

○ 문장형 임상질문

소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에게 아스피린 및 항응고요법이 필요한가?

○ PICO 요소

Population: MIS-C 환자

Intervention: 아스피린 및 항응고요법 (Aspirin and/or anticoagulants)

Comparators: 표준치료

Outcomes:

(핵심적) 사망, 혈전 발생(예방),

(중요한) 퇴원 시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화 등

Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

○ 권고문

4. 소아 다기관 염증증후군 환자에게 혈전 발생의 위험을 줄이기 위하여 저용량 아스피린 요법을 고려할 수 있다(권고등급: 전문가 합의 권고)

○ 아스피린 관련 기본 정보

아스피린은 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)의 한 가지이다. 가와사키병에서 아스피린을 사용하는 이유는, 전신 증상을 경감시키고 고용량에서의 항염증 작용을 통하여 발열과 부종을 완화하고 저용량에서의 항혈소판 작용을 통하여 혈전 생성을 억제하는 효과가 있기 때문이다. 그러므로 가와사키병에서의 아스피린 사용에 준하여 MIS-C 환자에서도 아스피린을 사용한 보고들이 있다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 1일 최초 검색완료(총 332건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월

10일)를 시행하여 총 335건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 297건을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 20편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 핵심질문에 적합한 문헌은 없었고, 간접적인 근거로서 최종적으로 3편의 연구가 선택되었다.

Al-Ghafry 등(2021)의 연구는 단일 기관 환자-대조군 연구로, MIS-C 40명과 MIS-C로 의심은 되었으나 기준에 맞지 않은 26명을 대조군으로 설정하여 비교하였다. MIS-C 환자의 50%가 enoxaparin 혈전예방요법(+aspirin) 받았고 50%가 aspirin 단독요법을 받았다. Whitworth 등(2021) 및 DelBorrello 등 (2021)의 연구는 단일군 연구로, MIS-C로 입원한 환자들 각 138명 및 6명에서 항응고혈전예방요법을 받은 사례가 포함되어 있어 포함하였다.



그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

사망의 경우는 2편(1, 2)에서 사망사례가 없었고, 1편(2)에서 MIS-C 혈전발생한 9명 중에서 1명 사망했고 치료제는 enoxaparin을 사용했다. COVID-19 혹은 MIS-C 환자의 입원 사망률은 2.3%인데 반하여 혈전이 발생하면 28%였다.

혈전발생과 관련해서는 2편에서 (1, 3) 혈전 발생 없었고. Whitworth (2021)의 연구에서는 MIS-C군 138명 중 9명에서 혈전이 발생했다고 보고하였다. 모두 12세 이상, enoxaparin 5명, UFH 3명(1명은 enoxaparin 중복), 2명은 항응고 요법을 받지 않았다.

임상적 회복과 관련해서는 Whitworth 등(2021)의 연구에서 혈전이 발생한 MIS-C 9명 중 6명은 집중치료실(ICU), 3명은 일반병실 입원, 1명 사망(enoxaparin), 1명 MCA뇌경색(입원 당시 뇌경색 상태로 예방적 항응고요법 하지 않음.), 3명 ECMO 받았다고 보고하였다. DelBorrello 등(2021)의 연구에서 항응고요법을 받

은 모든 환자들은 D-dimer, CRP, fibrinogen, platelet count가 정상화되었고 사망, 혈전, 출혈 합병증 없었다.

표 1. GRADE 결과요약표

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard care	Risk difference with Aspirin and/or anticoagulants
Death	184 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (Critical)	2편은 사망 사례 없고, 1편(Whitworth 2021)에서 MIS-C 혈전발생한 1/9명 사망(enoxaparin), COVID-19 혹은 MIS-C 환자의 입원 사망률은 2.3%인데 반하여 혈전이 발생하면 28%였음.		
혈전발생	184 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (Critical)	Al-Ghafry (2021) enoxaparin+aspirin 병용군 및 aspirin 단독군 모두 혈전증상 없었음 DelBorrello (2021) 혈전 발생 없음. Whitworth (2021) MIS-C군 9명에게 혈전 9/138명 발생 (모두 12세 이상, enoxaparin 5명, UFH 3명(1명은 enoxaparin 중복), 2명은 항응고 요법을 받지 않음)		
임상적 회복	46 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	Whitworth 등(2021): 혈전이 발생한 MIS-C 9명 중 6명은 집중치료실(ICU), 3명은 일반병실 입원.1명 사망(enoxaparin), 1명 MCA뇌경색(입원 당시 뇌경색 상태로 예방적 항응고요법 하지 않음). 3명 ECMO 받음. DelBorrello (2021)항응고요법을 받은 모든 환자들은 D-dimer, CRP, fibrinogen, platelet count가 정상화 되었고 사망, 혈전, 출혈 합병증 없었음.		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. low event rate

b. Small sample size

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

핵심적 결과지표인 사망과 혈전발생에서 발생사건의 event가 너무 적어 비정밀성에서 1등급 낮추었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다.

2. 이득과 위해

대상 연구들 중에서 MIS-C에 대하여 아스피린 단독 투여의 이득에 대하여 평가한 연구는 없었고 1편에서 아스피린 단독 혹은 항응고요법의 병용에 대한 언급이 있었다. 지금까지의 제한된 근거로 MIS-C에서 혈전 발생을 감소시키기 위한 아스피린의 이득은 명확하지 않다. 다만 가와사키 병, 일부 자가면역질환에서의 경우와 비교를 하여 MIS-C 역시 혈전발생 전 상태에 있다고 간주한다면 제한된 연구 내에서 아스피린 사용의 위해도 명확하지 않다.

3. 가치와 선호도

아스피린은 MIS-C와 유사한 임상 증상을 보이는 가와사키 병에서 이미 사용되고 있으며 경험이 장기간 축적되어 MIS-C에서도 선호도가 높을 가능성이 있다. 지금까지 MIS-C에서의 아스피린 사용은 가와사키 병에서의 사용 경험이 간접적인 증거로 채택되어 왔으나 아직까지 MIS-C에서의 아스피린 사용에 대한 이득과 위해가 불확실하므로 임상 적용의 가치에 대하여 판단을 내릴 수 없다.

4. 자원(비용 포함)

아스피린은 광범위한 심뇌혈관 질환의 항혈전제로 보험급여 인정을 받아오고 있으며 약제비가 극히 저렴하여 급여 인정여부에 대한 영향을 거의 받지 않는다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

MIS-C 환자에서 D-dimer, 피브리노겐 상승, 혈소판 수치 변화가 흔히 관찰되며 혈전증 발생 위험 증가에 대한 우려가 있다. 초기 MIS-C의 임상적 특성을 보고한 한 연구에서 186명의 MIS-C 환자 중 8명(4.3%)에서 심부정맥 혈전증이 발생하였다.(4) 가와사키병에서 혈소판 활성화, 혈소판 증가증, 관상동맥 이상과 관련

된 혈액학적 변화, 내피 손상 때문에 혈전예방을 위해 아스피린이 흔히 사용된다. 이런 유사성으로 MIS-C에서도 저용량 아스피린 사용이 전문가 의견으로 권고된다.

미국 류마티스 학회에서는 모든 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린을 사용할 것을 권장하고 있다.(5) 아스피린은 혈소판 수가 정상화되고 MIS-C 진단 4주 이후 관상동맥이 정상으로 확인될 때까지 지속한다. 국제 혈전 및 지혈학회의 소아/신생아 소위원회에서는 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린과 함께 혈전증 고위험군에서는 저용량 LMWH를 같이 사용할 것을 권고하고 있다.(6) 북미 소아 말기 심부전 연구 네트워크 그룹(The Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network, ACTION)에서는 출혈의 위험성, 피브리노겐 <math><100\text{mg/dL}</math>, 혈소판 수 <math><100,000/\text{mm}^3</math> 이 아니라면 모든 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린을 최소 한달 간 사용할 것을 권고하고 있다.(7) 또한 경도-중등도의 좌심실 기능부전, 경도-중등도의 관상동맥 확장(Z-score 2.5-10), D-dimer 5-10 ULN, EKG 변화 등이 보이는 경우에는 저용량의 예방적 항응고제 사용을 권고하고 있다.

참고문헌

1. Al-Ghafry M, Vagreacha A, Malik M, Levine C, Uster E, Aygun B, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the prothrombotic state: Coagulation profiles and rotational thromboelastometry in a MIS-C cohort. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1764-70.
2. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021;138(2):190-8.
3. Del Borrello G, Giraud I, Bondone C, Denina M, Garazzino S, Linari C, et al. SARS-CoV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021;19(2):522-30.
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England journal of medicine.* 2020;383(4):334-46.
5. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2021;73(4):e13-e29.
6. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099-105.

7. Bansal N, Azeka E, Neunert C, Kim JS, Murray J, May L, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. *Pediatric Cardiology*. 2021:1-5.