp ticlopidine/	15310
	4	ticagrelor.mp. or exp ticagrelor/	14312
	5	prasugrel.mp. or exp prasugrel/	11461
	6	cangrelor.mp. or exp cangrelor/	1993
	7	P2Y12.mp.	11484
	8	or /1-7	280916
중재	9	exp blood clotting parameters/ or Platelet Function Test*.mp.	116463
	10	VerifyNow.mp.	2421
	11	9 and 10	676
대상자 & 중재	12	8 and 11	645

3.1.3 CENTRAL

검색기간: ~ Jan 2023

(검색일: 2023.02.27.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	aspirin.mp. or exp Aspirin/	15308
	2	clopidogrel.mp. or exp Clopidogrel/	6024
	3	ticlopidine.mp. or exp Ticlopidine/	3179
	4	ticagrelor.mp. or exp Ticagrelor/	2186
	5	prasugrel.mp. or exp Prasugrel Hydrochloride/	1261
	6	cangrelor.mp.	170
	7	P2Y12.mp.	1538
	8	or /1-7	19415
중재	9	exp Platelet Function Tests/ or platelet function test*.mp.	2341
	10	VerifyNow.mp.	578
	11	9 and 10	146
대상자 & 중재	12	8 and 11	145

3.2 국내데이터 베이스(연도제한: 2009~2023)

(검색일: 2023. 02. .)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	verifynow	39	advanced search
	소계		39	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	verifynow	40	검색필드의 전체 이용
	소계		40	
한국학술정보(KISS)	1	verifynow	39	상세검색이용
	소계		39	
한국교육학술정보원(RISS)	1	verifynow	5	상세검색 이용, 국내학술지
	소계		5	
한국과학기술정보연구원(SienceON)	1	verifynow	61	국내검색
	소계		61	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

4.1.1 Risk of Bias

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.1.2 RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)	1저자(출판연도)																									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가* 연구설계: 연구기관: 예) 센터(병원) 연구대상자 모집기간: 연구대상: <ul style="list-style-type: none"> - 질환명 (수술부위 등) 																									
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 선택기준 배제기준 환자수 : 총 명 평균연령: 세 (Range:) 임상적 특징 수술명 																									
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 의료기기(장비명) 혈소판 약물 반응검사 사용 전략(항혈소판제 증량/감량 등) 수술명 																									
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> 항혈소판제 치료 전략 																									
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 탈락률 결과변수(정의 포함) 																									
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> 통계방법 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - 이분형 결과변수(사망, 심근경색, 뇌졸중 및 TIA, 긴급 재관류 및 스텐트 혈전증, 출혈 등) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군 n/N</th> <th>비교군 n/N</th> <th>군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value																		
결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value																							
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> - 연속형 결과변수(PRU 수치 등) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th colspan="2">치료군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군간 P-value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M±SD</th> <th>n</th> <th>M±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	치료군		비교군		군간 P-value	n	M±SD	n	M±SD												
결과변수	치료군		비교군			군간 P-value																				
	n	M±SD	n	M±SD																						
결론																										
funding																										
비고																										

* 제 1저자 기준

5. 최종 선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Collet JP	Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting	N Engl J Med. 2012 Nov 29;367(22):2100-9
2	Montalescot G	High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: A landmark analysis of the ARCTIC study	Circulation. 2014 May 27;129(21):2136-43
3	Cayla G	Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial	Lancet. 2016 Oct 22; 388(10055):2015-2022
4	Tomaniak M	Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention?	Pol Arch Intern Med. 2017 Nov 30;127(11): 730-740
5	Jeong YH	Pharmacodynamic Profile and Prevalence of Bleeding Episode in East Asian Patients with Acute Coronary Syndromes Treated with Prasugrel Standard-Dose versus De-escalation Strategy: A Randomized A-MATCH Trial	Thromb Haemost. 2021 Oct;121(10):1376-1386
6	Wong P	Accumetrics-based clopidogrel dosing in endovascular neurosurgery	Neurol Res. 2015 Nov; 37(11):998-1005
7	Mshelbwala FS	Impact of Routine Platelet Reactivity Testing with VerifyNow Assay on Antiplatelet Choice After Percutaneous Coronary Intervention	Clin Pharmacol. 2020 Apr 16;12:35-41.
8	Neyens R	Platelet Function Testing with a VerifyNow-Directed Personalized Antiplatelet Strategy and Associated Rates of Thromboembolic Complications After Pipeline Embolization for Complex Cerebral Aneurysms	World Neurosurg. 2020 Jun;138:e674-e682
9	Coleman CI	Cost-effectiveness of universal and platelet reactivity assay-driven antiplatelet therapy in acute coronary syndrome	Am J Cardiol. 2013 Aug 1;112(3):355-62
10	Jiang M	Cost-effectiveness analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome	Pharmacogenomics. 2016 May;17(7):701-13
11	Lomakin N	Cost-effectiveness of Platelet Function-Guided Strategy with Clopidogrel or Ticagrelor	Eur Cardiol. 2019 Dec 18;14(3):175-178

발행일 2023. 12. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 979-11-93112-75-5