



의료기술재평가보고서 2023

혈소판기능검사-혈소판응집능검사 [일반면역검사(간이검사)] -혈소판약물반응검사_아스피린

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	i

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	7
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 15

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	18
2. 권고등급 결정	18

III. 평가결과 20

1. 문헌선정 결과	20
1.1. 문헌선정 개요	20

IV. 결과요약 및 결론 21

1. 평가결과 요약	21
2. 고찰	21
3. 결론	21

V. 참고문헌 23

VI. 부록	25
1. 의료기술재평가위원회	25
2. 소위원회	26
3. 문헌검색현황	27
4. 비몰림위험 평가 및 자료추출 양식	31
5. 최종 선택문헌	34

표 1.1 자동혈소판응집측정장치	4
표 1.2 자동혈소판응집측정장치 및 혈액응고검사시약	5
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	6
표 1.6 건강보험심사평가원 고시항목 상세	6
표 1.7 국외 보험 및 행위등재현황	7
표 1.8 심혈관질환 및 뇌혈관질환 질병부담	8
표 1.9 현존하는 의료기술 목록	8
표 1.10 현존하는 의료기술의 이용현황	8
표 1.11 혈소판 기능 검사 개요	9
표 1.12 혈소판 기능 검사의 장·단점	9
표 1.13 평가기술 및 비교 의료기술의 고시 및 비용 정보	10
표 1.14 전문가 합의에 따른 혈소판 기능 검사 한계치	12
표 1.15 혈소판 약물 반응검사 관련 선행 체계적 문헌고찰	14
표 2.1 PICO-SD 세부 내용	16
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	17
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	18
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	18
표 2.5 권고등급 체계	20

그림 차례

그림 1.1 혈소판 약물 반응검사의 원리	2
그림 1.2 혈소판활성도에 따른 임상경과	3
그림 3.1 문헌선정 흐름도	21

요약문 (국문)

평가 배경

‘혈소판 약물 반응검사 - 아스피린’은 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 선정하였다.

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

평가 방법

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 고혈소판 활성도 환자와 허혈성 사건 발생간 연관성은 이미 다수의 연구를 통해 알려져 있으며 우선순위 심의에서 해당 의료기술과 관련한 약제 저항성 기준이나 표준화된 치료방침이 확인되지 않아 이에 대한 효과성을 확인할 필요가 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 “아스피린을 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 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우 평가자간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 최종 선택문헌에 대해 문헌의 비뚤림위험 평가, 자료추출, 분석, 근거수준을 평가하고자 하였으나 선택문헌이 없었고, 소위원회의 의견을 바탕으로 결론을 도출하였다. 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가 결과

아스피린의 혈소판 약물 반응검사를 토대로 항혈소판제 치료를 조정하는 중재에 대한 효과성 및 경제성을 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하였으나 최종 선택문헌은 없었다.

결론 및 제언

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 ‘혈소판 약물 반응검사-아스피린’의 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다. 항혈소판제(아스피린)을 투약하는 환자에서 아스피린의 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제의 치료를 조정하는 중재에 대한 문헌이 확인되지 않아 소위원회에서는 해당 검사를 이용한 중재법이 표준치료와 비교하여 효과적인지 판단할 수 없다고 평가하였다.

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

의료기술재평가위원회는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 항혈소판제(아스피린)을 복용하는 환자에서 항혈소판제 치료방침을 조정의 효과를 확인할 수 있는 문헌이 없어 ‘혈소판 약물 반응검사 - 아스피린’ 사용을 ‘불충분’으로 심의하였다 (권고등급: 불충분).

주요어

혈소판 약물 반응검사, 아스피린, 항혈소판제 치료

Platelet Drug Response Assay, aspirin, anti-platelet therapy

알기 쉬운 의료기술재평가

항혈소판제(아스피린) 복용 환자에서 혈소판 약물 반응검사는 효과적인가요?

질한 및 의료기술

관상동맥질환 또는 뇌질환에서 항혈소판제를 복용할 때, 환자마다 항혈소판제에 대한 반응성(혈소판 활성화도)이 다를 수 있다. 혈소판 활성화도가 높은 경우에는 사망, 심근경색 등과 같은 허혈성 사건이, 혈소판 활성화도가 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-아스피린’은 아스피린에 대한 혈소판 활성화도를 예측하는 간이검사로 선별급여(본인부담율 50%)로 사용하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

혈소판 약물 반응검사-아스피린은 혈액을 채취하여 수행하는 검사이기 때문에 안전하며 아스피린에 대한 혈소판 약물 반응검사 결과를 통해 확인된 고위험 환자에서 항혈소판제(아스피린)의 용량이나 종류를 변경하는 것과 혈소판 약물 반응검사를 받지 않은 군과 비교한 문헌은 없었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 항혈소판제(아스피린)을 복용하는 환자에서 항혈소판제 치료방침을 조정의 효과를 확인할 수 있는 문헌이 없어 ‘혈소판 약물 반응검사-아스피린’ 사용을 ‘불충분’으로 심의하였다.

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).

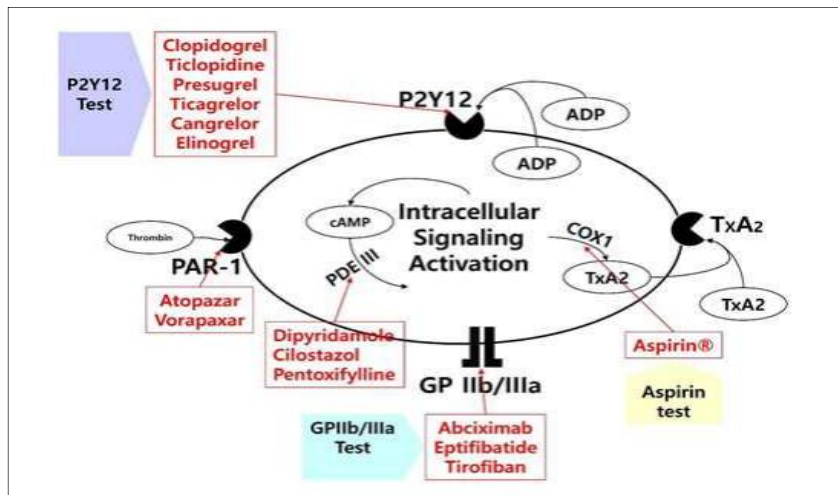


그림 1.1 혈소판 약물 반응검사의 원리

(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).

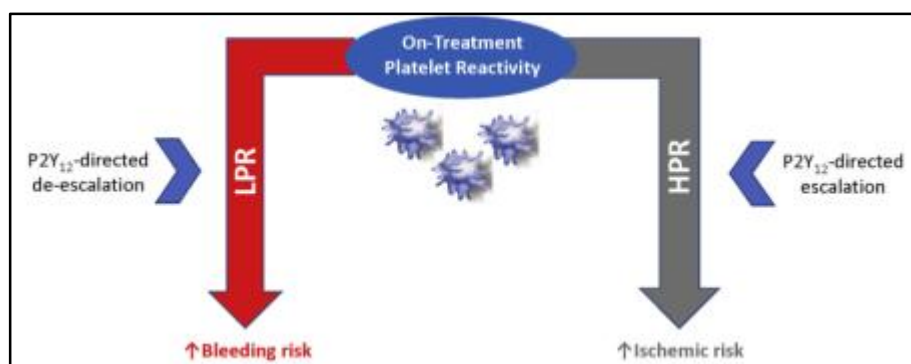


그림 1.2 혈소판활성도에 따른 임상경과

(출처: Sibbing et al., 2019)

1.1.3 적응증 및 검사방법

혈소판 약물 반응검사-아스피린은 아스피린을 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 아스피린 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 라이키돈산(아스피린 검사)이 첨가되어 있는 카트리지에 전혈을 넣어 응집을 유도한다. 이때 활성화된 혈소판에 의해 응집이 생기면서 증가하는 투과도를 측정하게 되며 ARU(Aspirin 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 P2Y12 Reaction Units (PRU) 이상인 경우에는 고혈소판 활성화도, 85 PRU 미하일 경우에는 저혈소판 활성화도로 판단할 수 있다고 보고하였다(Sibbing 등, 2019). 하지만 아스피린 검사에 대한 기준은 확인할 수 없었다.

1.1.4 현황

혈소판 약물 반응검사는 ‘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 확인하였다.

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)탐엔지니어링	제조업
4	혈소판 기능 검사기 V2.0	체외제신16-1361호	(주)탐엔지니어링	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

	자동혈소응집측정장치	혈액응고검사시약
VerifyNow System RoHS		 - 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 아스피린과 P2Y12 검사 모두 꾸준히 사용량이 증가하고 있으며 아스피린 혈소판 약물 반응검사는 2019년 약 2만 건에서 2022년 약 11만 건으로 증가하였고 진료 금액도 약 14억 원에서 60억 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: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

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. 아스피린 혈소판 약물 반응검사의 상대가치점수는 586.08점으로 병원 기준 단가는 약 47,000원이었다.

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% (2019.07.01. 시행)	586.08점	53,980원(의) 46,710원(병)
	누132가(2) (나)2)	D1327	혈소판 약물 반응검사 2) P2Y12			

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	급여여부	선별급여(50%)
관련근거	보건복지부 고시 제2019-71호(2019.4.8.)			적용일자	2019.7.1.
행위명(한글)	혈소판기능검사 마. 혈소판 약물 반응검사[간이검사] (1) 아스피린				
행위명(영문)	Platelet Drug Response Assay (Aspirin)				
정의 및 적용증	아스피린을 투여하는 환자의 약제 반응성 여부를 예측하기 위한 검사로, 임상경과 예측 및 개선을 위해 실시				
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 아스피린 저항성 검사 카트리지를 시스템 본체에 삽입 ④ 삽입된 카트리지에 샘플 튜브를 꽂음 ⑤ 본체 검사가 5분정도 진행되며 결과가 ARU(아스피린)값으로 표시됨				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

1.1.1 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	진료보수점수표	D006 출혈응고검사 8 혈소판 응집능

출처: 미국 CPT 2020 Professional edition, 일본 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Ikenkyoku/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 유병률은 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(120~125)					
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(160~169)					
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

출처: 보건 의료빅데이터개방시스템

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) 14,510원(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
진료 금액(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 이후 현재까지 혈소판기능을 평가하는 표준검사법으로 여겨지고 있다. 혈소판풍부혈장에 ADP, 콜라겐, 에피네프린, 리스토세틴 등의 작용제를 각각 첨가한 후 혈소판의 응집정도에 따른 투과도를 측정한다. 혈소판풍부혈장의 투과도를 0%, 혈소판결핍혈장의 투과도를 100% 기준으로 하고 혈소판 응집에 의한 투과도의 변화 신호를 응집곡선으로 나타내며 최대응집정도, 응집 지연시간 등을 측정한다(대한혈액학회, 2018). 그러나 노동 집약적이고 비용과 시간이 많이 소요되며 조작자(operator)와 해석자(interpreter) 의존성을 보이는 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(대한혈액

학회 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 혈소판 기능 검사 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 Quéllec 등(2016)

표 1.12 혈소판 기능 검사의 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 혈소판 기능 검사의 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	혈소판 응집능검사 [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 부전이 의심되는 환자, 항혈소판제제 사용 후 약물효과 추적 2) 실시목적: 혈소판 기능장애의 선별검사, 선천성 또는 후천성 혈소판 기능 장애의 검출과 진단, 혈소판 기능에 영향을 미치는 약물의 반응측정 3) 사용법 - 교류저항혈소판응집검사 - 유속을 이용한 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
진료비용 원가	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, 임상치의 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

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

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 보고하였다. 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 (ACC/AHA) Clopidogrel Clinical Alert에서는 이러한 유전형 검사 및 혈소판기능 검사에 대한 가이드라인을 제시하였다(Homes 등, 2010). ACCP/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 ACCP/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 프라스그렐(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 ACCP/AHA 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)과 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 혈소판기능검사를 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

석에서 도출된 근거

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

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 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

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.

검사법	HPR 기준	LPR 기준
VerifyNow P2Y12 (혈소판 약물 반응검사)	208 PRU	85 PRU
Multipate 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

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 활성도 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 클로피도그렐 HPR	NR	혈소판 기능 검사 ·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	혈소판 기능 검사에 따른 맞춤형 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 혈소판 활성화도 검사 기반(platelet reactivity-driven, PRA-driven) 항혈소판치료와 universal 항혈소판치료의 비용-효과성을 평가하였다. 혈소판 활성화도는 혈소판 약물 반응검사(VerifyNow P2Y12)를 이용하였다.

5년의 비용-효과성을 비교한 결과, PRA-driven ticagrelor와 PRA-driven prasugrel 전략은 universal clopidogrel 대비 점증적 비용-효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 각각 \$40,100/Quality-adjusted life year (QALY), \$49,143/QALY로 비용-효과적이었다. 그러나 universal ticagrelor 및 universal prasugrel은 ICER 각각 \$61,651/QALYs, \$96,261/QALYs으로 비용-효과적이지 않았다. 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-아스피린의 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-아스피린의 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.

- 아스피린 복용 환자에서 혈소판 약물 반응검사-아스피린은 임상적으로 효과적인가?

표 2.1 PICO-SD 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	아스피린을 복용 중인 환자
Intervention (중재법)	혈소판 약물 반응 검사 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-SD 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

국내 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.medric.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

문헌선택은 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)
•혈소판 약물 반응검사를 토대로 항혈소판제 치료법을 조정한 연구 •적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 •비교연구	•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

선택문헌이 있는 경우, RCT는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)로, 비무작위 연구(Nonrandomized studies, NRS)는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (ROBANS Ver. 2)를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다(Higgins 등, 2011; 김수영 등, 2013). RoB 및 ROBANS의 구체적인 평가항목은 〈부록 4〉와 같다.

1.6 자료추출

선택문헌이 있을 경우, 사전에 정해진 자료추출 서식을 이용하여 두 명의 평가자가 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 합의 하였다.

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

1.7 자료합성

선택문헌이 있을 경우, 자료분석을 수행하였으며 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 하고, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

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 조건하 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. 원문 검토를 통해 총 8편의 문헌이 선택되었고 수기검색을 통해 3편이 더 추가되어 최종 선택된 문헌은 11편이었다. 그러나 최종 선택문헌 중 아스피린 혈소판 약물 반응검사에 대한 문헌은 없었다.

최종문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 기술하였으며 최종 선택문헌 목록(0편)과 배제 문헌은 각각 [부록 5]과 [별첨 2]에 기술하였다.

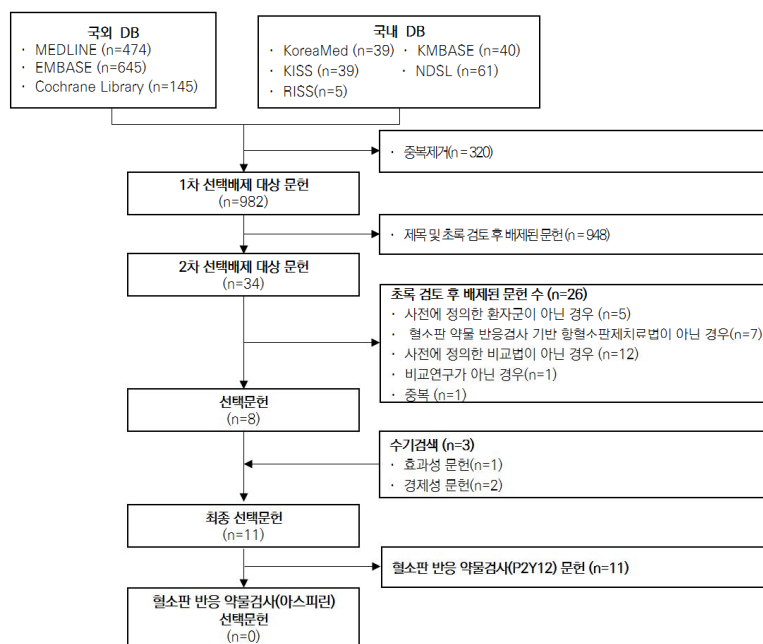


그림 3.1 문헌선정 흐름도

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 성과를 개선하는 데 있다. 혈소판 약물 반응검사 소위원회에서는 고혈소판 활성도 환자와 허혈성 사건 발생 간의 연관성은 이미 다수의 연구 및 체계적 문헌고찰을 통해 알려져 있으나 해당 의료기술과 관련한 약제 저항성 기준이나 표준화된 치료방침이 확인되지 않아 이에 대한 효과성을 확인할 필요가 있다는 우선순위 심의 의견에 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-아스피린’의 효과성 및 경제성을 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하였으나 최종 선택문헌은 없었다.

2. 고찰

이에 소위원회는 아스피린의 혈소판 약물 반응검사 결과를 토대로 항혈소판 치료방침을 결정하는 것에 대한 효과성을 확인하기에는 문헌적 근거가 없었지만 혈소판 약물 반응검사는 허혈성 사건이나 출혈의 위험이 있는 환자를 선별해내는 목적으로도 충분히 의의가 있다는 소위원회의 의견이 있었다.

3. 결론

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 ‘혈소판 약물 반응검사-아스피린’의 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다. 항혈소판제(아스피린)를 투약하는 환자에서 아스피린의 혈소판 약물 반응검사를 기반으로 항혈소판제의 치료를 조정하는 중재에 대한 문헌이 확인되지 않아 소위원회에서는 해당 검사를 이용한 중재법이 표준치료와 비교하여 효과적인지 판단할 수 없다고 평가하였다.

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

의료기술재평가위원회는 임상적 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내

임상상황에서 항혈소판제(아스피린)을 복용하는 환자에서 항혈소판제 치료방침을 조정의 효과를 확인할 수 있는 문헌이 없어 ‘혈소판 약물 반응검사-아스피린’ 사용을 ‘불충분’으로 심의하였다(권고등급: 불충분).



1. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
2. 김효수, 구본권, 박경우, 강현재, 김종진, 김현창, 윤정환, 전두수, 정명호. 급성 관동맥 증후군에서 항혈소판제 투여요법의 권고안. 허혈성 심질환 임상연구센터. 2012
3. 김효수, 구본권, 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 반응검사의 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 국내 데이터 베이스(연도제한: 2009~2023)

(검색일: 2023.02.27.)

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)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

4.1.2 RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
대상군 선정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
교란변수	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
노출 측정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
평가자의 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
결과 평가	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
불완전한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
선택적 결과 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)																											
1저자(출판연도)																											
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계: - 연구기관: 예) 센터(병원) - 연구대상자 모집기간: - 연구대상: - 질환명 (수술부위 등)																										
연구대상	- 선택기준 - 배제기준 - 환자수 : 총 명 - 평균연령: 세 (Range:) - 임상적 특징 - 수술명																										
중재법	- 의료기기(장비명) - 혈소판 약물 반응검사 사용 전략(항혈소판제 증량/감량 등) - 수술명																										
비교중재법	항혈소판제 치료 전략																										
추적관찰 및 결과변수	- 추적관찰기간 - 탈락률																										
결과분석방법	- 결과변수(정의 포함) - 통계방법 - 결과변수 - 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	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

최종 선택문헌 없음

발행일 2023. 12. 31.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93112-76-2