

CQ 4**아스피린 및 예방적 항응고요법 (Aspirin and/or anticoagulants)**○ **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) 임상적 회복, 퇴원 시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화 등

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

○ **권고문**

소아 다기관 염증증후군 환자에게 혈전 발생의 위험을 줄이기 위하여 저용량 아스피린 요법을 고려할 수 있다(권고등급: Expert consensus)

[권고문 개정 관련 정보]

2023.1.	근거 업데이트(2022년 8월 기준), 권고문 변경 없음
2021.12.	소아 다기관 염증증후군 환자에게 아스피린 및 항응고요법에대한 전문가 합의 권고 도출

○ **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. 그 이후 7번의 검색업데이트(11월 10일, 12월 10일, 2022년 1월 12일, 2022년 2월 10일, 2022년 3월 13일, 2022년 7월 13일, 2022년 8월 31일)를 통해 총 80(6건 추가)건이 검색되었다. 이번 권고문에는 2022년 8월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 304건을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 23편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택/배제 기준을 적용하였으며, 임상 질문에 적합한 문헌은 없었고, 간접적인 근거로서 최종적으로 6편의 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 (1). MIS-C 환자의 50%가 enoxaparin 혈전예방요법(+아스피린) 받았고 50%가 아스피린 단독 요법을 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 (2, 3). Thom 등(2022)의 연구는 다기관 후향적 연구로, 아스피린 용량과 용법의 차이가 있으나 연구에 포함된 모든 MIS-C 환자들에게 타 예방적 항응고요법 없이 아스피린 투여가 이루어져 포함하였다 (4). Sochet 등(2022)의 연구는 enoxaparin에 관한 다기관 2상 임상시험으로 연구에 포함된 38명 중 모든 MIS-C 환자 20명에게 아스피린 투여가 이루어져 포함하였다 (5). Sokunbi 등(2022)의 연구는 다기관 후향적 연구로, MIS-C로 진단받은 28명의 환자들 중에서 아스피린 투약이 상대적 금기 이상인 3명을 제외하고 25명(89.3%)이 이루어졌고 코르티코스테로이드와 면역글로불린은 각각 75.0%와 60.7%에서 투여되었고, MIS-C 진단 후 6개월의 추적 결과가 양호한 것에 아스피린의 기여가 있을 것으로 보아 포함하였다 (6).

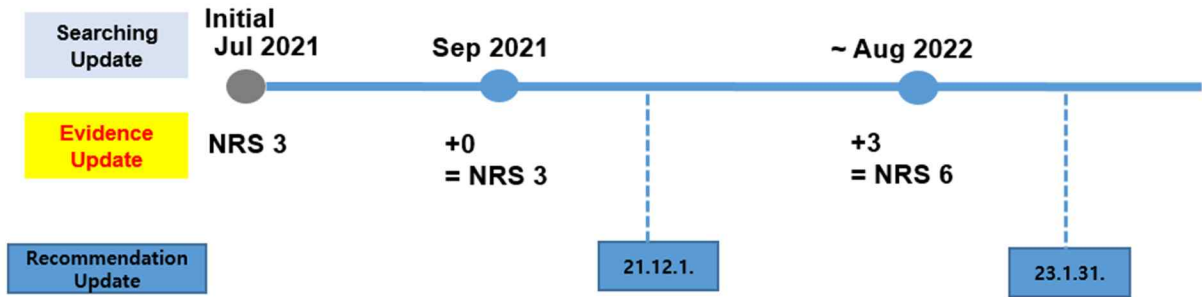


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

사망의 경우는 4편에서 사망 사례가 없었고 (1, 2, 4, 6), 2편에서 사망 사례가 있었는데 Whitworth (2021) 등의 연구에서 MIS-C 혈전 발생한 9명 중에서 1명 사망했고, 치료제는 enoxaparin을 사용했으며 코로나19 혹은 MIS-C 환자의 일반적인 입원 사망률은 2.3%인데 반하여 혈전이 발생한 경우에는 28%로 차이가 있었다 (3). Sochet (2022) 등의 연구에서 발생한 1명의 사망 사례는 연구 중재와 관련이 없는 것으로 문헌에서 밝혔다 (5).

혈전 발생과 관련해서는 4편에서 혈전 발생 없었고 (1, 2, 4, 6), 혈전 발생을 보고한 2편 중에서 Whitworth (2021) 등의 연구에서는 MIS-C군 138명 중 9명에서 혈전이 발생했다고 보고하였다 (3). 혈전이 발생한 대상자의 특성을 살펴보면, 모두 12세 이상, enoxaparin 5명, UFH 3명(1명은 enoxaparin 중복), 2명은 항응고요법을 받지 않은 것으로 나타났다. Sochet (2022) 등의 연구에서 MIS-C가 아닌 COVID-19 군의 2명(5.3%)에서 색전증이 발생하였는데, 이들 모두 중심정맥도관 관련 심부정맥혈전증이었던 것으로 보고하였다 (5).

임상적 회복과 관련해서는 Whitworth 등(2021)의 연구에서 혈전이 발생한 MIS-C 환자 9명 중 6명은 집 중치료실(ICU), 3명은 일반 병실 입원, 1명 사망(enoxaparin), 1명 MCA뇌경색(입원 당시 뇌경색 상태로 예방적 항응고요법 하지 않음), 3명 ECMO 받았다고 보고하였다 (3). DelBorrello 등(2021)의 연구에서 항응고요법을 받은 모든 환자들은 D-dimer, CRP, 피브리노겐, 혈소판 수치가 정상화되었고, 사망, 혈전, 출혈 합병증 없었다 (2). Thom 등(2022)의 연구에서 아스피린은 연구에 포함된 모든 MIS-C 환자에게 투여되었으나, 58%만 고용량 요법(30mg/kg/day)으로 시작하여 이후 저용량으로 전환하였고, 전체 45명 중 87%는 3개월, 나머지는 6주의 저용량 요법(3~5mg/kg/day)을 받아 기간의 차이가 있었을 뿐 아스피린 외 타 항응고요법은

시행되지 않았으며, 사망, 혈전 발생 없었다 (4). Sokunbi 등(2022)의 연구에서 아스피린 고용량 (30~60mg/kg/day)으로 4회 나누어 5~7일 동안 투여 후 6주동안 저용량(3~5mg/kg)으로 유지하였고 사망, 혈전 발생 없었는데 조기 진단과 신속한 항혈소판 치료, 스테로이드, 면역글로블린의 조합이 장기적 예후에 도움이 되었던 것으로 나타났다 (6).

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	295 (6 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (Critical)	- 4편에서는 사망 사례가 없었음. - Whitworth (2021)에서 MIS-C 혈전 발생한 1/9명 사망(enoxaparin), COVID-19 혹은 MIS-C 환자의 일반적인 입원 사망률은 2.3%인데, 혈전이 발생한 경우의 사망률은 28%로 차이가 있음. - Sochet (2022)는 1명에서 사망이 발생하였으나 이는 중재와 관련이 없는 것으로 보인다고 밝힘		
혈전 발생	295 (6 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (Critical)	- 4편에서는 혈전 발생 사례가 없었음. - Whitworth (2021) MIS-C군 9명(6.5%)에서 혈전이 발생함 (모두 12세 이상, enoxaparin 5명, UFH 3명(1명은 enoxaparin 중복), 2명은 항응고요법을 받지 않음) - Sochet (2022)는 COVID-19군 2명에서 색전증이 발생하였으나 중심정맥도관관련 심부정맥혈전증과 관련하여 발생하였다고 보고함		

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
임상적 회복	217 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	<p>-Whitworth (2021)는 혈전이 발생한 MIS-C 9명 중 6명은 집중치료실(ICU), 3명은 일반 병실 입원, 1명 사망(enoxaparin), 1명 MCA뇌경색(입원 당시 뇌경색 상태로 예방적 항응고요법 하지 않음), 3명 ECMO 받음.</p> <p>-DelBorrello (2021)는 항응고요법을 받은 모든 환자들은 D-dimer, CRP, fibrinogen, platelet count가 정상화 되었고 사망, 혈전, 출혈 합병증 없었음.</p> <p>-Thom (2022)는 연구에 포함된 모든 MIS-C 환자에게 아스피린 투여하였고, 58%만 고용량 요법(30mg/kg/day)으로 시작하여 이후 저용량으로 전환하였고, 전체 45명 중 87%는 3개월, 나머지는 6주의 저용량 요법(3-5mg/kg/day)을 받아 기간의 차이가 있었을 뿐 아스피린 외 타 항응고요법은 시행되지 않았으며, 사망, 혈전 발생 없었음</p> <p>-Sokunbi (2022)는 아스피린 고용량으로 4회 나누어 5-7일 동안 투여 후 6주동안 저용량으로 유지하였고 사망, 혈전 발생 없었는데 조기 진단과 신속한 항혈소판 치료, 스테로이드, 면역글로불린의 조합이 장기적 예후에 도움이 됨</p>		

*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 결과 지표인 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 단일 요인으로써 명확하지 않다. 다만 가와사키 병, 일부 자가면역질환에서의 경우와 비교를 하여 MIS-C 역시 혈전 발생 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 (7). 가와사키병에서 혈소판 활성화, 혈소판 증가, 관상동맥 이상과 관련된 혈역학적 변화, 내피 손상 때문에 혈전 예방을 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 (8). 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 저분자용헤파린(low molecular weighted heparin, LMWH)을 같이 사용할 것을 권고하고 있다 (9). 북미 소아 말기 심부전 연구 네트워크 그룹(The Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network, ACTION)에서는 출혈의 위험성, 피브리노겐 <100mg/dL, 혈소판 수 <100,000/mm³ 이 아니라면 모든 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린을 최소 한달 간 사용할 것을 권고하고 있다 (10). 또한 경도-중등도의 좌심실 기능부전, 경도-중등도의 관상동맥 확장(Z-score 2.5-10), D-dimer 수준 상승(5-10 정상 레벨의 최대값(upper limit of normal, ULN)), EKG 변화 등이 보이는 경우에는 저용량의 예방적 항응고제 사용을 권고하고 있다.

참고문헌

1. Al-Ghafry M, Vagreicha 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. 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.
3. 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.
4. Thom K, Kahl B, Wagner T, van Egmond-Frohlich A, Krainz M, Frischer T, et al. SARS-CoV-2 Associated Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome With a High Prevalence of Myocarditis - A Multicenter Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics, Treatment and Outcome. *Frontiers in Pediatrics.* 2022;10:896252.
5. Sochet AA, Morrison JM, Jaffray J, Godiwala N, Wilson HP, Thornburg CD, et al. Enoxaparin Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19: A Phase 2 Trial. *Pediatrics.* 2022;150(1):01.
6. Sokunbi O, Akinbolagbe Y, Akintan P, Oyeleke G, Kusimo O, Owowo U, et al. Clinical presentation and short-term outcomes of multisystemic inflammatory syndrome in children in Lagos, Nigeria during the COVID-19 pandemic: A case series. *EClinicalMedicine.* 2022;49:101475.
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(4):334-46.
8. 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.* 2021;73(4):e13-e29.
9. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(11):3099-105.
10. 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;42(7):1635-9.