

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-16 (2020. 9.)



의료기술재평가보고서 2020

수술 중위험 대상 경피적 대동맥판삽입

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

김운정 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

부담당연구원

김은미 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)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	i
I. 서론	1
1. 평가 배경	1
2. 평가 목적	1
3. 의료기술의 개요 및 현황	2
4. 질병의 특성 및 현존하는 의료기술	9
5. 경피적 대동맥판삼입 관련 선행 연구	12
II. 평가 방법	15
1. 체계적 문헌고찰	15
III. 평가 결과	20
1. 문헌선정 결과	20
1.1 문헌선정 개요	20
2. 임상적 안전성 및 유효성 결과	22
2.1 임상적 안전성 및 유효성 문헌의 비돌림 위험평가 결과	22
2.2 임상적 안전성 및 유효성 문헌의 일반적 특성	23
2.3 임상적 안전성 및 유효성 문헌의 분석 결과	25
2.4 임상적 안전성 및 유효성 근거 수준 평가	44
3. 경제성 관련 지표 관련 결과 및 의견	48
3.1 경제성 관련 지표 관련 선택 특성	48
3.2 경제성 관련 지표 관련 문헌 결과	48
3.3 국내 TAVR/SAVR 관련 대상자 및 비용	49
3.4 TAVR 비용 관련 소위원회 의견	51
IV. 요약 및 결론	52
1. 평가 결과 요약	52
2. 결론	53
V. 참고문헌	55
VI. 부록	57
1. 의료기술재평가위원회	57
2. 소위원회	58
3. 문헌검색전략	59
4. 비돌림 위험평가 및 자료추출 양식	63
5. 수술 중위험군 최종 선택문헌 목록	66

표 차례

표 1.1 TAVR 대표적 판막의 특징	2
표 1.2 경피적 대동맥판삽입과정	3
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.4 경피적 대동맥판삽입 실시조건(보건복지부 고시 제2019-222호, 2019.10.14.) ·	5
표 1.5 경피적 대동맥판삽입 관련 치료재료	6
표 1.6 경피적 대동맥판삽입 국내 이용현황	7
표 1.7 국외의 TAVR 운영현황	8
표 1.8 FDA 승인변경 사항	9
표 1.9 대동맥판협착증 환자 추이	10
표 1.10 수술위험도 산정에 포함되는 변수(Variables Involved in STS Risk Modeling) ·	10
표 1.11 인공판막치환술(대동맥판) 추이(시술코드 O1793)	11
표 1.12 AHA/ACC 가이드라인	12
표 1.13 ESC/EACTS 가이드라인 변경사항 (ESC/EACTS 가이드라인, 2017)	13
표 2.1 핵심질문의 PICOTS-SD	16
표 2.2 국외 데이터베이스	17
표 2.3 국내 데이터베이스	17
표 2.4 선정기준 및 배제기준	17
표 2.5 비뿔림 위험 평가 항목	18
표 3.1 수술 중위험군 연구의 선택기준 및 환자 특성	23
표 3.2 수술 중위험군 연구의 심장팀 역할 및 구성	23
표 3.3 수술 중위험군 연구의 대상자 특성	24
표 3.4 수술 중위험군에서의 KCCQ 점수 변화량 문헌보고 결과	39
표 3.5 수술 중위험 메타분석 결과요약 및 결과지표 중요도	44
표 3.6 수술 중위험군 임상적 안전성 및 유효성 결과의 근거 수준	47
표 3.7 수술 중위험군 경제성 문헌의 특성	48
표 3.8 수술 중위험군 경제성 분석 결과	49
표 3.9 TAVR 레지스트리 환자의 STS 점수 분포 (2018년 5월 기준)	49
표 3.10 비용분석: 연도별 처치별 비용(100분의 100 미만 총액 포함)	50
표 3.11 대동맥판협착증 환자의 1인당 비용(2019년 보고서 결과 인용)	51

그림 차례

그림 1.1 경피적 대동맥판삽입 시술 방법 (출처: 이선희 등, 2012)	3
그림 1.2 증상이 있는 중증의 대동맥판협착증 환자에서(stage D)TAVR과 SAVR 선택 모식도(AHA/ACC, 2017)	12
그림 1.3 중증 대동맥판협착증 환자의 관리(ESC/EACTS 가이드라인, 2017)	13
그림 1.4 수술 중위험군의 질환 및 재입원 등 발생 결과	14
그림 2.1 연속형 자료의 두 그룹이상의 결과 변환하는 방법 (출처: 코크란 핸드북)	19
그림 3.1 수술 중위험군 문헌선정 흐름도	21
그림 3.2 수술 중위험군 비뿔림 위험 그래프	22
그림 3.3 수술 중위험군 비뿔림 위험에 대한 평가 결과 요약	22
그림 3.4 수술 중위험군 전체 사망률	25
그림 3.5 수술 중위험군 심혈관계 관련 사망률	26
그림 3.6 수술 중위험군 전체 신경학적 사건 발생률	27
그림 3.7 수술 중위험군 전체 뇌졸중 발생률	28
그림 3.8 수술 중위험군 심각한 뇌졸중 발생률	29
그림 3.9 수술 중위험군 TIA 발생률	30
그림 3.10 수술 중위험군 주요 혈관 합병증 발생률	31
그림 3.11 수술 중위험군 생명위험 또는 장애 발생 출혈 발생률	32
그림 3.12 수술 중위험군 대동맥 판막주위 역류(Paravalvular Aortic regurgitation) 발생률 ..	33
그림 3.13 수술 중위험군 전체 대동맥판막 역류(Total aortic valve regurgitation) 발생률 ..	33
그림 3.14 수술 중위험군 대동맥판막 관련 재시술율	34
그림 3.15 수술 중위험군 급성 신장손상 발생률	35
그림 3.16 수술 중위험군 급성 심근경색 발생률	36
그림 3.17 수술 중위험군 심방세동 발생률	36
그림 3.18 수술 중위험군 심내막염 발생률	37
그림 3.19 수술 중위험군 영구 인공 심박동기 삽입 발생률	37
그림 3.20 수술 중위험군 대동맥판막 관련 재입원 발생률	38
그림 3.21 수술 중위험군 KCCQ overall summary 변화량	39
그림 3.22 수술 중위험군 SF-36 정신적 점수 변화량	40
그림 3.23 수술 중위험군 SF-36 신체적 점수 변화량	41
그림 3.24 수술 중위험군 EQ-5D 점수 변화량	41
그림 3.25 수술 중위험군 NYHA class ≥ 3 발생률	42
그림 3.26 수술 중위험군 6분 걷기 결과	43
그림 3.27 연도별 TAVR 및 SAVR 시술 비용	50

요약문 (국문)

평가 배경 및 목적

경피적 대동맥판삽입(Transcatheter Aortic Valve Replacement, 이하 TAVR)은 중증 대동맥판협착증의 치료를 위해 스텐트 형태의 인공 판막을 경피적으로 삽입하는 시술로 2015년 6월부터 실시 의료기관 제한 및 시술 자료를 제출하는 조건으로 조건부 선별급여(본인부담률 80%)로 도입되었다.

미국 FDA에서는 수술 저위험군까지 허가되었고(2019년), 기존 국내 연구에서도 수술 중·저위험군의 경우 향후 근거 자료축적 후 재평가가 필요하다고 보고하였다(박동아 등, 2019). 이러한 변화 및 요구를 반영하기 위해 건강보험심사평가원에서는 「경피적 대동맥판삽입(TAVR)」의 수술 중·저위험군 환자에서의 안전성·유효성 등에 대한 평가를 한국보건 의료연구원으로 의뢰하였다(예비급여평가부-262 2020.04.08.). 따라서 본 평가는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험군에서의 경피적 대동맥판삽입에 대한 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

위원회 운영

총 7인으로 구성된 소위원회는 2020년 6월 26일부터 9월 18일까지 4개월간 총 3차례 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 2020년 제10차 의료기술 재평가위원회(2020.10.16.)에서 소위원회의 안전성 및 유효성 평가 결과에 대해 최종 심의하였다.

평가방법

경피적 대동맥판삽입의 수술 중위험군에서 안전성 및 유효성에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하고, 비용 등에 대해 소위원회 의견을 정리하였다. 모든 평가방법은 “경피적 대동맥판삽입 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰의 핵심질문은 “증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험(intermediate risk) 대상에서의 경피적 대동맥판삽입은 수술적 대동맥판 치환술에 비해 안전하고, 효과적인가?”이다. 비교시술은 중증 대동맥판협착증의 표준적 치료인 대동맥판막 치환술(Surgical Aortic Valve Replacement, 이하 SAVR)을 선정하였다. 대동맥판막 치환술은 외과적 방법으로 대동맥판막을 인공 판막으로 교체하는 수술로 고령 및 동반 질환 등으로 수술 위험이 증가하는 고위험군의 일부에서는 SAVR를 시행하기 어려운 점이 있다. 경피적 대동맥판삽입은 대동맥판막 치환술을 받기 어려운 고령

환자나 수술 위험이 높은 고위험군의 대체 시술로 사용되기 시작하였다.

체계적 문헌고찰의 문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 평가자간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하여 평가하였으며, 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 모든 자료는 연구단위로 추출하고, 동일 연구의 결과지표가 중복 보고된 경우 최신 문헌을 기준으로 분석에 활용하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하고, 평가 결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

또한, 경제성 결과지표를 보고한 문헌을 정리하고, 국내 TAVR 비용과 관련 보고서(박동아 등, 2019) 내용을 바탕으로 소위원회 의견을 정리하였다.

평가 결과

본 평가에 최종 선택된 문헌은 임상적 안전성·유효성 결과보고 연구 2개(6편)와 경제성 결과 보고 문헌 7편으로 총 13편이었다. 임상적 안전성·유효성 결과보고 문헌은 모두 무작위배정 비교임상연구(RCT)로 총 환자 수는 3,692명이었으며, 대상자의 흉부외과학회 수술위험 점수(the Society of Thoracic Surgeons operative risk score, 이하 STS) 평균은 4.4~5.8%이었다.

안전성 결과

임상적 안전성 결과지표는 30일 전체 사망, 뇌졸중 등 신경학적 사건, 심근경색, 심방세동, 심내막염 등의 발생으로 정하였다. 안전성 결과지표에 대한 메타분석 결과, 1개월 시점 심각한 뇌졸중, 심방세동 발생은 경피적 대동맥판삽입이 대동맥판 치환술에 비해 통계적으로 유의하게 더 안전하였다. 하지만, 1년 이상 결과에서는 두 군간 차이가 없었다.

유효성 결과

임상적 유효성 결과지표 메타분석 결과, 1개월 시점의 생명위험 출혈*, 급성 신장손상, 삶의 질, 뉴욕 심장협회 분류(New York Heart Association class, 이하 NYHA class)¹⁾의 개선 등이 경피적 대동맥판 삽입이 대동맥판막 치환술에 비해 더 통계적으로 유의하게 효과적이었고, 반면 대동맥판막 역류, 대동맥판막 관련 재시술, 영구 심박동기 삽입* 등은 대동맥판막 치환술이 경피적 대동맥판삽입에 비해 더 효과적이었다. 1년 이상 장기결과에서도 NYHA class 3등급 이상 발생*은 경피적 대동맥판삽입이 대동맥판막 치환술에 비해 통계적으로 유의하게 효과적이었고, 반면 2년 시점 대동맥판막 역

1) 뉴욕심장협회에서 개발한 심장질환으로 인한 환자의 운동 및 호흡관련 증상을 4단계로 구분한 분류도구

류, 대동맥판막 관련 재시술*, 1년 시점 삶의 질 변화량 등은 SAVR군이 TAVR군보다 통계적으로 유의하게 더 효과적이었다(*이질성이 50% 초과이면서 통계적으로 유의한 결과).

경제성 관련 결과

경제성 결과지표를 보고한 문헌은 총 7편이었고, 연구국가별로 캐나다 3편, 일본, 프랑스, 호주, 미국이 각각 1편씩이었다. 각 나라의 비용-효과성 판단기준(threshold)을 고려했을 때 경피적 대동맥판삽입이 대동맥판 치환술에 비해 비용도 저렴하고, 효과도 높은 우월한(dominant) 대안으로 보고한 연구는 3편이었고, 비용-효과성 판단기준을 고려할 때 비용효과적일 가능성이 있다고 보고한 연구는 3편이었다(불확실성 중등도~높음). 일본에서 수행된 1편의 연구에서는 경피적 대동맥판삽입이 비용 효과적이지 않다는 결과를 제시하였다(Kodera, 2018). 비용-효과성에는 효과차이보다는 비용 차이가 더 많은 영향을 미쳤으며 비용에 영향을 많이 주는 요인은 경피적 대동맥판삽입의 밸브가격이었다.

또한, 국내 경피적 대동맥판삽입 비용과 관련하여 박동아 등(2019) 보고서에 따르면 경피적 대동맥판삽입의 본인부담률이 80%인 2018년 기준 환자당 경피적 대동맥판삽입의 시술비용 40,981,000원 중 환자본인부담은 25,914,000원이며, 한편, 단독 대동맥판막 치환술의 시술비용은 경피적 대동맥판삽입보다 적은 22,874,000원이었으며, 그 중 환자본인부담은 1,344,000원으로 경피적 대동맥판삽입의 환자본인부담 비율에 비해 낮은 수준이었다.

결론 및 제언

체계적 문헌고찰 결과, 중증 대동맥판협착증의 수술 중위험군에서 경피적 대동맥판삽입의 사망은 대동맥판막 치환술과 비교해 차이가 없었다. 심혈관계 관련 사망, 뇌졸중 등 신경학적 사건 발생, 주요 혈관 합병증, 주요 출혈(생명 위협 또는 장애초래) 등은 전체 기간을 고려했을 때 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 대동맥판막 관련 역류 발생, 대동맥판막 관련 재시술은 경피적 대동맥판삽입군에서 대동맥판막 치환술군에 비해 통계적으로 유의하게 발생률이 높았다. 결론적으로 중증 대동맥판협착증의 수술 중위험군에서 경피적 대동맥판삽입은 대동맥판막 치환술과 비교할 때, 안전성 및 유효성의 차이가 없어 안전하고 유효한 기술로 평가하였다(GRADE 신뢰도 Moderate-High).

경피적 대동맥판삽입 재평가 소위원회에서는 수술위험도에 따른 급여기준에 대한 논의 결과, 대동맥판막 치환술이 불가능하거나 수술 고위험군은 대동맥판막 치환술과 동일한 급여기준 적용(급여), 수술 중위험군은 본인부담률 50%, 수술 저위험군은 현행 급여기준 유지가 적절할 것이라는 의견이 있었고, 국내 경피적 대동맥판막삽입 비용과 대동맥판막 치환술 비용의 차이는 급여기준 및 치료재료비용의 차이로 발생한 것으로 판단되며, 경피적 대동맥판막삽입 및 대동맥판막 치환술 시술수가의 상향 및 수술위험 기준에 따른 급여확대가 필요하다는 것에 의견일치를 이뤘다.

의료기술재평가위원회는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “중증 대동맥판협착증 수술 중위험 환자에서 경피적 대동맥판삽입(TAVR)을 권고함(권고등급 I-b)”으로 심의하였다

(2020. 10. 16.). 경피적 대동맥판삽입(TAVR)에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 대동맥판막 치환술과 차이가 없는 기술이면서 고가라는 점 등을 고려할 때, 현재 시점의 근거로는 강하게 권고하기 어려워, 권고강도는 '낮음(I -b 등급)'으로 결정하였다.

주요어

경피적 대동맥판삽입, 중증 대동맥판협착증, 수술 중위험, 대동맥판막 치환술
TAVR, TAVI, Severe aortic valve stenosis, Intermediate risk, SAVR

1. 평가 배경

경피적 대동맥판삽입(Transcatheter Aortic Valve Replacement, 이하 TAVR)은 중증 대동맥판협착증의 치료를 위해 스텐트 형태의 인공 판막을 경피적으로 삽입하는 기술이다. 대동맥판막 치환술(Surgical Aortic Valve Replacement, 이하 SAVR)을 받기 어려운 고령 환자나 수술 위험이 높은 고위험군의 대체 기술로 시행되기 시작하였으며, '경피적 대동맥판삽입'은 2015년 6월부터 실시 의료기관 제한 및 기술 자료를 제출하는 조건으로 조건부 선별급여(본인부담률 80%)로 도입되어 시행 중이다.

국내 조건부 선별급여 도입 후 구축된 레지스트리 분석 결과에 따르면, 기술을 받은 환자는 수술 불가능·고위험군(35%), 중·저위험군(65%)으로 다양하였다. 예비급여 재평가 연구에서 수술 불가능·고위험군의 경우 본인부담률을 낮추는 급여대상으로 고려할 수 있고, 중·저위험군의 경우 향후 근거 자료 축적 후, 재평가 필요하다고 보고하였다(박동아 등, 2019). 미국 FDA에서는 수술 저위험군까지 허가되었고, 미국의 조건부 급여(coverage with evidence development, CED)도 FDA 승인기준에 준하여 시행되고 있다²⁾.

이에 건강보험심사평가원에서 수술 중·저위험군 환자에서의 「경피적 대동맥판삽입(TAVR)」의 안전성·유효성 평가 등에 대한 심층적 검토가 필요하여 한국보건의료연구원으로 평가를 의뢰(예비급여평가부-262 2020.04.08.)하였다.

2. 평가 목적

중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험군에서의 경피적 대동맥판삽입에 대한 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

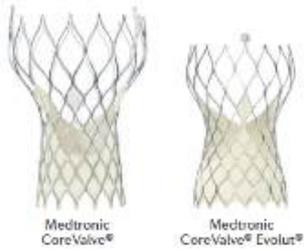
2) 미국 조건부 급여 결정메모(<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=293&bc=ACAAAAAAQAAA&>, 2019.6.21)

3. 의료기술의 개요 및 현황

3.1 경피적 대동맥판삽입(TAVR)

경피적 대동맥판삽입(Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR)은 스텐트 형태의 인공 대동맥판막을 경피적으로 삽입하는 기술이다. TAVR에 사용되는 대표적인 판막형태는 풍선 팽창형인 Edwards-Sapien valve와 자가 팽창형 CoreValve Revalving System이 있으며, 여러 가지 인공 판막 중 최근 우리나라에서 활발하게 사용되고 있는 2세대 판막은 Edwards Lifesciences 회사의 풍선 확장형 Sapien 3 판막과 Medtronic 회사의 자가팽창형 CoreValve Evolut R 판막이 있다.

표 1.1 TAVR 대표적 판막의 특징

판막구분	Medtronic-CoreValve INC.	Edwards-Sapien valve	Lotus Valve
제조국	미국	미국	아일랜드
특징	<ul style="list-style-type: none"> • 자가확장형 • 대퇴동맥, 상행대동맥, 쇄골하동맥 접근법 	<ul style="list-style-type: none"> • 풍선카테타 이용 VALVE 확장 • 대퇴동맥 또는 상행대동맥, 심첨하부 접근법 	<ul style="list-style-type: none"> • 자가확장 + 기계적 확장형 • 대퇴동맥
그림	 <p>Medtronic CoreValve® Medtronic CoreValve® Evolut®</p>	 <p>Edwards SAPIEN® 3 Edwards SAPIEN® XT</p>	 <p>Boston Scientific Lotus™ Valve System</p>

출처: 박동아 등, 2019

3.1.1 시술 방법

경피적 대동맥판삽입은 대상자 상태를 고려하여 대퇴동맥(transfemoral), 심첨하부(transapical), 쇄골하동맥(subclavian) 또는 상행대동맥을 통해 접근한다. 인공 대동맥판막 삽입을 위하여 카테터를 삽입하고, 풍선 판막 성형술을 시행하여 기존 대동맥판막을 확장시킨다. 형광투시 및 심초음파 검사를 이용하여 인공 대동맥판막을 삽입하고, 혈관조영술 및 심초음파 검사를 이용하여 삽입된 인공 대동맥판막이 적절히 작동하는지 확인한다. 여러 접근 방법 중, 대퇴동맥을 통한 인공 대동맥판막의 구체적 이식 과정은 다음과 같다(이선희 등, 2012).

표 1.2 경피적 대동맥판삽입과정

- ① standard practice에 따라 혈관 접근이 가능한 위치를 확인한다.
- ② 적절한 지름의 혈관 풍선판막 성형술로 본래의 대동맥판막을 사전에 넓힌다.
- ③ 대동맥 판막을 가로질러 가이드 와이어를 위치시키는 동안 가이드 와이어에 카테터를 backload 시킨다.
- ④ 형광투시(fluoroscopic) 가이드에 따라 대동맥 annulus에 가이드 위로 카테터를 전진시킨다. 전진시킬 때, 카테터를 회전시키지 않는다.
- ⑤ 프레임의 inflow portion의 first cell의 끝에 위치한 카테터를 판막 annulus와 수평이 되게 위치시킨다.
- ⑥ 인공삽입물을 확장하기 위해 micro knob을 시계 방향으로 돌린다. Outer capsule이 수축되고 밸브를 들어낸다. 제어 방법 내에서 밸브를 계속 확장하고 필요시, 밸브 위치를 조정한다.
- ⑦ 일부분 배치된 판막 위치(생체 인공삽입물 길이의 10% 미만)의 미미한 조정은 카테터를 조심스럽게 withdrawal함으로써 행해질 수 있다.
- ⑧ 완전하게 배치가 끝난 뒤, fluoroscopy 직각 방향의 시야에서 카테터 탭으로부터 프레임 루프가 분리되었는지 확인한다. 만일, 프레임후프가 여전히 카테터 탭에 붙어 있다면 형광투시법 하에서 카테터를 약간 전진시키고, 필요시 부드럽게 핸들을 시계방향(180도 이하) 및 반시계방향(180도 이하)으로 회전시켜 탭에서 루프를 떼어낸다.
- ⑨ Withdrawal하기 전에 카테터 sheath를 닫는다.
- ⑩ 적절하게 판막이 팽창되었는지 대동맥조영술을 통해 확인한다.

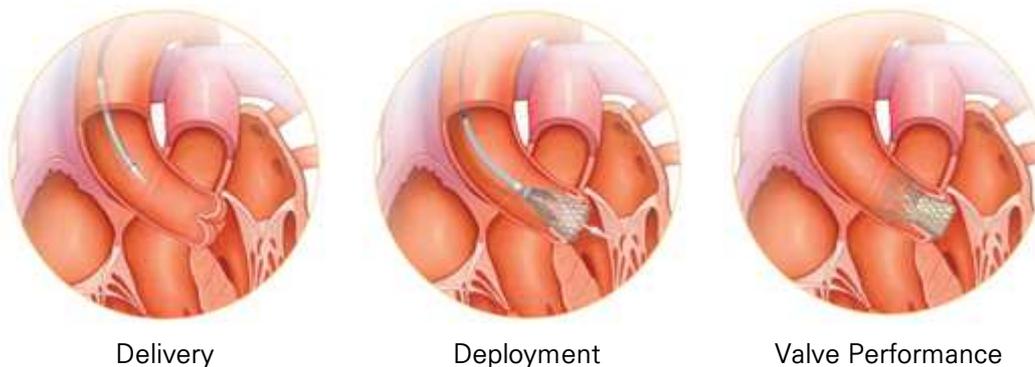


그림 1.1 경피적 대동맥판삽입 시술 방법 (출처: 이선희 등, 2012)

3.1.2 국내 현황

3.1.2.1 건강보험요양급여목록 등재 현황

국내 건강보험심사평가원의 고시항목 정의에 따른 ‘경피적 대동맥판삽입’ 시술은 접근 경로에 따라 3개의 수가코드가 있으며, 상세 행위 정의내용은 아래 표와 같다.

- M6580 경피적 대동맥판삽입-심첨하부 접근
- M6581 경피적 대동맥판삽입-상행대동맥 접근
- M6582 경피적 대동맥판삽입-대퇴동맥, 쇄골하동맥 접근

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-658가 자-658나 자-658다	보험EDI코드	M6580 M6581 M6582	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2015-41호			적용일자	2015-06-01
행위명 (영문명)	경피적 대동맥판삽입 - 심첨하부 접근 (Transcatheter Aortic Valve Implantation - Transapical Approach)			선별급여 구분	80%
	경피적 대동맥판삽입 - 상행대동맥 접근 (Transcatheter Aortic Valve Implantation - Transaortic Approach)				
	경피적 대동맥판삽입 - 대퇴동맥, 쇄골하동맥 접근 (Transcatheter Aortic Valve Implantation - Transfemoral, Transsubclavian Approach)			예비분류 코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<p><실시목적> 대동맥판협착증 치료</p> <p><적응증> 증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술이 불가능하거나, 수술 고위험군인 환자</p>				
실시방법*	<p><실시방법></p> <p>□ 대퇴동맥 접근법 이용 시술법 (자가팽창형 이용)</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 시술 전 경식도초음파 삽입 ② 인공심박동기 삽입 ③ 시술혈관 확보 : 양쪽 Femoral artery 및 한쪽 Femoral vein을 확보 ④ Aortogram으로 대동맥 근부를 측정하고, 대동맥판막의 크기를 결정 ⑤ 풍선판막성형술로 본래의 대동맥판막을 사전에 넓힘 ⑥ 적절한 위치에 밸브 삽입 <ul style="list-style-type: none"> - 가이드 와이어 삽입 후 형광투시(fluoroscopic) 가이드에 따라 대동맥 annulus에 가이드 위로 카테터 전진후 적정위치에 밸브 설치, 필요시 밸브 위치 조정 - aortogram과 TEE를 이용하여 판막의 위치와 paravalvular leakage의 여부 및 정도를 확인 (자가팽창형이 아닌 Edwards Valve의 경우 카테타로 풍선을 확장하여 Valve 이식) ⑦ 시술 후 혈관조영술 및 심초음파 검사를 통해 삽입된 판막이 적절히 작동 여부 확인 <p>□ 상행대동맥, 심첨하부 접근법의 경우 대퇴동맥, 쇄골하동맥 접근을 못하는 환자에게 흉부외과의사의 최소 절개술(left anterior or right anterior minithoracotomy 시행) 후 심낭의 심침, 또는 상행대동맥을 통해 접근하는 차이점이 있음, 이외 시술 방법은 거의 유사</p>				
주사항	주 : 「요양급여비용의 100분의 100 미만의 범위에서 본인부담률을 달리 적용하는 항목 및 부담률의 결정 등에 관한 기준」별표1에 따른 요양급여 적용				

* 행위설명: 신의료기술(행위)로 결정신청된 항목에 대한 설명으로 절대적 기준이 아니오니 참고자료로 활용
출처: 건강보험심사평가원

경피적 대동맥판삽입에 대한 실시기준은 아래와 같다(선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준 제5조 및 [별표3]의 1. 경피적 대동맥판삽입 실시조건(보건복지부 고시 제2019-222호, 2019.10.14.)).

표 1.4 경피적 대동맥판삽입 실시조건(보건복지부 고시 제2019-222호, 2019.10.14.)

<p>선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준 제5조 및 [별표3]</p> <p>1. 경피적 대동맥판삽입 실시조건</p> <p>가. 경피적 대동맥판삽입을 실시하고자 하는 요양기관은 다음의 시설·인력·장비 등에 대한 요건을 충족하여 사전에 승인을 받아야 함</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 연간 대동맥판 치환술 10건 이상, 경피적 혈관내 스텐트-이식 설치술[대동맥] 또는 [대동맥 및 장골동맥] 10건 이상, 경피적 관상동맥 중재적 시술 100건 이상 2) 세부전문의 자격 취득 후 5년 이상의 순환기내과 진료 경험이 있는 순환기 내과 세부전문의 및 전문의 자격 취득 후 5년 이상의 심혈관 수술 경험이 있는 흉부외과 전문의 각 2인 이상 상근 3) 시술장소는 시술 중 경식도 심초음파검사와 응급개심술이 가능한 면적이어야 하며, 설치형 투시장비를 갖추어야 함 <p>나. 경피적 대동맥판삽입은 심장통합진료를 거쳐 대상 환자의 시술 여부를 결정하여야 하며, 실시 방법은 다음과 같음</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 순환기내과 세부전문의 2인 이상(한국심장초음파학회에서 인증받은 심장초음파전문의 1인 포함), 흉부외과 전문의 2인 이상, 마취통증의학과 전문의 1인 이상, 영상의학과 전문의 1인 이상 참여, 단, 마취통증의학과 및 영상의학과에 대해서는 심장통합진료 참여가 어려울 경우 별도로 협진을 의뢰할 수 있음 2) 대상 환자의 시술 여부는 아래의 적응증 및 금기증 등을 참고하여 수술위험과 편익 고려시 동시술이 적합하다고 판단한 경우, 심장통합진료에 참여한 전문의 전원의 동의하에 결정함을 권고함 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><적응증> 증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술이 불가능하거나 수술고위험군인 환자로서, 구체적인 적응증은 다음과 같음</p> <p>가. 증상 : NYHA 기능분류 2단계 이상</p> <p>나. 대동맥판협착 정도 : 아래 모두 해당하는 경우</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 대동맥판 평균압력차 $\geq 40\text{mmHg}$ 또는 대동맥판 최대 혈류속도 $\geq 4.0\text{m/s}$ (2) 초기 대동맥판막 면적 $\leq 1.0\text{cm}^2$ 또는 대동맥판막 면적지수 $\leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ (대동맥판막 면적은 시술 전 45일 이내에 측정된 결과 값) <p>다. 수술 불가능 또는 수술고위험군 : STS 점수 > 8%이면서 수술예측사망률 $\geq 15\%$에 해당하는 경우 등</p> <p><금기증></p> <p>가. 절대적 금기</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 임상적 <ul style="list-style-type: none"> - 기대 여명 1년 이하 - 동반 질환으로 인하여 경피적 대동맥판삽입 시술후 삶의 질 향상을 기대할 수 없는 경우 - 환자의 증상에 주요한 영향을 미치는 수술로만 치료 가능한 다른 판막질환 (2) 해부학적 <ul style="list-style-type: none"> - 부적합한 판막륜 크기($<18\text{mm}$, $>29\text{mm}$) - 좌심실의 혈전 - 활동성 심내막염 - coronary ostium의 폐쇄위험이 높은 경우(비대칭적 판막 석회화, 판막륜과 coronary ostium의 거리가 짧은 경우, 작은 aortic sinuses) - 상행 대동맥과 대동맥 궁의 움직이는 혈전성 Plaques - 대퇴/쇄골 접근방식의 경우 : 부적합한 혈관 통로(혈관의 크기, 석회화, 비틀림) <p>나. 상대적 금기</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이엽성 판막 또는 비석회화된 판막, 재소통술이 필요한 치료되지 않은 관상동맥 질환, 혈액학적 불안정, 좌심실 구혈률 $<20\%$ - 심첨부 접근의 경우 심각한 폐질환, 좌심실 첨부로 접근이 불가능한 경우 </div> <p>3) 심장통합진료 시간 및 장소, 참여의사 성명 및 서명, 치료방침 및 결정 사유 등을 진료기록부에 기록·관리함</p> <p>다. 동 시술시에는 응급개심술에 대비하여 인공심폐기 또는 체외순환막형산화요법(Extra Corporeal Membrane Oxygenator, ECMO) 등의 장비를 시술 장소에 구비하여야 하며, 시술이 진행되는 동안 흉부외과 전문의와 마취통증의학과 전문의, 체외순환 전문 인력이 요양기관 내에 대기하고 대기 인력에 대하여 진료기록부에 기록·관리함</p> <p>라. 요양기관은 시술 결정 사유, 시술 전후 환자 상태, 합병증 발생유무, 시술성공여부 등에 대한 임상자료를 축적하여</p>

정해진 시점으로부터 30일 이내에 제출하여야 함
 1) 제출 시점 : 퇴원시, 시술 후 30일 초과 또는 6개월 이내, 시술 후 1년, 시술 후 2년, 시술 후 3년
 2) 환자 추적 곤란 등으로 더 이상의 임상자료 축적이 어려운 경우에는 사유서를 제출하여야 함

마. 실시 요양기관 승인 절차 및 임상자료 제출 등 관리는 건강보험심사평가원장이 실시하여 보건복지부 장관에게 보고하여야 함

3.1.2.2 치료재료코드 현황

경피적 대동맥판삽입의 치료재료는 삽입용 판막, 삽입용 INTRODUCER SHEATH, 가이드 와이어 등으로 구성되며 치료비용의 80%는 환자본인이 부담한다(출처: 건강보험심사평가원의 치료재료 급여·비급여 목록 및 급여 상한 금액표(고시 제2020-185호, 2020.8.26.)). 경피적 대동맥판삽입용 판막의 상한금액은 3,280,600원이었다.

표 1.5 경피적 대동맥판삽입 관련 치료재료

코드	품명	수입(판매)	상한금액	등재일자	적용일자
경피적 대동맥판삽입용 판막					
G2201002	EDWARDS SAPIEN XT/3 TRANSFEMORAL KIT	에드워즈라이프사 이연시스코리아	32,580,600	2015-06-01	2019-04-01
G2201003	COREVALVE EVOLUT SYSTEM	메드트로닉코리아	32,580,600	2015-06-01	2019-04-01
G2201021	PORTICO TRANSCATHETER HEART VALVE	애보트메디칼코리아유한회사	32,580,600	2015-07-01	2019-04-01
G2201025	LOTUS VALVE SYSTEM	보스톤사이언티픽코리아	32,580,600	2015-06-01	2019-04-01
G2201102	EDWARDS SAPIEN XT/3 KIT-TRANSAPICAL AND TRANSAORTIC	에드워즈라이프사 이연시스코리아	32,580,600	2015-06-01	2019-04-01
경피적 대동맥판삽입용 INTRODUCER SHEATH					
J5003031	EDWARDS EXPANDABLE INTRODUCER SHEATH SET	에드워즈라이프사 이연시스코리아	22,820	2015-06-01	2019-04-01
J5003131	ASCENDRA PLUS/CERTITUDE INTRODUCER SHEATH SET	에드워즈라이프사 이연시스코리아	22,820	2015-06-01	2019-04-01
J5003206	SENTRANT INTRODUCER SHEATH	메드트로닉코리아	22,820	2019-08-01	2019-08-01
J5003901	LOTUS INTRODUCER	보스톤사이언티픽코리아	22,820	2015-06-01	2019-04-01
J5003902	ISLEEV EXPANDABLE INTRODUCER SET	보스톤사이언티픽코리아(주)	22,820	2020-05-01	2020-05-01
경피적 대동맥판 삽입용 GUIDE WIRE류					
J6015001	SAFARI GUIDEWIRE	보스톤사이언티픽코리아	53,870	2016-01-01	2019-04-01
J6015006	CONFIDA BRECKER GUIDEWIRE	메드트로닉코리아	53,870	2018-01-01	2019-04-01
J8061031	EDWARDS TRANSFEMORAL BALLOON CATHETER	에드워즈라이프사 이연시스코리아	474,070	2015-06-01	2019-04-01
J8061131	ASCENDRA PLUS BALLOON AORTIC VALVULOPLASTY CATHETER	에드워즈라이프사 이연시스코리아	474,070	2015-06-01	2019-04-01

출처: 건강보험심사평가원, 「치료재료 급여·비급여 목록 및 급여상한금액표(고시 제2020-185호, 2020.8.26.)」

3.1.2.3 국내 시술 현황

보건의료빅데이터개방시스템에서 수가코드로 조회결과 경피적 대동맥판삽입을 받은 환자 수는 2015년 이후 지속적으로 증가추세이며, 2019년 기준 환자 수는 728명, 총사용량은 718회, 진료금액은 3억 9천 6백만 원이었다. 환자수에 비해 사용량이 10건 정도 적었으나 사유는 확인이 불가능하였다.

표 1.6 경피적 대동맥판삽입 국내 이용현황

항목	시술코드	2015	2016	2017	2018	2019
환자 수 (명)	M6580		8	3	5	2
	M6581		7	4	4	2
	M6582	61	260	359	542	724
	계	61	275	366	551	728
총사용 량 (회)	M6580		8	3	5	2
	M6581		7	4	4	2
	M6582	61	258	359	546	714
	계	61	273	366	555	718
진료금 액 (천원)	M6580		13,419	5,152	8,671	3,558
	M6581		11,497	6,545	7,774	3,531
	M6582	31,104	133,681	189,152	289,772	388,992
	계	31,104	158,597	200,849	306,217	396,081

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

3.1.3 국외 현황

미국, 일본, 캐나다 온타리오, 스페인, 스웨덴에서는 경피적 대동맥판삽입을 받은 모든 환자 자료를 보고하도록 하고 있으며, 대부분의 국가에서는 다학제 심장통합진료팀이 시술 여부를 결정하도록 하고 있다. 다학제 심장팀의 구성은 순환기내과 전문의, 흉부외과 전문의, 심혈관시술 전문의 등을 공통으로 포함하며 영국, 미국의 경우는 다양한 관련 전문가(노인의학전문가, 간호사, 방사선사 등)의 추가도 제안하고 있다.

미국은 2019년 조건부 급여결정을 갱신하면서 실시조건 기준을 낮췄고, 수술 중·저위험군까지 FDA 승인이 확대됨에 따라 대상자 적응증이 확대되었다(CMS, TAVR Decision Memo, 2019.6.21.).³⁾

3) <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=293>

표 1.7 국외의 TAVR 운영현황

	미국	영국	캐나다 온타리오	일본	호주
결정일	<ul style="list-style-type: none"> • 2012.5.1. (Coverage with Evidence Development, CED) • 2019.6.21. 업데이트 	<ul style="list-style-type: none"> NICE Interventional procedures guidance 2008.6. (IPG266) • 2012.3.(IPG421) • 2017.7.(IPG586) (NICE 가이드라인 고시) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2013. (의료기술평가위원회 현장평가 결정) • 2016.4 (의료기술평가위원회 지정 일부병원 급여 결정) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2013년 10월 (급여) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2017년 11월 (MBS 급여결정)
제출	• 모든 환자자료보고	• 모든 환자자료보고	• 모든 환자자료보고	• 모든 환자자료보고	-
대상자 선정 기준	<ul style="list-style-type: none"> • 1차: 2명의 흉부외과와 독립적으로 환자 대면진료 후 TAVR 적합여부 평가 • 2차: 심장팀의 기술 여부결정 	<ul style="list-style-type: none"> • 다학제팀 기술여부 결정 	<ul style="list-style-type: none"> • 전문병원 환자전원 후 해당병원의 심장팀 기술여부결정 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • 각 병원의 수술 불가능 혹은 고위험 환자 중 병증과 노쇠(frailty)를 고려하여 심장팀 기술 여부결정 	<ul style="list-style-type: none"> • 다학제적심장팀 수술 고위험군 평가 (문서화)
적응증	<ul style="list-style-type: none"> • 증상이 있는 중증 AS 환자로 FDA 승인 대상에 급여 	<ul style="list-style-type: none"> • 증상이 있는 중증 AS 환자 중 수술 부적합 환자(동반 질환 및 기술적 문제로 인해 수술로 인한 이득 보다 위험이 큰 경우 포함) 	<ul style="list-style-type: none"> • 증상이 있는 중증 AS 환자 중 수술 부적합하거나 또는 고위험군 환자 	<ul style="list-style-type: none"> • AS 환자 중 수술 부적합하거나 또는 고위험군 환자 • Euro SCORE나 STS 스코어에 의해 평가가 어려운 질환 (간경화, 극도의 frailty, porcelain aorta 등)의 측면에서 AVR high risk 로 판단되는 환자 	<ul style="list-style-type: none"> • 증상이 있는 중증 AS 환자 중 수술 부적합하거나 또는 고위험군 환자
심장팀 기준	<ul style="list-style-type: none"> • 심혈관수술전문의 • 흉부외과전문의 • 심장초음파기사 • 영상,심부전전문의 • 마취과전문의 • 중환자실전담전문의 • 간호사 및 사회복지사 등 추가 가능 	<ul style="list-style-type: none"> • 심혈관수술전문의 • TAVR 기술경험 • 흉부외과전문의 • 2인 이상 • 심장영상전문가 • 심장마취과 의사, 노인의학전문가 등 추가 가능 	<ul style="list-style-type: none"> • (최소기준) • 심혈관수술전문 • 흉부외과전문의 	<ul style="list-style-type: none"> • 심장혈관외과 의사 (흉부외과) • 순환기내과 의사 • 마취과 의사 • 임상공학기사 • 방사선기사 • 간호사 • 코디네이터로 구성된 다학제팀 	<ul style="list-style-type: none"> • 다음을 포함하는 3인 이상으로 구성 • 흉부외과전문의 • 심혈관수술전문의 • 환자의 기술과 관련 없는 전문의 또는 컨설턴트(specialist or consultant physician)
제출 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 TAVR 환자등록 • device 관련정보 • 최소1년간 추적관찰 	<ul style="list-style-type: none"> • TAVR 수술을 받은 모든 환자 등록 	<ul style="list-style-type: none"> • TAVR 수술을 받은 모든 환자 등록 • 환자기저특성, 수술 관련 변수, 결과 변수, 추적관찰결과 등을 입력 	<ul style="list-style-type: none"> • 데이터베이스(JAC VSD)에 모든 데이터를 등록 • TAVR관련 학회 협의회가 국가 지도 하에 데이터 베이스를 작성 	<ul style="list-style-type: none"> • 제출자료 없음
비고		<ul style="list-style-type: none"> • UK TAVR registry 운영 • 수술을 표준치료법으로 권고함 	<ul style="list-style-type: none"> • 병원당 연간 수술 가능건수 할당 • TAVR 수술가능 병원은 CCN of Ontario 지정 일부 병원에서만 수행하도록 권고함 		<ul style="list-style-type: none"> • 보건부는 도입 6개월 시점에서 건수, 제공자 등 이용정보 검토 • Transfemoral을 우선적으로 권고함

출처: TAVI 레지스트리 분석을 통한 재평가 연구 보고서(한국보건의료연구원, 2019) 부분 수정(2019년 CED의 Decision Memo 반영)

표 1.8 FDA 승인변경 사항

	기존 승인	확대 승인	추가 확대승인
승인일	2015.	2016.8.18.	2019. 8. 16.
승인 사항	심각한 석회화 대동맥판협착증 환자 또는 대동맥판 수술 부적합(협착, 불충분, 또는 결함) 환자 중 심장 팀(심장외과의사 포함) 판단 시 개흉술로 인한 심각한 위험(STS \geq 8% 또는 수술 후 30일 사망위험 \geq 15%)이 예측되는 환자를 대상으로 사용	대동맥 협착 완화를 목적으로 심각한 석회화 대동맥판협착증 환자 중 심장 팀(심장외과의사 포함) 판단 시 개흉술로 인한 중등도 위험(수술 후 30일 사망위험 예측 \geq 3%)*이 예측되는 환자를 대상으로 사용	중증 대동맥판협착증 환자의 최소침습시술 등을 위해 세계 최초로 수술저위험군 대상자까지 승인 확대
의료기 (PMA 번호)	<ul style="list-style-type: none"> Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve (P140031) Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve (P130009/S034) Medtronic CoreValve (P130021/S010) Medtronic CoreValve Evolut R (P130021/S014) 	<ul style="list-style-type: none"> Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve (P140031/S010) Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve (P130009/S057) 	<ul style="list-style-type: none"> Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve System and Edwards SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve System (P140031/S085) Medtronic CoreValveEvolut R System and Medtronic CoreValve Evolut PRO System – P130021/S058

STS: the Society of Thoracic Surgeons operative risk score
 *STS risk score 및 STS risk calculator가 아닌 다른 임상 합병증 기준

4. 질병의 특성 및 현존하는 의료기술

4.1 대동맥판협착증

대동맥판협착증은 선천성 이첨판막의 석회화, 판막의 퇴행성 변화, 류마티스성 판막질환 등 다양한 원인에 의해 발병하고 있다. 최근에는 평균 기대 수명이 증가하면서 사회가 고령화되어감에 따라 퇴행성 대동맥판협착증의 유병률이 증가하고 있으며(Lee, 2013), 대동맥판협착증으로 인해 좌심실은 비대해지고 관상동맥의 혈류량이 줄어들면서 혈액이 이동하는 과정에 장애가 발생한다(Frank, 1973).

대동맥판협착증은 점진적으로 진행이 되며 50~60대가 될 때까지 심혈관계 관련 증상(예: 협심증, 실신, 심부전증)이 나타나지 않으나, 증상이 발생하기 시작하면 그 예후는 좋지 않으며, 중증의 대동맥판협착에서 증상이 발생한 경우, 증상 발생 시점부터 사망률이 매년 약 25% 증가하여 2년에 50%에 이른다(Frank, 1973). 중증 대동맥판협착증(severe aortic stenosis)은 치료하지 않는 경우 치명적이며, 증상 발현 3년 이내에 환자 중 3/4이 사망하는 것으로 알려져 있다.

대동맥판의 경화는 65세 이상 인구의 약 30%에서 나타나고, 2%에서만 협착이 동반된다. 대동맥판 경화는 초음파에서 대동맥판의 국소적인 비후나 석회화가 관찰되며 도플러 초음파에서 최고 속도가 ≤ 2.5 m/s인 경우로 정의하며, 이는 관상동맥질환의 위험을 예측할 수 있다. 고령, 남성, 흡연, 당뇨, 고혈압, 만성 신질환,

LDL 콜레스테롤 상승, HDL 콜레스테롤 감소, CRP 상승 등의 동맥경화의 위험인자들 모두가 대동맥판막 석회화의 위험인자이다(대한내과학회편, 2010).

건강보험심사평가원에 따르면 국내 대동맥판협착증(1350)으로 청구된 환자 수는 2010년 4,607명에서 2019년 15,429명으로 약 3.3배 증가하였고, 총액은 2010년 135억 7,155만원에서 2019년 758억 1,909만원으로 약 5.6배 증가한 것으로 나타났다. 연령대별로는 70대에서 가장 많이 청구되었으며, 그다음으로 60대, 50대 순이었다.

표 1.9 대동맥판협착증 환자 추이

심사년도	2010년	2011년	2012년	2013년	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
환자 수	4,607	5,573	6,778	7,444	8,129	9,141	10,509	11,888	13,787	15,429
의료비총액 (천원)	13,571,553	13,427,046	17,218,952	20,283,278	23,237,578	26,494,149	41,047,974	49,026,005	64,344,472	75,819,092

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

심장 수술 환자의 수술 위험도 측정 지표에는 STS (Society of Thoracic Surgeons) mortality 점수, Ambler, Logistic EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), New York State Cardiac Surgery Database 등이 있다. STS는 세 가지 위험 모델(CABG, Valve, 그리고 Valve + CABG)을 가지고 있으며, 크게 8가지 영역, 약 40여 개 항목을 측정하여 위험도가 산정된다. 수술 위험도 측정 지표들 중에서 EuroSCORE은 1999년에 처음 개발되었으며 심장 수술 후 초기 사망률을 예측하는 지표이며, 고위험군 환자에서의 수술 위험을 더 잘 예측하기 위해 환자 관련 요인, 심장 관련 요인, 수술 관련 요인을 적용한 로지스틱 회귀 모델(logistic EuroSCORE)을 이용하고 있다(Toumpoulis, 2005). STS mortality 점수는 동반 질환 유무에 기초하여 수술 30일 이내 사망률을 판단하는 알고리즘이다(Edwards, 2001).

표 1.10 수술위험도 산정에 포함되는 변수(Variables Involved in STS Risk Modeling)

영역	측정 항목 (STS risk model variables)
Demographics	Patient Age, Gender, Race
Risk Factors	Height, Weight, Diabetes, Diabetes Control, Renal Failure, Dialysis-Dependent Renal Failure, Last Preop Creatinine Level, Dyslipidemia, Hypertension, Chronic Lung Disease, Peripheral Vascular Disease, Cerebrovascular Disease, Cerebrovascular Accident, Cerebrovascular Accident Timing, Immunosuppressive Treatment, Infectious Endocarditis Type, Smoker, Current Smoker
Previous Interventions	Incidence, Previous CAB, Previous Valve, Previous PCI Interval
Preoperative Cardiac Status	Myocardial Infarction, Myocardial Infarction Timing, Congestive Heart Failure, Cardiogenic Shock, Resuscitation, NYHA Classification

영역	측정 항목 (STS risk model variables)
Preoperative Medications	Inotropic Agents
Hemodynamics and Cath	Ejection Fraction, Number of Diseased Vessels, Left Main Disease, Pulmonary Artery Mean Pressure, Aortic Valve Stenosis, Mitral Valve Insufficiency
Operative	Procedure Status, Intra-Aortic Balloon Pump Timing
Valve Surgery	Mitral Valve Surgery

4.2 대동맥판막 치환술(기존 의료기술)

중증 대동맥판협착증의 표준적 치료는 외과적 수술인 대동맥판막삽입술(Surgical Aortic Valve Replacement, 이하 SAVR)인 대동맥판막 치환술이다. SAVR는 수술 시 기계판막 혹은 조직판막을 선택함에 있어 여러 인자들이 작용한다. 기계판막은 내구성이 높고 재수술의 위험성이 낮아 젊은 환자들에게 많이 시행되지만, 항응고제 복용과 이와 관련된 삶의 질 문제, 그리고 출혈을 포함한 부작용 문제 등이 발생할 수 있다. 조직판막은 항응고제를 복용하지 않아도 되며 출혈 위험성이 낮기 때문에 약 복용이 어려운 가임 여성, 순응도가 낮은 고령 환자 등에게 시행되나 기계판막에 비해 내구성의 한계를 가지고 있다(Moon, 2010).

SAVR는 고령 환자에게서 양호한 치료성적을 보이고 있지만, 동반 질환 등으로 수술 위험이 증가하는 고위험군의 경우 수술 직후 사망률 12.5% 수술 후 1년 사망률 31%로, 저위험군(수술 직후 사망률: 7.5%, 수술 후 1년 사망률: 10%)의 수술 성적에 비해 좋지 않은 것으로 보고되고 있다. 또한 환자의 30~50%에서는 고령 혹은 수술 관련 위험 증가로 인해 SAVR를 시행하지 못하고 있다(Leontyev, 2009).

최근 수술적 치료로 비봉합 대동맥판막 치환술(sutureless AVR)이 많이 시행되고 있으며, 기존 수술법 SAVR에 비하여 대동맥 차단 시간, 심폐우회기(cardiopulmonary bypass) 사용 시간 등의 단축으로 수술시간이 짧으며 최소 침습적 접근 방법으로 수술하는 이점을 가지고 있다(Phan 등, 2015).

국내 대동맥판막 치환술은 현재 급여가 되고 있고, 인공판막치환술(대동맥판) 시술코드 ‘O1793’으로 현황을 살펴본 결과, 2010년 1,450건에서 점점 증가해 2019년 기준 2,209건(2,117명)이 시행되었다.

표 1.11 인공판막치환술(대동맥판) 추이(시술코드 O1793)

심사년도	2010년	2011년	2012년	2013년	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
환자 수	1,459	1,427	1,531	1,541	1,690	1,840	2,179	1,949	2,169	2,117
총사용량	1,450	1,420	1,555	1,554	1,703	1,866	2,196	1,969	2,190	2,209
의료비총액 (천원)	3,019,138	2,980,544	3,276,942	3,374,229	4,118,078	5,821,628	7,031,418	6,484,311	8,051,286	8,543,330

출처: 보건 의료 빅 데이터 개방 시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

5. 경피적 대동맥판삽입 관련 선행 연구

5.1 임상진료지침

최근 발표된 임상진료지침에 따르면 TAVR 시술시 수술위험도를 기존 “수술 불가능 또는 고위험군”에서 “중위험군”까지 확대 권고하고 있으나(AHA/ACC, 2017; ESC/EACTS, 2017) 일부 국가에서는 아직까지도 TAVR는 SAVR가 적합하지 않은 대동맥판협착증 환자에서 잠재적인 치료법으로만 권고하고 있다(NICE, 2017).

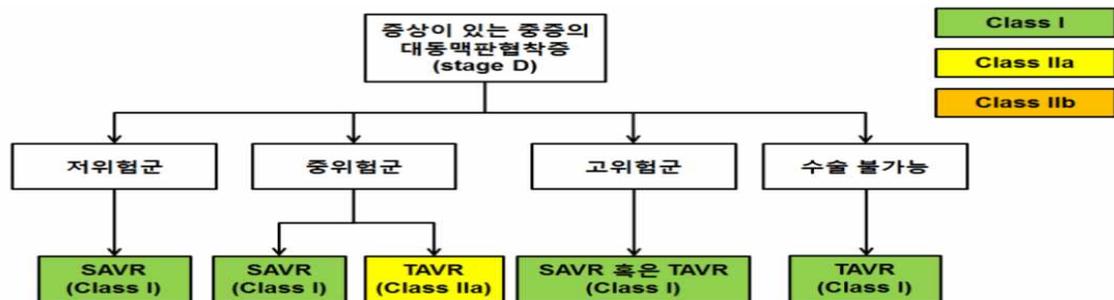
2017년 미국심장학회/미국심장협회 가이드라인에서는 TAVR 시술시 수술위험도를 기존 “수술 불가능 또는 고위험군”에서 “중위험군”까지 확대 권고하였고, 기대수명 1년 미만인 환자와 2년 시점에 “이득이 있는 생존” 확률이 25% 미만인 환자(chance of “survival with benefit” of < 25% at 2 years)에서는 TAVR를 권고하지 않는다고 하였다(AHA/ACC, 2017).

2017년 유럽심장학회 가이드라인에서는 수술이 부적합한 환자에서 TAVR 시행을 권고하고 있으며, 수술위험이 증가된 유증상 중증 대동맥판협착증 환자의 경우 환자 개개인의 특성을 고려하여 심장협진팀에서 TAVR 또는 SAVR을 선택할 것을 권고하였다(ESC/EACTS, 2017)

표 1.12 AHA/ACC 가이드라인

적응증	권고내용	권고등급	근거 수준
수술불가능	TAVR는 유증상 중증 대동맥판협착증 환자(stage D) ¹⁾ 와 SAVR를 금지해야 할 위험이 있고 TAVR 후 생존기간이 12개월 이상으로 예상되는 환자에게 권고됨	I	A
고위험군	SAVR 또는 TAVR는 유증상 중증 AS 환자(stage D) ¹⁾ 이고, SAVR에 고위험인 환자에서 개인별 프로시저 상 위험, 가치, 선호 등에 따라서 권고됨	I	A
중위험군	TAVR는 중등도의 위험을 가진 유증상 중증 AS 환자(stage D) ¹⁾ 에서 환자 개 인특이적인 시술 위험, 가치, 선호 등에 따라 SAVR의 대안이 될 수 있음	Ila ²⁾	B-R ²⁾

- 1) 판막성 AS의 stage (판막 해부학, 판막 혈액동학, 혈액동학 결과, 증상을 기준으로 판단): stage A, AS의 위험이 있음; stage B, 진행성 AS; stage C, 무증상 중증 AS; stage D, 유증상 중증 AS
- 2) randomized trial 1편이나 nonrandomized studies로부터의 다소 상충되는 근거를 통해 해당 치료/시술이 유용/유효하다는 권고



SAVR: surgical aortic valve replacement(수술적 대동맥판 삽입술), TAVR: transcatheter aortic valve replacement(경피적 대동맥판 삽입술)

그림 1.2 증상이 있는 중증의 대동맥판협착증 환자에서(stage D)TAVR과 SAVR 선택 모식도(AHA/ACC, 2017)

표 1.13 ESC/EACTS 가이드라인 변경사항 (ESC/EACTS 가이드라인, 2017)

적응증	권고내용	권고등급	근거 수준
수술불가능	• TAVR는 심장협진팀에서 SAVR가 부적합하다고 판단한 유증상 중증 AS 환자에서 권고됨	I	B
고위험군	• 수술위험이 증가된(STS나 EuroSCORE II $\geq 4\%$ 또는 EuroSCORE I $\geq 10\%$ 또는 기타 위험요인-노쇠, 석회화가 심하여 딱딱한 대동맥, 흉부 방사선 후유증 등) 유증상 중증 AS 환자에서 SAVR와 TAVR의 선택은 환자 개인의 특성을 고려하여 심장협진팀에서 결정되어야 함	I	B
중위험군	• 대퇴동맥 접근이 가능한 노인의 경우 TAVR가 선호될 수 있음		

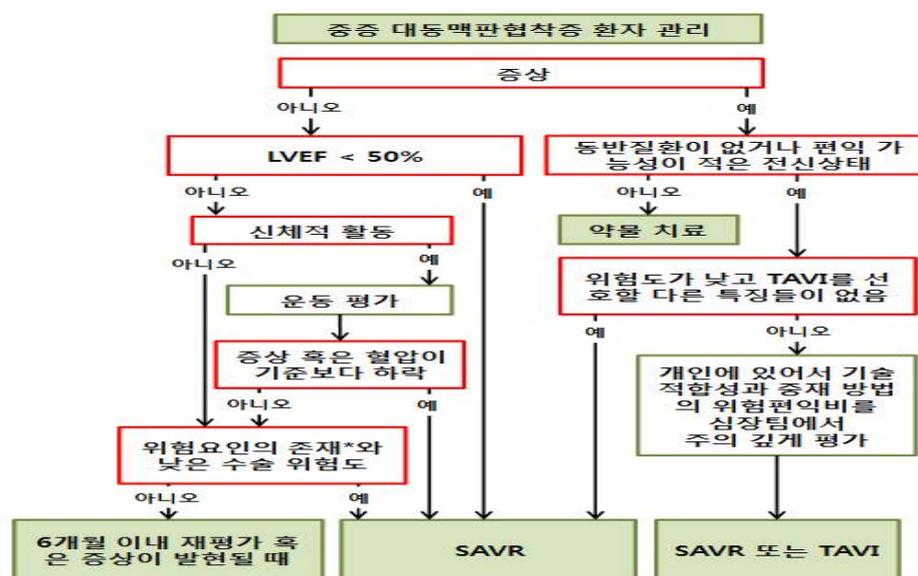


그림 1.3 중증 대동맥판협착증 환자의 관리(ESC/EACTS 가이드라인, 2017)

LVEF, left ventricular ejection fraction (좌심실구혈률); SAVR, surgical aortic valve replacement (수술적 대동맥판삽입); TAVI, transcatheter aortic valve implantation (경피적 대동맥판삽입).

*아래에 제시한 항목 중 하나라도 존재한다면 수술을 고려해야 함(Class IIa)

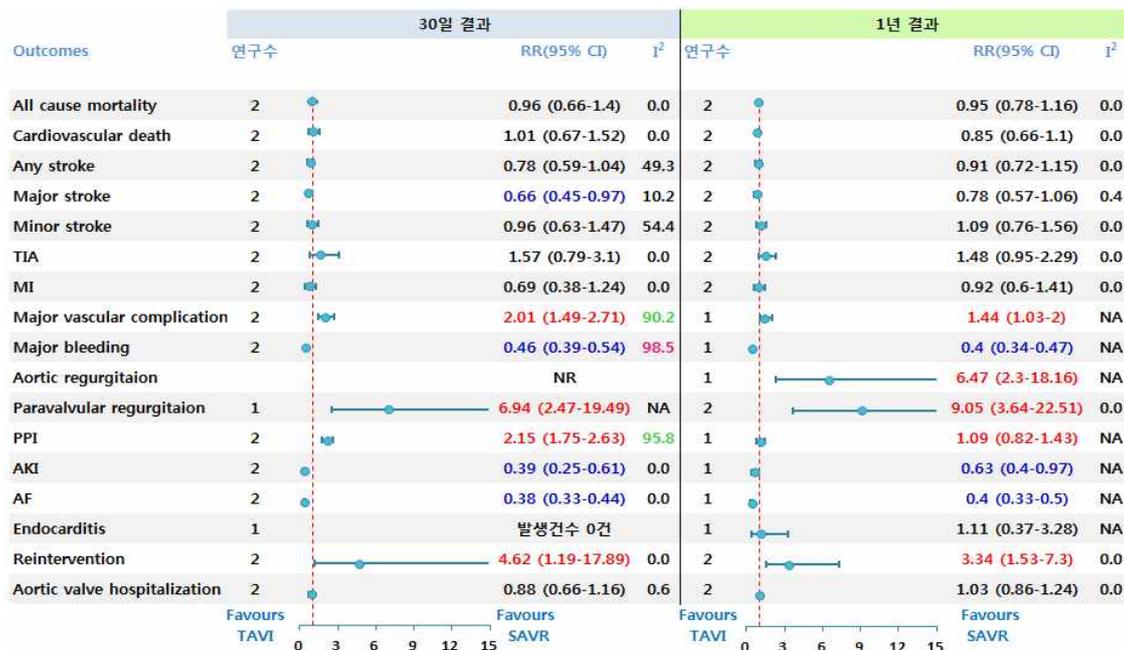
- 최고 혈류 속도 >5.5 m/s
- 중증의 판막 석회화 + 최고 혈류 속도 진행 ≥ 0.3 m/s
- 설명되지 않는 신경호르몬의 현저한 증가(나이와 성별로 교정된 정상범위에 비해 >3 배)
- 중증의 폐고혈압(폐동맥 수축압 >60 mmHg)

5.2 체계적 문헌고찰 선행연구

2019년 TAVR의 임상적 안전성 및 효과성에 대해 수술위험도로 적응 대상을 구분하여 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 선택문헌은 중위험군 2개 연구(4편)이었다(박동아 등, 2019).

수술 중위험군은 PARTNER 2A 연구와 SURTAVI 연구, 총 2개의 RCT가 있었고, 일차 결과지표인 30일, 1년 전체 사망에 대한 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다(30일 전체 사망률 RR 0.96, 95% CI

0.66-1.40, 1년 전체 사망률 RR 0.95, 95% CI 0.78-1.16). 이차 결과지표인 1년 초과 전체 사망, 심혈관질환 관련 사망의 발생도 두 군간 차이가 없었다. 주요 뇌졸중(major stroke)은 30일 시점에서 통계적으로 유의하게 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으나 1년, 2년 시점 결과는 두 군간 유의한 차이가 없었다. 반면, TIA는 30일, 1년 시점에는 두 군간 차이가 없었으나, 2년 시점 메타분석 결과 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 TIA 발생이 높았다. TAVR가 SAVR에 비해 통계적으로 유의하게 높게 발생하는 결과지표는 주요 혈관합병증, 대동맥판 역류, 영구적 심박동기 삽입, 재시술 등이었고, TAVR가 SAVR에 비해 통계적으로 유의하게 낮게 발생하는 결과지표는 주요출혈, 급성 신장손상, 심방세동 등이었다.



NR: not reported, NA: not applicant

그림 1.4 수술 중위험군의 질환 및 재입원 등 발생 결과

Ontario HTA보고서에 따르면 증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자의 수술 중위험군에서 TAVR는 2년 시점의 모든 원인 사망과 장애를 초래하는 뇌졸중 발생위험이 SAVR에 비해 비열등하고, 합병증의 양상은 두 개의 기술이 다르다고 보고했다(GRADE: High). 또한 TAVR valve비용은 약 \$23,000이고, SAVR 비용은 \$6,000로 TAVR 비용이 더 비싸고, 더 효과적인 경향을 보였다. 단, 비용-효용분석에서 온타리오의 임계값 \$100,000를 기준으로 할 때 비용-효과적일 비율은 60% 미만이었다(Ontario Health, 2020).

Singh 등(2018)은 수술 중위험군에서의 TAVR와 SAVR의 안전성, 유효성에 대해 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 8편의 문헌을 선택하였다. 그 결과, 30일, 1년의 모든 원인 사망은 TAVR와 SAVR 두 군간 차이가 없었고(30일 사망 p-value 0.07, 1년 사망 p-value 0.53). 하지만, 영구적 심박동기 삽입은 TAVR군에서 더 높았다(p-value <0.0001).

본 재평가에서는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험(intermediate risk) 대상에서 경피적 대동맥판삽입의 안전성 및 유효성에 대해 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 실시하고, 의료비용 등에 대해 문헌을 정리하고, 소위원회 논의를 수행하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험(intermediate risk) 대상에서 경피적 대동맥판삽입의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위해 체계적 문헌고찰(systematic review)을 수행하였다. 체계적 문헌고찰 방법은 기존 한국보건의료연구원에서 수행한 보고서(박동아 등, 2019) 연구의 업데이트 체계적 문헌고찰로 수행하였다. 모든 평가방법은 「경피적 대동맥판삽입」 소위원회(이하 ‘소위원회’라 함)의 논의를 거쳐 확정하였다.

핵심질문은 “증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험(intermediate risk) 대상에서의 경피적 대동맥판삽입은 수술적 대동맥판 치환술에 비해 안전하고, 효과적인가?”이다.

1.2 PICO-TS

경피적 대동맥판삽입의 PICO-TS는 아래와 같으며, 소위원회의 논의를 통해 연구설계는 RCT문헌만을 선택하였다. 또한, 안전성 지표는 수술의 목적이 아닌 결과로 나타난 이벤트에 해당하는 30일 전체 사망과 뇌졸중 등 신경학적 사건 발생, 심근경색, 심방세동, 심내막염, 혈전색전증 등으로 정하였다.

표 2.1 핵심질문의 PICOTS-SD

내용	
Patients	• 증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 저위험군
Intervention	• 경피적 대동맥판삽입
Comparators	• 수술적 대동맥판 치환술
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 지표 <ul style="list-style-type: none"> - 전체 사망률(all-cause mortality): 30일 - 뇌졸중 등 신경학적 사건: stroke, TIA 등 - 심근경색 - 심방세동 - 심내막염 - 혈전색전증 • 유효성 지표 <ul style="list-style-type: none"> - 전체 사망률(all-cause mortality): 1년, 2년, 3년, 5년 - 심혈관계 관련 사망률 - 주요 혈관 합병증 - 주요 출혈: 생명위협 또는 장애초래 출혈 - 대동맥판 역류 발생률: moderate 이상 - 급성 신장손상 - 대동맥판막 관련 재시술율 - 영구적 심박동기 이식율 - 대동맥판 관련 재입원율 - 재원기간 - 삶의 질 - NYHA class: 3등급 이상 - 6분 걷기테스트 • 경제성 결과지표
Time	- 추적관찰기간: 제한 없음, 검색기간은 2017년 이후
Setting	- 제한하지 않음
Study Design	- 무작위비교 임상시험연구(Randomized Controlled Trial, RCT)

1.3 문헌검색

문헌검색은 기존 한국보건의료연구원에서 수행한 보고서(박동아 등, 2019)의 검색이 2018년 5월까지 시행되어 본 연구에서는 2017년 이후 출판된 문헌으로 검색기간을 제한하였다. 문헌검색은 국내와 국외 데이터베이스로 나누어 수행하였으며, 구체적인 검색전략과 검색결과는 <부록>에 제시하였다.

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)을 이용하였다. 국외 데이터베이스에서의 검색은 각 DB별 특성을 고려하여 통제어휘(MeSH, Emtree), text word, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 제1차 소위원회 논의를 통해 최종 검색어를 확정하였고, 2020년 7월 9일에 최종 검색을 완료하였다. 검색에 활용한 국외 데이터베이스는 다음과 같다.

표 2.2 국외 데이터베이스

검색원	Web 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
CENTAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	http://www.thecochranelibrary.com

1.3.2 국내

국내 검색 문헌은 아래에 기술된 5개의 데이터베이스를 이용하였다. 제1차 소위원회 논의를 통해 최종 검색어를 확정하였고, 2020년 7월 9일에 최종 검색을 완료하였다. 검색에 활용한 국내 데이터베이스는 다음과 같다.

표 2.3 국내 데이터베이스

검색원	Web 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr
한국학술정보(KISS)	http://kiss.kstudy.com
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss4u.net
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr

1.4 문헌선정

문헌의 선택 및 배제기준은 소위원회의 심의를 거쳐 확정하였다. 충분한 논의를 위해 우선 검색된 문헌을 검토하여 전체 현황을 파악한 후 초안을 작성하여 위원회를 통해 의견을 수렴하였다. 문헌 선택 및 배제기준은 다음과 같다.

표 2.4 선정기준 및 배제기준

선정기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> - 증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자를 대상으로 한 연구 - 중재기술로 경피적 대동맥판삽입을 시행하고, 수술적 대동맥 치환술과 비교한 연구 - 수술위험군 분류가 중위험군, 저위험군이 명확한 문헌 - 사전에 정한 결과지표에 대해 보고한 연구 - 연구설계: 무작위비교 임상시험연구 	<ul style="list-style-type: none"> - 특정질환자 등 하위그룹 대상자만을 분석한 연구 - 각 중재군의 연구대상자 수가 30명 이하인 연구 - 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록, 학위논문, 기관보고서 등) - 한글 또는 영어로 출판되지 않은 연구 - 원문 확보 불가 - 중복 출판된 문헌

1.5 비뚤림 위험평가

동 평가의 문헌 비뚤림 위험 평가는 무작위배정 비교임상연구(randomized controlled trial, RCT)의 평가도구인 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 이용하여 평가하였다(Higgins 등, 2011). RoB는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성(연구비 재원)의 7개 문항으로 이루어져 있다. 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, 관련 평가 항목에 대한 정보가 충분하지 않거나 기술되어있지 않아 판단하기 어려우면 '불확실'로 평가한다. 비뚤림 위험이 적을 것으로 판단되면 '낮음'으로 평가한다.

표 2.5 비뚤림 위험 평가 항목

비뚤림 유형	평가 항목	평가 결과
선택 비뚤림	무작위 배정순서 생성	낮음/높음/불확실
	배정순서 은폐	
실행 비뚤림	연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	
결과확인 비뚤림	결과 평가에 대한 눈가림	
탈락 비뚤림	불충분한 결과자료	
보고 비뚤림	선택적 보고	
민간연구비 비뚤림	기타 잠재적 비뚤림	

1.6 자료추출

일관성 있는 자료추출을 위해 자료추출 서식을 작성하고, 시범적으로 서식이 적절한지를 확인한 후 소위원회에서 자료추출 서식을 검토받았다. 자료추출은 1명의 평가자가 자료추출 서식을 활용하여 자료추출을 진행한 후 추출된 내용은 다른 평가자가 재검토하도록 하였다. 자료추출 내용에 의견 불일치가 있을 경우 평가자 회의를 통해 논의하고 합의하였다.

주요 자료추출 내용은 연구설계, 결과에 영향을 주는 연구대상 및 (비교)중재의 특성, 사전에 정한 임상적 안전성 및 유효성 결과 등이 포함되었다. 모든 자료는 연구단위로 추출하고, 동일 연구의 결과지표가 중복 보고된 경우 최신 문헌을 기준으로 분석에 활용하였다.

1.7 자료합성

연구 결과는 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하였다. RCT연구로 제한하여 문헌 간 이질성이 크지 않을 것으로 예상되어 고정효과(fixed-effect)모형을 사용하였고, 통합추정치 분석시 이분형 변수는 상대위험도(Risk Ratio, RR)로 산출하고 연속형 변수는 가중평균차이(Weighted mean difference, WMD)로 산출하였다.

또한, 하나의 문헌에서 동일한 분류군에 2개 이상의 결과(하위그룹별 결과)가 존재할 경우 코크란 핸드북(6.5.2.10 Combining groups)의 가이드라인에 따라 하나의 값으로 변환하여 합성하였다 (Higgins 등, 2019).⁴⁾ 이분형 결과지표는 두 중재군의 총 환자 수와 발생자 수를 합해서 메타분석을 시행하였고, 연속형 결과지표는 아래 그림의 수식을 적용하여 두 그룹의 평균을 한 그룹으로 변환하여 메타분석을 시행하였다.

	Combined groups
Sample size	$N_1 + N_2$
Mean	$\frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$
SD	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

그림 2.1 연속형 자료의 두 그룹이상의 결과 변환하는 방법 (출처: 코크란 핸드북)

또한, 메타분석 시 이질성(heterogeneity)은 우선 forest plot을 통하여 시각적으로 확인하고, I² 통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다. I² 통계량이 0~25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25~50%는 낮은 수준, 50~75%는 중등도 수준, 75~100%는 높은 것으로 해석하였다. 통계분석은 STATA version 12.0을 이용하였다.

4) Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019

1.8 근거 수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하였다.

III

평가 결과

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

2017년 이후 국내외 데이터베이스를 통해 총 10,277편(국외 10,010편, 국내 267편)이 검색되었으며 중복된 문헌을 배제한 후 남은 8,661편을 대상으로 문헌선택배제를 진행하였다. 제목 및 초록 검토를 통한 1, 2차 선택배제 과정을 통해 32편의 문헌이 선택되었고, 원문 검토를 통해 2017년 이후 경피적 대동맥판삽입의 수술 중위험군 대상 문헌은 최종 10편이 선택되었다.

2019년 수행된 연구보고서(박동아 등, 2019)⁵⁾의 선택문헌 3편을 추가해 최종 문헌은 13편이며, 이중 임상적 안전성과 유효성을 보고한 문헌은 6편(2개 연구)이었고, 경제성 결과지표를 보고한 문헌은 총 7편이었다. 선택 목록은 부록에 제시하였다.

5) 박동아, 설아람, 윤지은, 김윤정, 이나래, 김유림, 한해림. TAVI 레지스트리 분석을 통한 재평가 연구. 건강보험심사평가원. 2019;1-359.

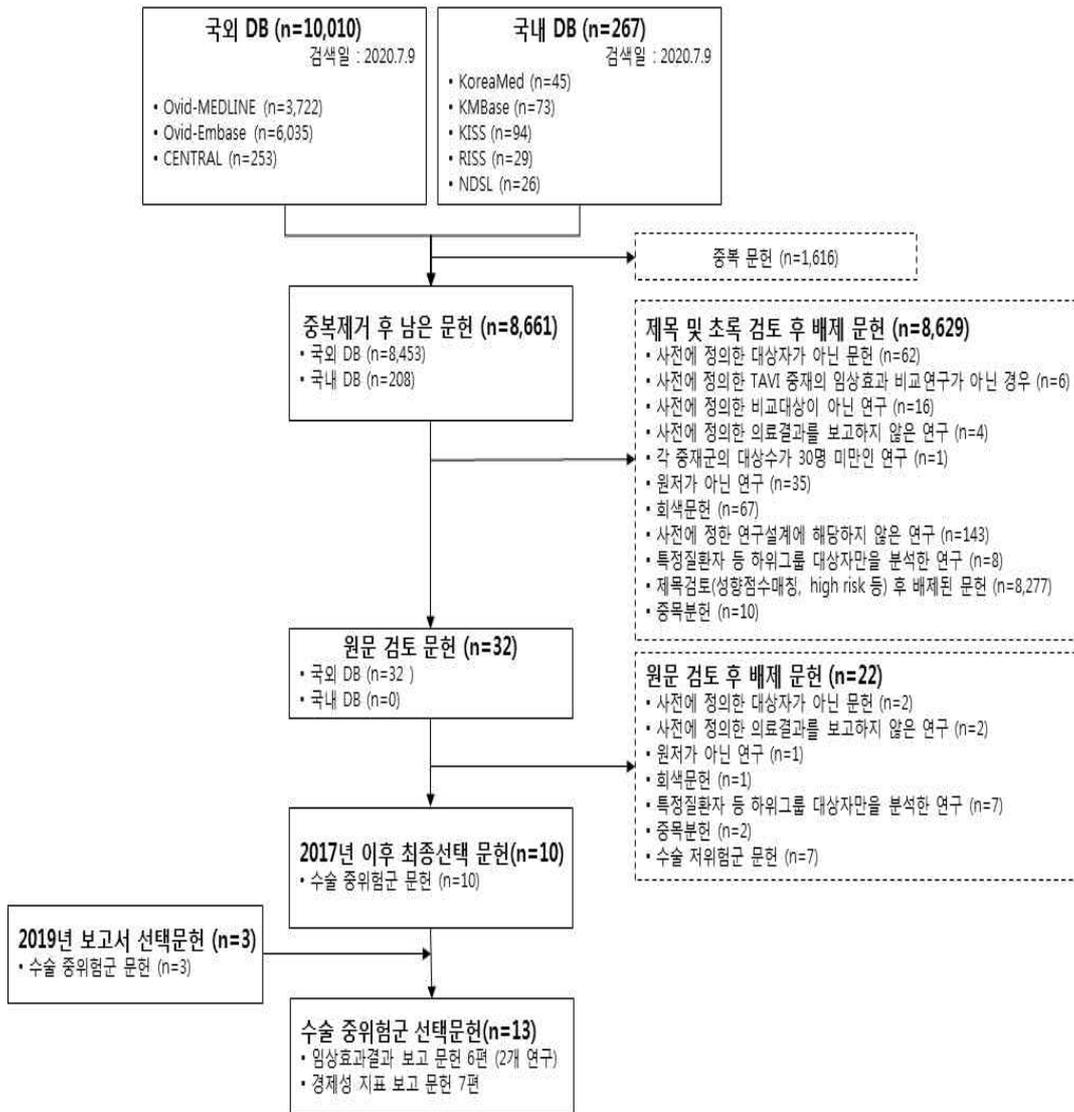


그림 3.1 수술 중위험군 문헌선정 흐름도

2. 임상적 안전성 및 유효성 결과

2.1 임상적 안전성 및 유효성 문헌의 비뚤림 위험평가 결과

최종 선택된 수술 중위험군의 임상적 안전성 및 유효성 관련 무작위배정 비교임상연구는 2개로 총 6편의 문헌이 포함되었고, 이에 대해 코크란 RoB로 비뚤림 위험 평가를 하였다. 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 타당성을 위협하는 다른 잠재성인 민간연구비 등 7가지 영역을 평가하였다.

무작위 배정순서 생성은 PARTNER 2A에서는 비뚤림 위험이 낮았으나 SURTAVI연구는 보고하지 않아 '불확실'로 평가하였다. 배정순서 은폐는 2개의 연구 모두 보고하지 않아 '불확실'로 평가하였다. 참여자, 연구자 눈가림과 결과평가 눈가림은 중재 및 비교중재가 시술(수술)로 눈가림이 불가능하거나 어려울 수 있으나 결과지표가 사망 또는 심혈관계 합병증 등으로 객관적인 지표이며, 명확한 기준을 바탕으로 객관적인 자료를 바탕으로 평가되어 '낮음'으로 평가되었다. 불충분한 결과자료는 처음 연구대상자에 관한 결과를 보고하고 있어 '낮음'으로 평가하였고, 선택적 보고는 프로토콜에 지시한 결과지표를 보고하고 있어 '낮음'으로 평가되었다. 또한, 2개의 연구 모두 연구비 출처가 의료기기 제조사로 민간 연구비 출처로 인한 비뚤림 위험이 '높음'으로 평가하였다. 자세한 내용은 아래 그림과 같다.

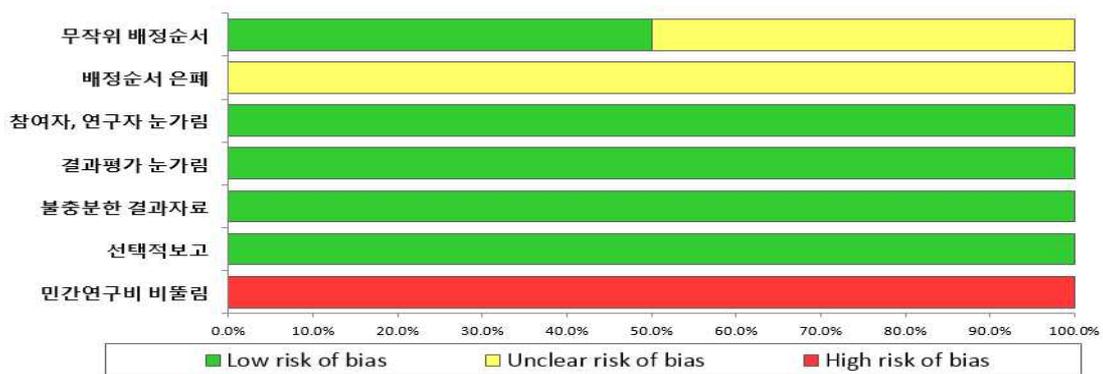


그림 3.2 수술 중위험군 비뚤림 위험 그래프

Trial	Author (year)	무작위 배정순서	배정순서 은폐	참여자, 연구자 눈가림	결과평가 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	민간 연구비 지원
PARTNER 2A	Leon (2016), Baron (2017), Makkar (2020)	✔	!	✔	✔	✔	✔	✘
SURTAVI	Reardon (2017), Durko (2018), Van Mieghem (2020)	!	!	✔	✔	✔	✔	✘

✔ 낮음 ! 불확실 ✘ 높음

그림 3.3 수술 중위험군 비뚤림 위험에 대한 평가 결과 요약

2.2 임상적 안전성 및 유효성 문헌의 일반적 특성

본 연구는 문헌 수 기준이 아닌 연구를 기준으로 결과를 정리하였다. 최종 선택된 무작위배정 비교임상연구(RCT)는 총 2개(6편)이었고, 총 환자 수는 3,692명이었으며, 선정기준은 STS PROM 4~8%, 3~15%이었다.

PARTNER 2A 연구는 미국, 캐나다 다국가 57개 기관에서 수행하였고, SAPIEN XT(2세대) valve를 사용하였다. 환자 수는 총 2,032명(TAVR 1,011명, SAVR 1,021명)이었고 추적관찰 기간은 최대 5년이었다. SURTAVI 연구는 미국, 유럽, 캐나다 다국가 87개 기관에서 수행하였고, Corevalve(2세대)와 Evolut R(3세대) valve를 사용하였다. 환자 수는 총 1,660명(TAVR 864명, SAVR 796명)이었고, 추적관찰 기간은 최대 2년이었다.

표 3.1 수술 중위험군 연구의 선택기준 및 환자 특성

Trial	문헌 수	문헌	모집기간/ 선정 기준	국가	참여 기관	Valve (세대)	접근 경로	환자 수 (TAVR/SAVR)	추적 기간 (최대)
PARTNER 2A	3	Baron (2017)*, Leon (2016)*, Makkar (2020)	2011.12.-2013.11 STS PROM 4-8%	다국가 (미국, 캐나다)	57	SAPIEN XT (2세대)	TF, TA	2,032 (1,011/1,021)	5년
SURTAVI	3	Reardon (2017)*, Van Mieghem (2020), Durko (2018)	2012.6.19.-2016.6.30. STS PROM 30일 수술사망률 3-15%	다국가 (미국, 유럽, 캐나다)	87	CoreValve, Evolut R (2세대, 3세대)	TF, SC, TA	1,660 (864/796)	2년

TF, trans-femoral; TA, trans-apical

* 2019년 보고서 선택문헌

2개 연구는 모두 심장팀 동의하에 대상자를 선정하였고, 구성은 다학제로 구성되었다. PARTNER 2A 연구는 전원 동의여부는 언급되지 않았으나, 합의기준에 STS 점수가 4 미만인 경우 STS 위험 점수 알고리즘에 포함되지 않는 주요 합병증이 있는 중간 위험 환자인지를 심장팀에서 결정하였다. SURTAVI 연구는 다학제로 구성되었고, 무작위배정을 위해 환자 적절성과 치료 적절성에 관해 임상판단을 만장일치로 합의하였다.

표 3.2 수술 중위험군 연구의 심장팀 역할 및 구성

Trial	심장팀 논의 (전원합의여부)	심장팀 구성	합의기준
PARTNER 2A	심장팀 논의함 (불확실)	다학제로 구성, 구체적 구성사항은 보고하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> 대상자 STS ≥ 4 또는 수술가능, 수술 중위험 등 심장팀에서 결정 STS 점수 < 4인 경우, STS 위험 점수 알고리즘에 포함되지 않는 주요 합병증이 있는 중간 위험 환자인지를 심장팀에서 결정
SURTAVI	심장팀 논의함 (전원동의)	기관별 다학제 (local)	<ul style="list-style-type: none"> 심장팀은 무작위배정을 위한 환자 적절성과 치료 적절성에 대해 임상판단을 만장일치로 합의함(unanimously agree) 국제 심사 위원회가 환자의 적격성을 확인

수술 중위험군 연구의 평균 연령은 80세 정도로 비슷하였고, 남자 비율은 54~57%였다. PARTNER 2A 연구의 평균 STS 점수는 5.8%, SURTAVI 연구는 4.4%이었다. 두 연구의 기저 특성이 10% 정도 차이가 나는 특성은 NYHA class 3등급 이상 환자의 분포, CABG 수행 환자 분포, 뇌혈관 질환 등이었다.

표 3.3 수술 중위험군 연구의 대상자 특성

(단위: %)

Trial	중재	N	평균 연령 (세)	남자	평균 STS	평균 LES	NYHA 3/4	이전시술/수술						기저질환							
								CABG	PCI	Pace maker	AVR	CAD	PVD	뇌혈관 질환	AF	MI	당뇨병	고혈압	신장 질환	간질환	COPD
PARTNER 2A	TAVR	1011	81.5	54.2	5.8	NR	77.3	23.6	27.1	11.7	5.0	69.2	27.9	32.1	31.0	18.3	37.7	NR	5.0*	1.9	3.4
	SAVR	1021	81.7	54.8	5.8	NR	76.1	25.6	27.6	12.0	4.9	66.5	32.9	31.0	35.2	17.5	34.2	NR	5.2*	2.5	3.1
SURTAVI	TAVR	864	79.9	57.6	4.4	7.6	60.2	16.0	21.3	9.7	NR	62.6	30.8	뇌졸중 6.6 TIA 6.7	28.1§	14.5	34.1	92.7	1.6	0.5	2.1
	SAVR	796	79.7	55.0	4.5	8.0	58.1	17.2	21.2	9.0	NR	64.2	29.9	뇌졸중 7.2 TIA 5.8	26.5§	13.9	34.8	90.3	2.1	0.6	2.6

STS, Society of Thoracic Surgeons score; LES, Logistic EuroScore I; NYHA, New York Heart; CABG, coronary-artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; AVR, aortic-valve; CAD, coronary artery disease; PVD, peripheral vascular disease; AF, atrial fibrillation; MI, myocardial infarction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

*Creatinine >2 mg/dl, 산소필요, §AF와 atrial flutter를 합친 대상자

2.3 임상적 안전성 및 유효성 문헌의 분석 결과

모든 결과는 효과의 경향 파악을 위해 메타분석을 시행하였고, 2편 이상 합성이 가능한 경우에만 결과를 해석하였다. 이질성 위험이 중등도 이상으로 높을 것으로 판단되는 경우($I^2 \geq 50\%$) 결과를 제시하되 결과해석에 주의가 필요하다고 기술하였다.

2.3.1 사망

2.3.1.1 전체 사망률

전체 사망률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 시점의 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 전체 사망률은 30일, 1년, 2년 결과였다. 전체 사망률에 대한 메타분석 결과 30일 전체 사망률, 1년 전체 사망률, 2년 전체 사망률 모두 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(30일 전체 사망률 RR 0.96, 95% CI 0.66~1.40, $I^2=0.0\%$; 1년 전체 사망률 RR 0.95, 95% CI 0.77~1.16, $I^2=0.0\%$; 2년 전체 사망률 RR 0.98, 95% CI 0.83~1.15, $I^2=0.0\%$).

5년 전체 사망률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 두 군간 5년 전체 사망률의 차이가 없다고 보고하였다(Makkar (2020) 보고 HR 1.08, 95% CI 0.94~1.25).

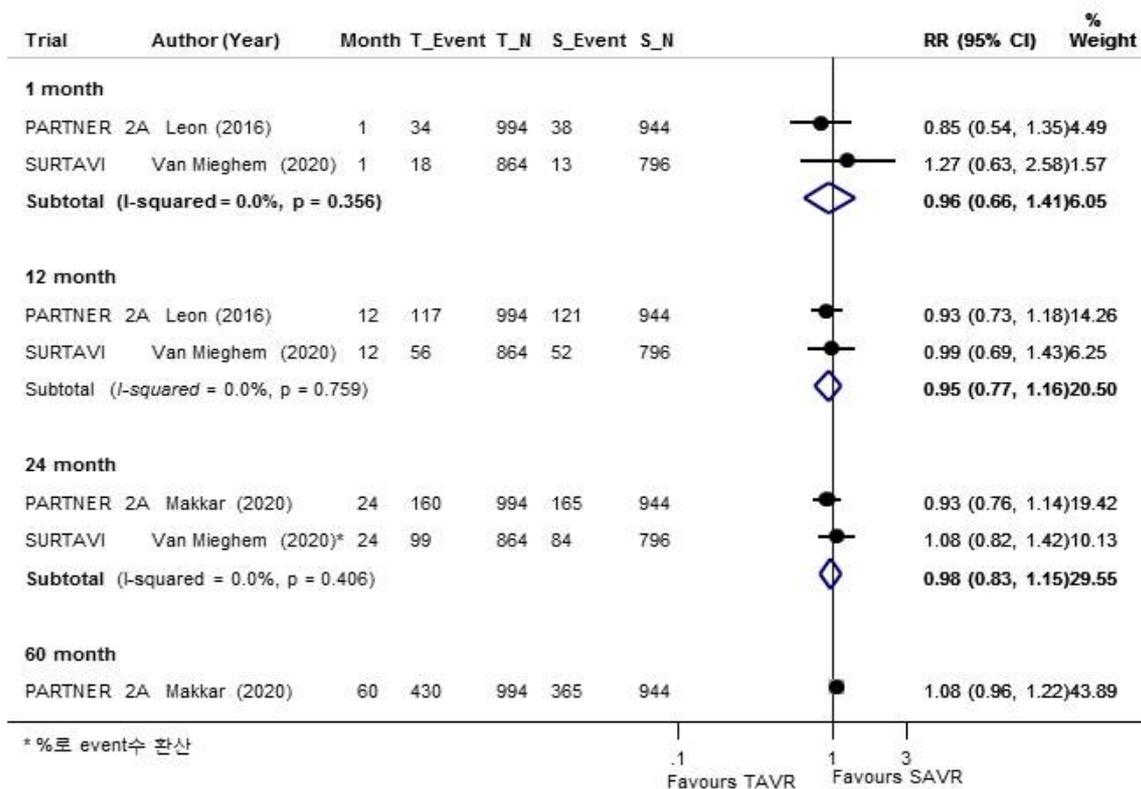


그림 3.4 수술 중위험군 전체 사망률

2.3.1.2 심혈관계 관련 사망률

심혈관계 관련 사망의 정의는 PARTNER 2A 연구는 판막 관련 사망(설명할 수 없는 돌연사 포함)과 비판막 관련 사망(울혈성 심부전, 급성 심근경색, 치명적인 부정맥 등)으로 발생한 사망으로 정의하였고, SURTAVI 연구는 밸브 학술연구 컨소시엄(Valve Academic Research Consortium, 이하 VARC)-2 기준에 따라 심장 원인으로 인한 사망, 신경학적 사건, 폐색전증, 파열된 대동맥류, 해리성 대동맥류 또는 기타 다른 혈관 질환 등으로 인한 사망, 모든 시술과 관련 원인, 구조적 또는 비구조적 판막기능 장애 또는 판막 관련 부작용을 포함한 모든 판막 관련 사망, 갑작스런 또는 원인 불명의 사망 중 하나에 해당되는 것으로 정의하였다.

심혈관계 관련 사망률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 심혈관계 관련 사망률에 대한 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 심혈관계 관련 사망률 모두 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(30일 심혈관계 사망률 RR 1.03, 95% CI 0.68~1.56, $I^2=0.0\%$; 1년 심혈관계 관련 사망률 RR 0.87, 95% CI 0.67~1.12, $I^2=0.0\%$; 2년 심혈관계 관련 사망률 RR 0.96, 95% CI 0.77~1.18, $I^2=0.0\%$).

5년 심혈관계 관련 사망률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 두 군간 5년 심혈관계 관련 사망률의 차이가 없다고 보고하였다(Makkar (2020) 보고 HR 1.01, 95% CI 0.84~1.22).

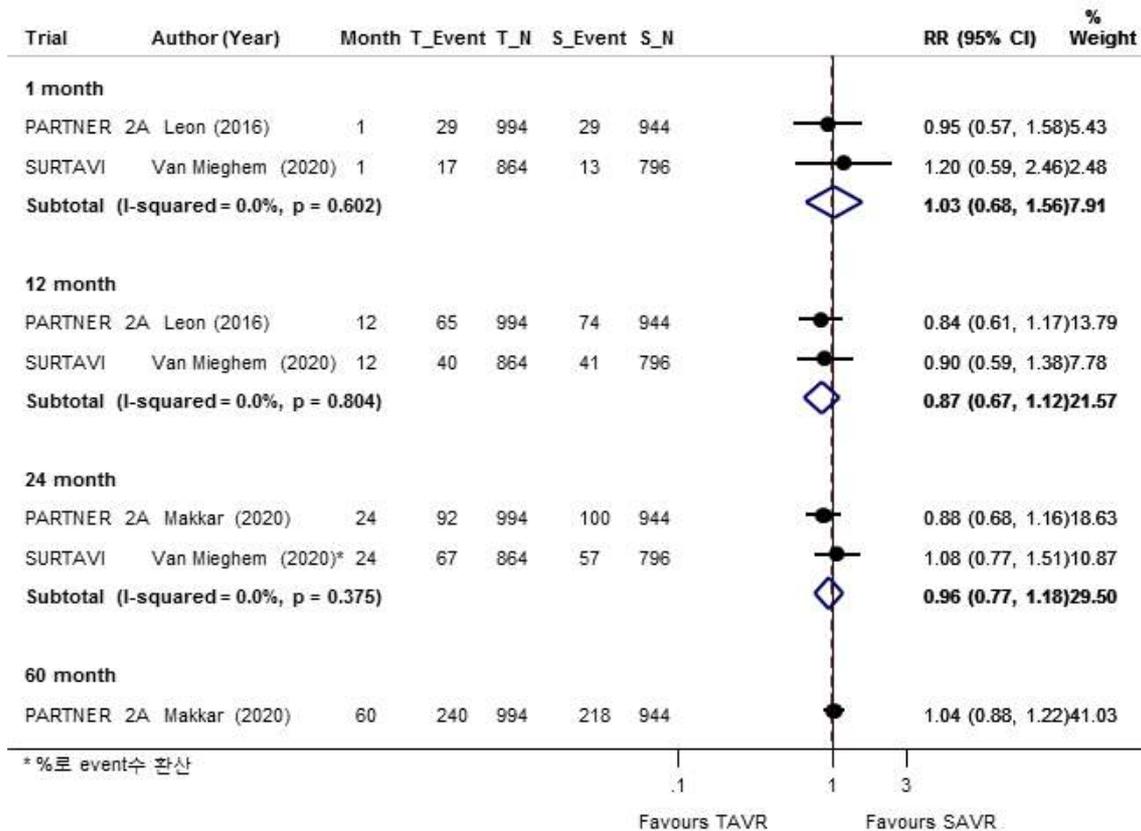


그림 3.5 수술 중위험군 심혈관계 관련 사망률

2.3.2 뇌졸중 등 신경학적 사건 발생

2.3.2.1 전체 신경학적 사건 발생(Neurological event – any)

전체 신경학적 사건 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 전체 신경학적 사건 발생률은 모두 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(30일 전체 신경학적 사건 발생률 RR 0.87, 95% CI 0.67~1.13, $I^2=34.0\%$; 1년 전체 신경학적 사건 발생률 RR 1.00, 95% CI 0.81~1.24, $I^2=0.0\%$; 2년 전체 신경학적 사건 발생률 RR 1.01, 95% CI 0.83~1.21, $I^2=49.6\%$).

5년 전체 신경학적 사건 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 두 군간 5년 전체 신경학적 사건의 발생률의 차이가 없었다고 보고하였다(Makkar (2020) 보고 HR 1.20, 95% CI 0.95~1.51).

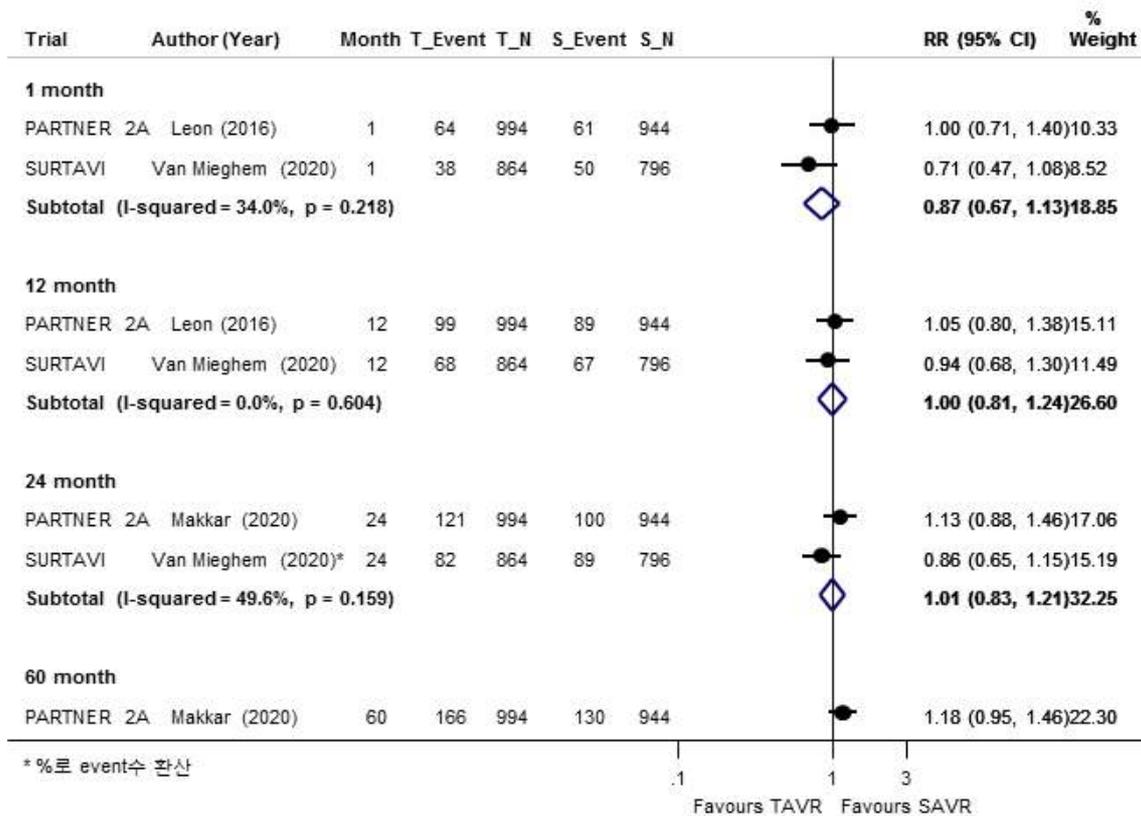


그림 3.6 수술 중위험군 전체 신경학적 사건 발생률

2.3.2.2 전체 뇌졸중 발생률

전체 뇌졸중 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 전체 뇌졸중 발생률은 모두 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 단, 2년 전체 뇌졸중 발생률의 I^2 는 64.4%로 이질성 위험이 있을 수 있어 결과해석에 주의가 필요하다(30일 전체 뇌졸중 발생률 RR 0.79, 95% CI 0.59~1.05, $I^2=45.6\%$; 1년 전체 뇌졸중 발생률 RR 0.89, 95% CI 0.70~1.14, $I^2=6.0\%$; 2년 전체 뇌졸중 발생률 RR 0.91, 95% CI 0.73~1.13, $I^2=64.4\%$).

5년 전체 뇌졸중 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 두 군간 5년 전체 뇌졸중 발생률은 차이가 없었다고 보고하였다(Makkar (2020) 보고 HR 1.16, 95% CI 0.89~1.50).

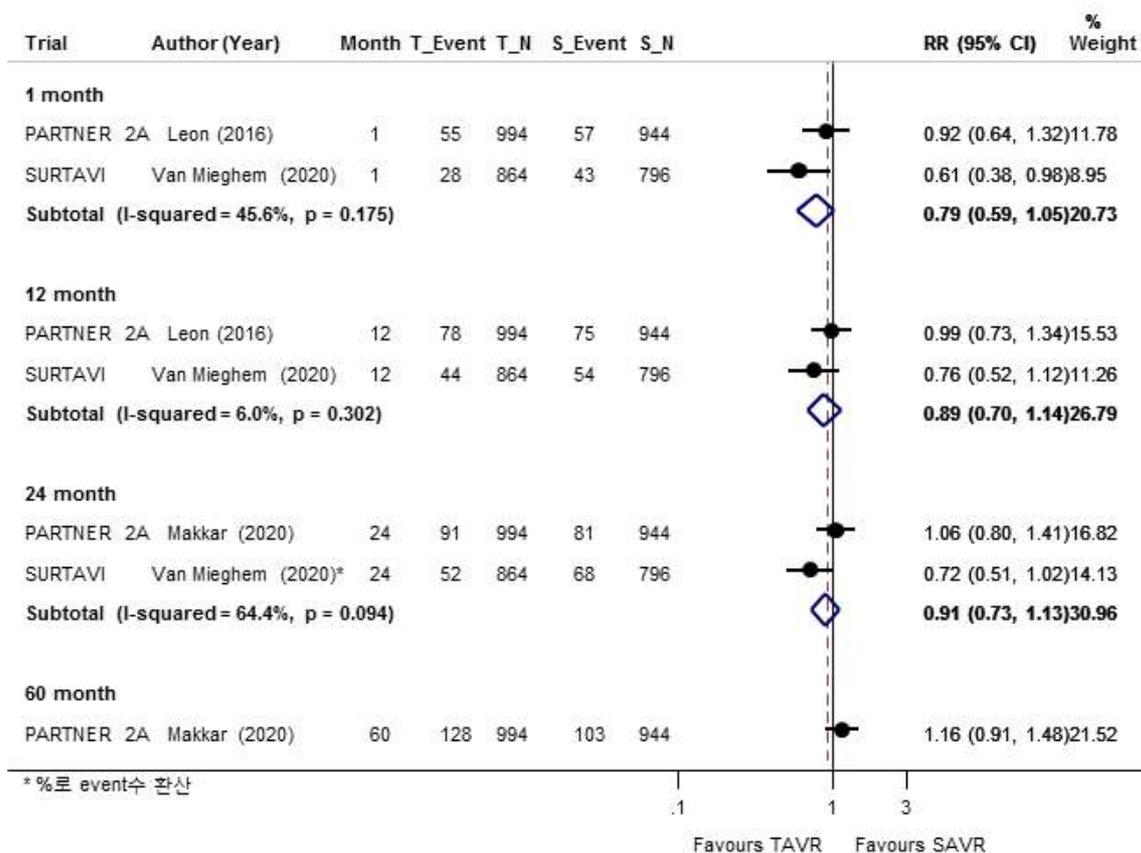


그림 3.7 수술 중위험군 전체 뇌졸중 발생률

2.3.2.3 심각한 뇌졸중(disabling stroke) 발생률

심각한 뇌졸중에 대한 정의기준은 PARTNER 2A 연구는 90일 시점 수정된 Rankin scale 2점 이상으로 정의하였고, SURTAVI 연구는 90일 시점 수정된 Rankin scale 2점 이상이거나 Rankin scale 범주가 추가되는 경우로 정의하였다.

심각한 뇌졸중 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한

시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일 심각한 뇌졸중 발생률은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 더 낮았다(RR 0.67, 95% CI 0.45~0.98, $I^2=0.0\%$). 하지만, 1년, 2년 심각한 뇌졸중 발생률은 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 2년 심각한 뇌졸중 발생률의 I^2 는 55.4%로 이질성 위험이 있을 수 있어 결과해석에 주의가 필요하다(1년 심각한 뇌졸중 발생률 RR 0.80, 95% CI 0.58~1.09, $I^2=0.0\%$; 2년 심각한 뇌졸중 발생률 RR 0.82, 95% CI 0.61~1.10, $I^2=55.4\%$). 5년 심각한 뇌졸중 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 두 군간 5년 심각한 뇌졸중 발생률은 차이가 없었다고 보고하였다(Makkar(2020) HR 1.05, 95% CI 0.77~1.44).

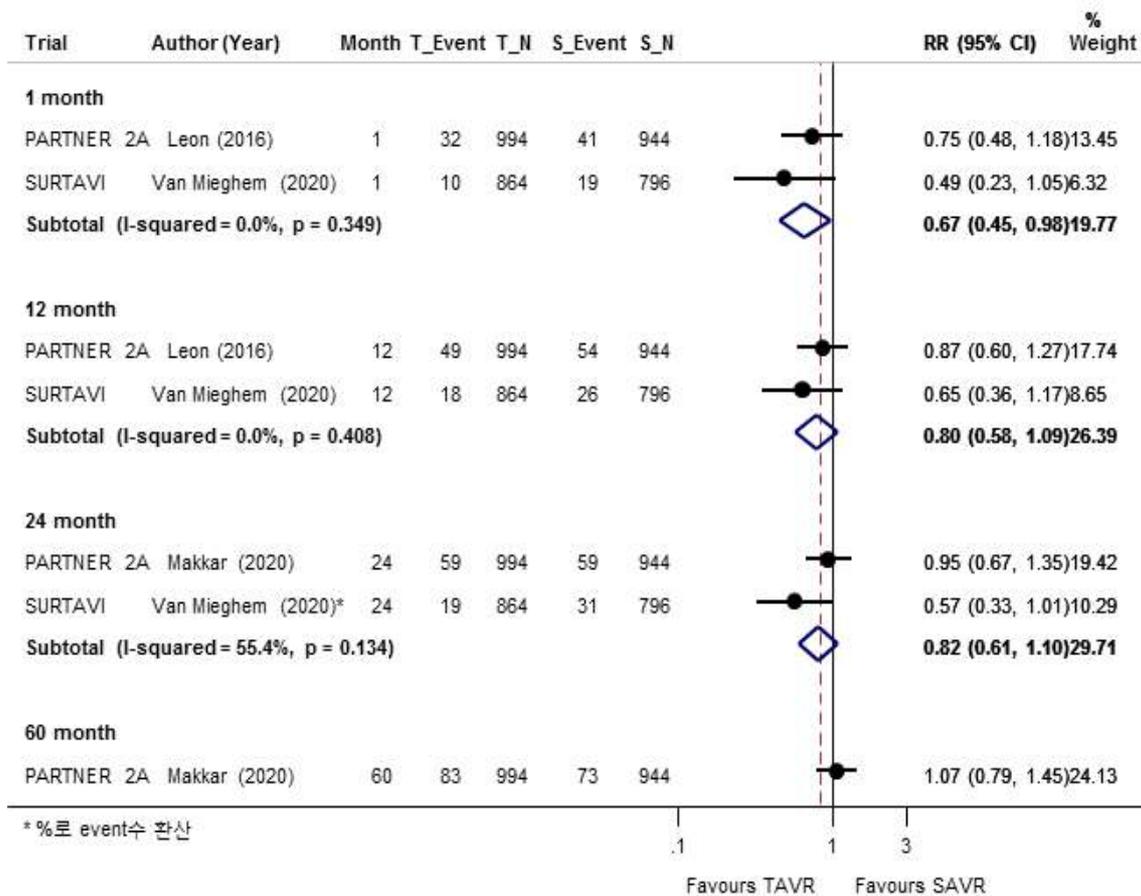


그림 3.8 수술 중위험군 심각한 뇌졸중 발생률

2.3.2.4 일과성 허혈성 발작(TIA, transient ischemic attack) 발생률

일과성 허혈성 발작의 정의기준은 PARTNER 2A 연구는 24시간 미만의 신경학적 장애로 정의하였고, SURTAVI 연구는 24시간 이내의 국소 또는 전체 신경학적 결손으로 정의하였다.

일과성 허혈성 발작 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 일과성 허혈성 발작 발생률은 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(30일 일과성 허혈성 발작 발생률 RR 1.62, 95% CI

0.80~3.29, $I^2=0.0\%$; 1년 일과성 허혈성 발작 발생률 RR 1.51, 95% CI 0.97~2.37, $I^2=0.0\%$; 2년 일과성 허혈성 발작 발생률 RR 1.34, 95% CI 0.93~1.93, $I^2=0.0\%$).

5년 일과성 허혈성 발작 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 두 군간 5년 일과성 허혈성 발작 발생률은 차이가 없었다고 보고하였다(Makkar(2020) 보고 HR 1.31, 95% CI 0.83~2.06).

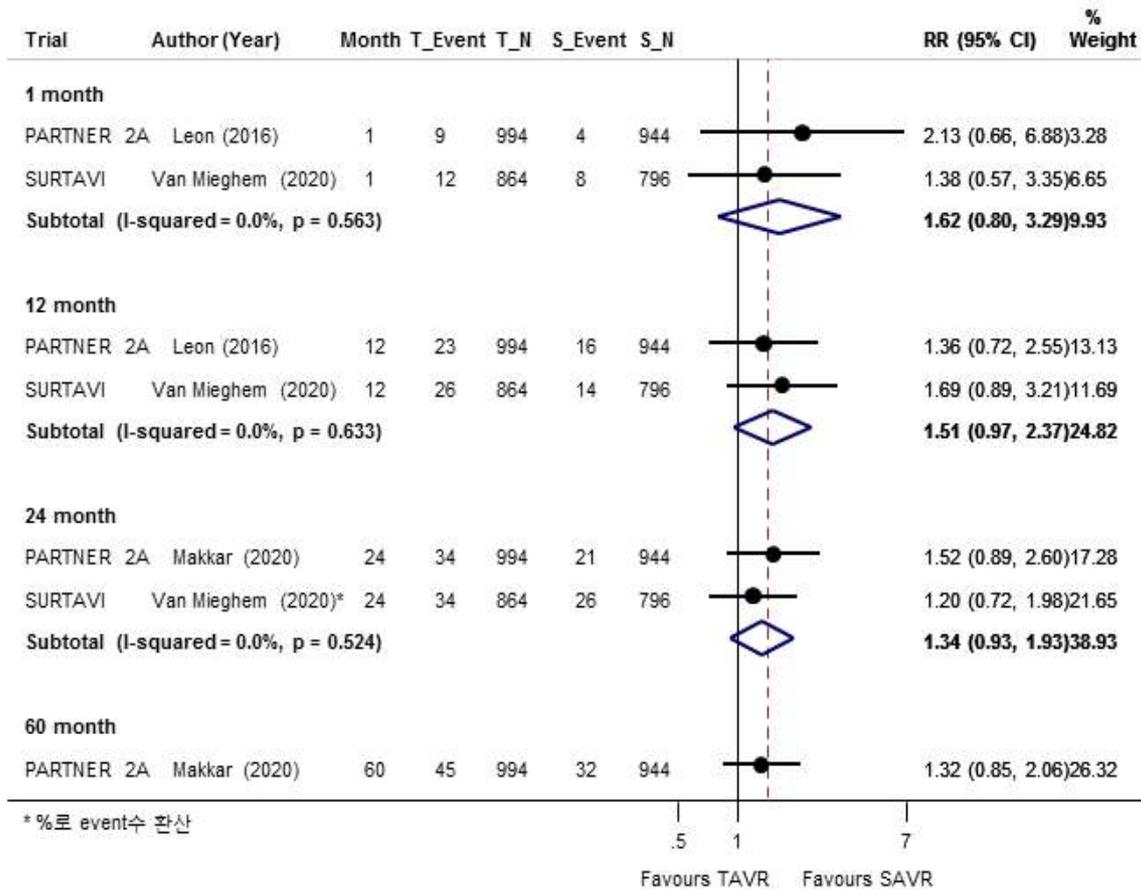


그림 3.9 수술 중위험군 TIA 발생률

2.3.3 주요 혈관 합병증 발생률

주요 혈관 합병증의 정의기준은 PARTNER 2A 연구는 대동맥박리, 사망 및 수혈(≥ 4 Unit)이 필요한 시술 부위 또는 혈관관련 손상, 계획되지 않은 경피적 또는 수술 중재, 비뇌성 색전증 등으로 정의하였고, SURTA VI 연구는 대동맥 박리, 접근 부위 또는 접근과 관련한 혈관 손상으로 인한 사망, 생명 위협 또는 심각한 출혈, 내장 허혈 신경장애, 수술이 필요하거나 절단 또는 비가역적 말단 기관 손상을 초래하는 색전(비뇌성), 계획되지 않은 혈관내 시술 또는 외과적 중재, 새로운 하지 허혈, 영구적인 시술 부위 손상 또는 수술로 정의하였다.

주요 혈관 합병증 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은

30일, 1년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년 주요 혈관 합병증 발생률은 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 이질성이 82.3%, 64.2%로 이질성 위험이 높아 결과 해석에 주의가 필요하다(30일 주요 혈관 합병증 발생률 RR 1.10, 95% CI 0.86~1.41, I²=82.3%; 1년 주요 혈관 합병증 발생률 RR 1.16, 95% CI 0.95~1.42, I²=64.2%).

2년 주요 혈관 합병증 발생률은 SURTAVI 연구에서만만 보고하였고, 두 군간 2년 주요 혈관 합병증 발생률은 차이가 없었다고 보고하였다(Van Mieghem(2020) 보고 발생률 차이 0.4%, 95% CI -3.7%~4.4%).

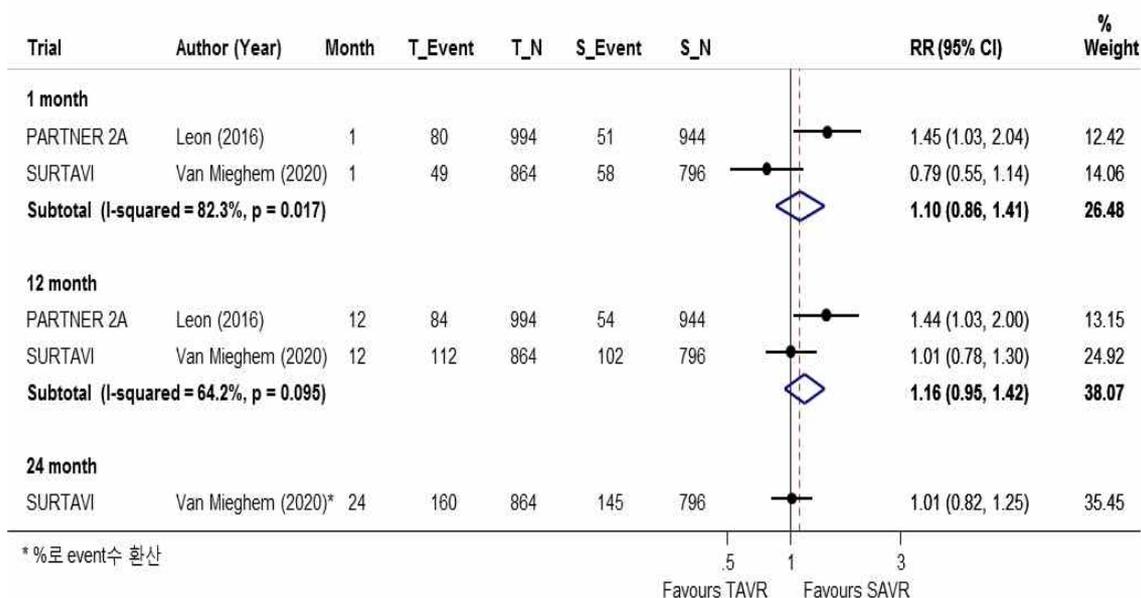


그림 3.10 수술 중위험군 주요 혈관 합병증 발생률

2.3.4 주요 출혈 발생률

주요 출혈의 합병증의 정의기준은 두 연구 모두 생명을 위협하거나 장애를 초래하는 출혈로 정의하였다. PARTNER 2A 연구는 치명적 출혈 또는 중요 장기(뇌내, 안구내, 심장맥 등)의 출혈, 저혈량/저혈당/지혈(vasopressors)/수술을 야기하는 출혈, hemoglobin \geq 5 g/dl 감소 또는 RBC 수혈 \geq 4 units 등으로 정의하였고, SURTAVI 연구는 치명적 출혈, 두개, 척추, 안구 같은 중요한 기관의 출혈 또는 심낭 천자를 필요로 하는 심낭 출혈, 저혈량 쇼크를 유발하는 출혈 또는 혈관수축제 또는 수술이 필요한 중증의 저혈압, hemoglobin \geq 5g/dL 또는 전혈 또는 RBC \geq 4 units 수혈을 필요로 하는 명백한 출혈로 정의하였다. 주요 출혈 발생률은 2개의 연구에서 30일과 1년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일 결과였다. 메타분석 결과 30일 생명위협 또는 장애초래 출혈 발생률은 TAVR군이 SAVR에 비해 통계적으로 유의한 낮았으나, I²가 98.5%로 이질성 위험이 높아 결과 해석에 주의가 필요하다(30일 생명위협 또는 장애초래 출혈 발생률 RR 0.46, 95% CI 0.39~0.54, I²=98.5%).

1년, 2년 시점 생명위험 또는 장애초래 출혈 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 출혈 발생 위험은 TAVR군이 SAVR군에 비해 더 낮았으며 통계적으로 더 낮다고 보고하였다(Leon(2016) 보고 1년 발생률이 33.6% 더 낮음, p-value <0.001; 2년 발생률 33.6% 더 낮음, p-value <0.001).

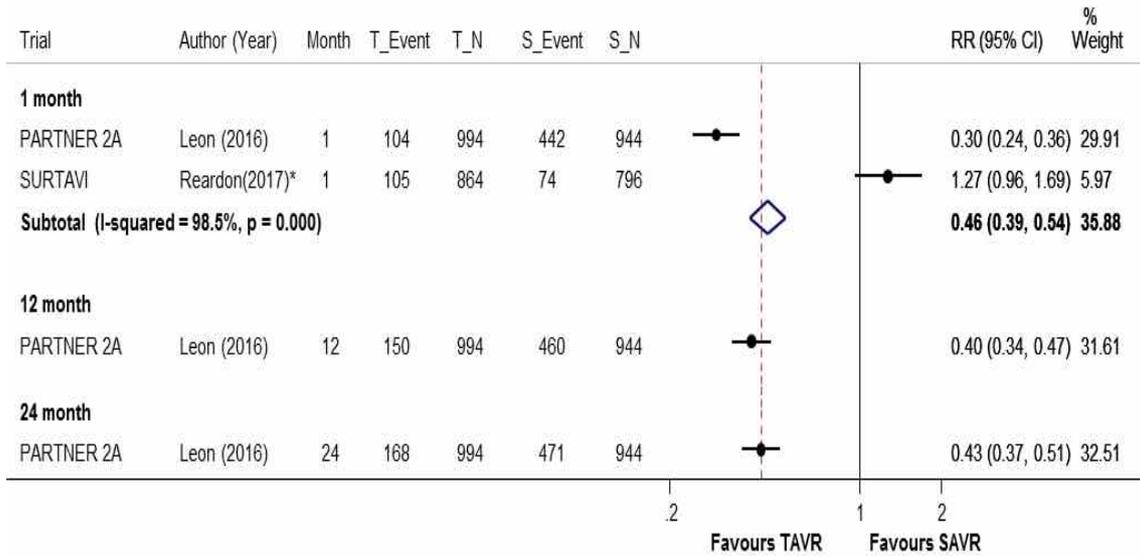


그림 3.11 수술 중위험군 생명위험 또는 장애 발생 출혈 발생률

2.3.5 대동맥판 역류 발생률

2.3.5.1 대동맥 판막주위 역류(Paravalvular Aortic regurgitation) 발생률

대동맥 판막주위 역류 발생은 소위원회에서 논의 하에 중등도(moderate) 이상을 발생으로 정의하고 분석하였다. 대동맥 판막주위 역류 발생률은 2개의 연구에서 30일, 6개월, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일과 2년 대동맥 판막주위 역류 발생률은 TAVR군이 SAVR에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.(30일 대동맥 판막주위 역류 발생률 RR 9.54, 95% CI 3.83~23.75, I²=0.0%; 2년 대동맥 판막주위 역류 발생률 RR 16.51, 95% CI 4.65~58.57, I²=0.0%).

6개월, 1년 대동맥 판막주위 역류는 SURTAVI 연구에서만 보고하였고, 5년 대동맥 판막주위 역류 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였다, 모든 연구에서 대동맥 판막주위 역류 발생률은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p-value <0.001).

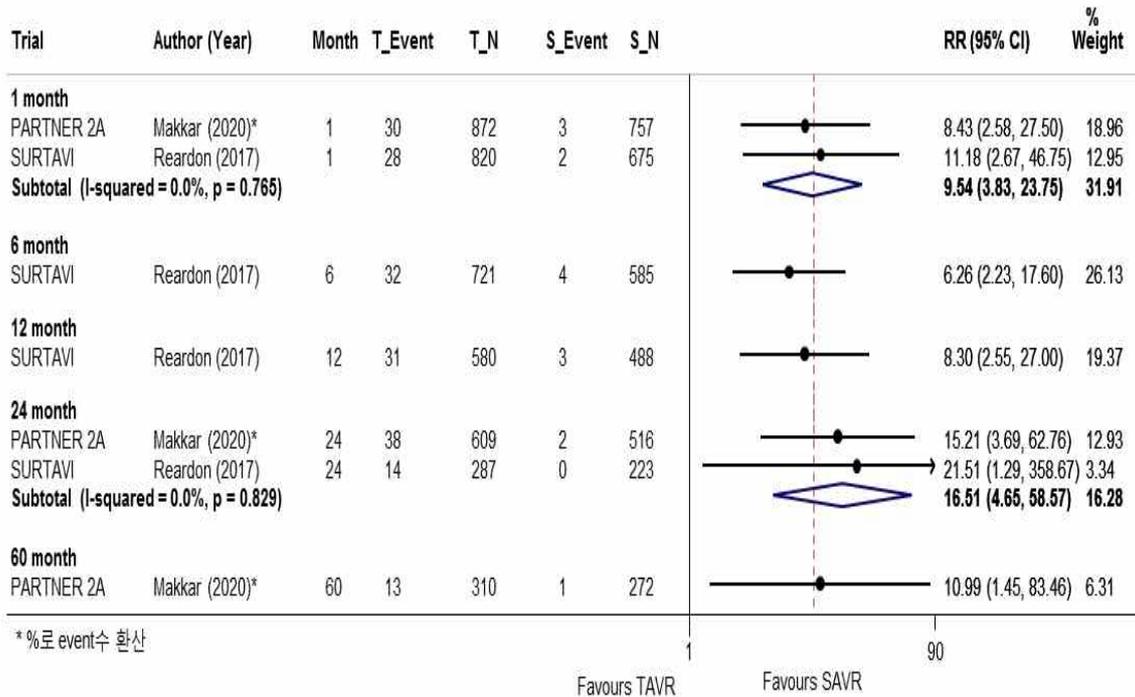


그림 3.12 수술 중위험군 대동맥 판막주위 역류(Paravalvular Aortic regurgitation) 발생률

2.3.5.2 전체 대동맥판막 역류(Total aortic valve regurgitation) 발생률

전체 대동맥판막 역류 발생은 소위원회에서 논의 하에 중등도(moderate) 이상을 발생으로 정의하고 분석하였다. 전체 대동맥판막 역류 발생률은 SURTAVI에서만 30일, 1년, 2년 결과를 보고하였고, 모든 시점의 전체 대동맥판막 역류 발생률은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p-value < 0.001).

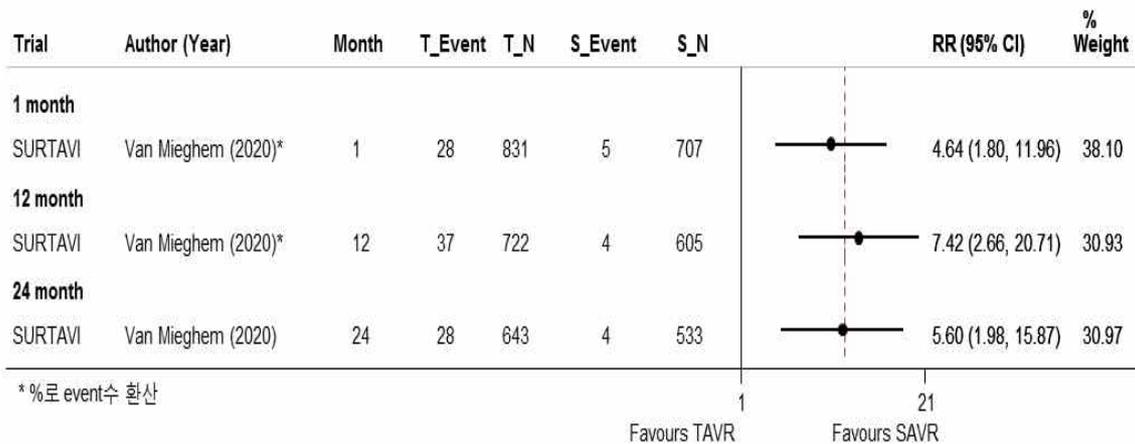


그림 3.13 수술 중위험군 전체 대동맥판막 역류(Total aortic valve regurgitation) 발생률

2.3.6 대동맥판막 관련 재시술율

대동맥판막 관련 재시술 정의기준은 PARTNER 2A 연구는 삽입(수술)한 대동맥판막의 변경 및 교체하는 경우 및 풍선 확장 등 수술적 대동맥판막 수술을 하는 경우로 정의하였고, SURTAVI 연구도 삽입(수술)한 대동맥판막의 변경 및 조정, 대체하는 모든 외과적 또는 경피적 중재적 카테터 시술을 하는 경우와 외과적 재수술 이외에도 풍선 확장, 중재적 조작, 대동맥판막 관련 합병증으로 인한 카테터 중재 등을 모두 포함하는 것으로 정의하였다.

대동맥판막 관련 재시술 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년을 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 대동맥판막 관련 재시술은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 단, 2년 결과의 I^2 가 51.9%로 이질성 위험이 있어 결과해석에 주의가 필요하다(30일 대동맥판막 관련 재시술 발생률 RR 7.10, 95% CI 1.30~38.84, $I^2=0.0\%$; 1년 대동맥판막 관련 재시술 발생률 RR 3.23, 95% CI 1.48~7.08, $I^2=0.0\%$, 2년 대동맥판막 관련 재시술 발생률 RR 3.10, 95% CI 1.41~6.83, $I^2=51.9\%$).

5년 대동맥판막 관련 재시술 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 대동맥판 관련 재시술은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(Makkar(2020) 보고 HR 3.26, 95% CI 1.32~8.08).

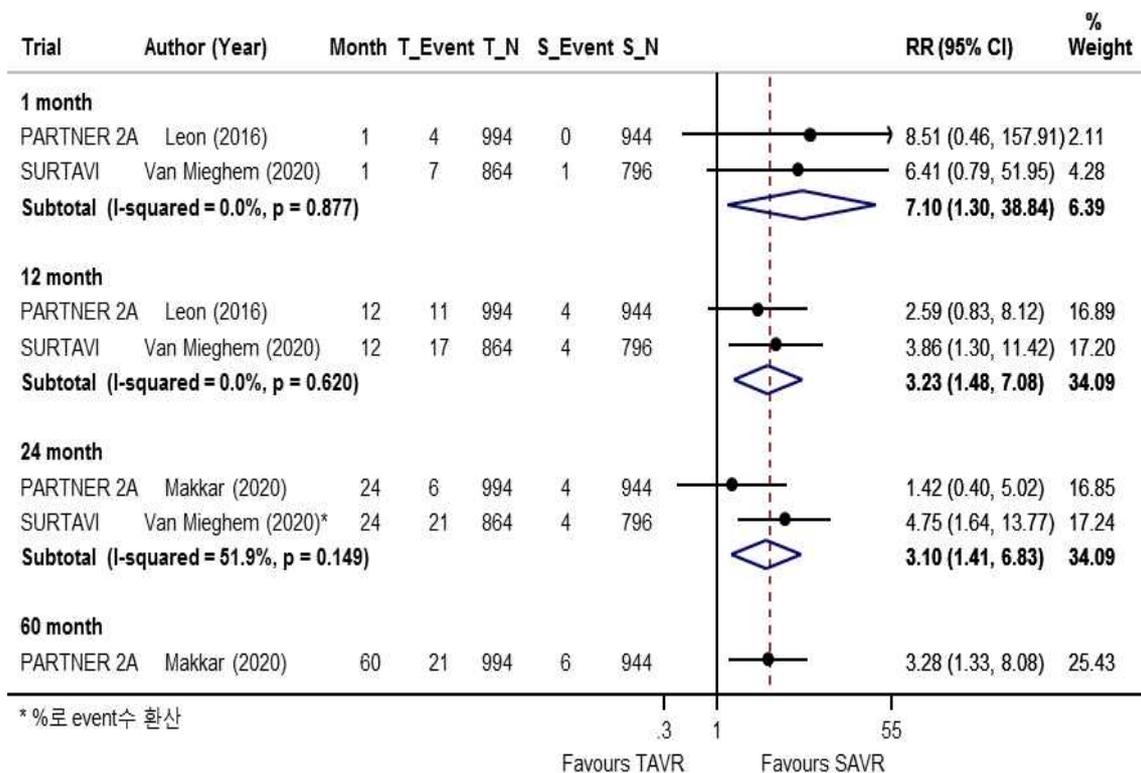


그림 3.14 수술 중위험군 대동맥판막 관련 재시술율

2.3.7 급성 신장손상(acute kidney injury) 발생률

급성 신장손상은 발생은 PARTNER 2A 연구에서는 신대체요법 또는 혈청크레티닌 증가 3단계 이상으로 정의하였고, SURTAVI 연구는 신대체요법을 받거나 혈청 크레티닌 2단계 이상 증가하는 것을 기준으로 정의하였다.

급성 신장손상 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일 결과였다. 메타분석 결과 30일 급성 신장손상 발생은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(30일 급성 신장손상 발생률 RR 0.39, 95% CI 0.25~0.61, $I^2=0.0\%$).

1년, 2년 급성 신장손상 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(Leon(2016) 보고 1년 발생률 차이 -2%, p-value 0.03; 2년 발생률 차이 -2.6%, p-value 0.01).

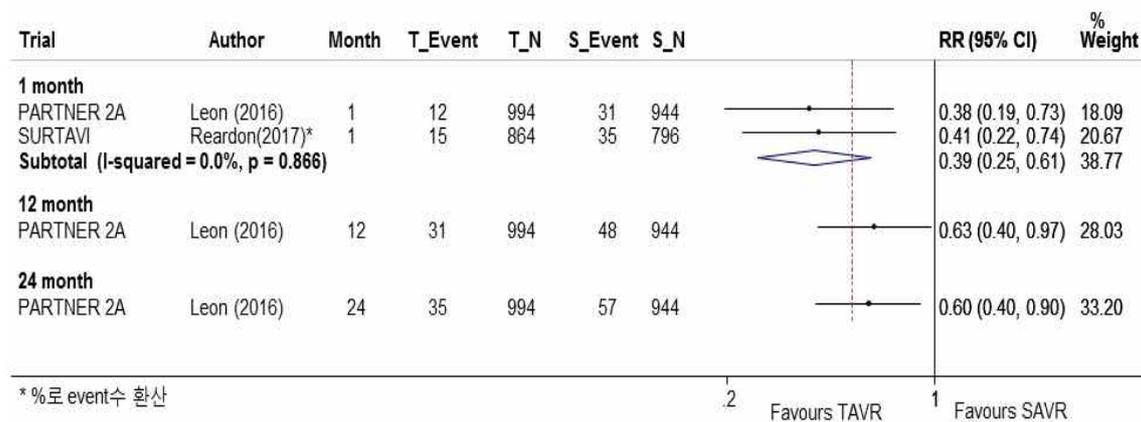


그림 3.15 수술 중위험군 급성 신장손상 발생률

2.3.8 심근경색(myocardial infarction) 발생률

심근경색의 정의는 두 연구 모두 밸브 학술연구 컨소시엄(Valve Academic Research Consortium, 이하 VARC)의 기준에 따라 72시간 이내에 증재관련 심근경색과 72시간 이후에 발현된 심근경색을 정의하였다.

심근경색 발생률은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 심근경색 발생은 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(30일 심근경색 발생률 RR 0.68, 95% CI 0.37~1.24, $I^2=0.0\%$; 1년 심근경색 발생률 RR 0.94, 95% CI 0.61~1.46, $I^2=18.8\%$; 2년 심근경색 발생률 RR 1.17, 95% CI 0.82~1.67, $I^2=0.0\%$).

5년 심근경색 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 심근경색 발생률은 두 군간 통계적으로

유의한 차이가 없었다(Makkar(2020) 보고 HR 1.29, 95% CI 0.93~1.81).

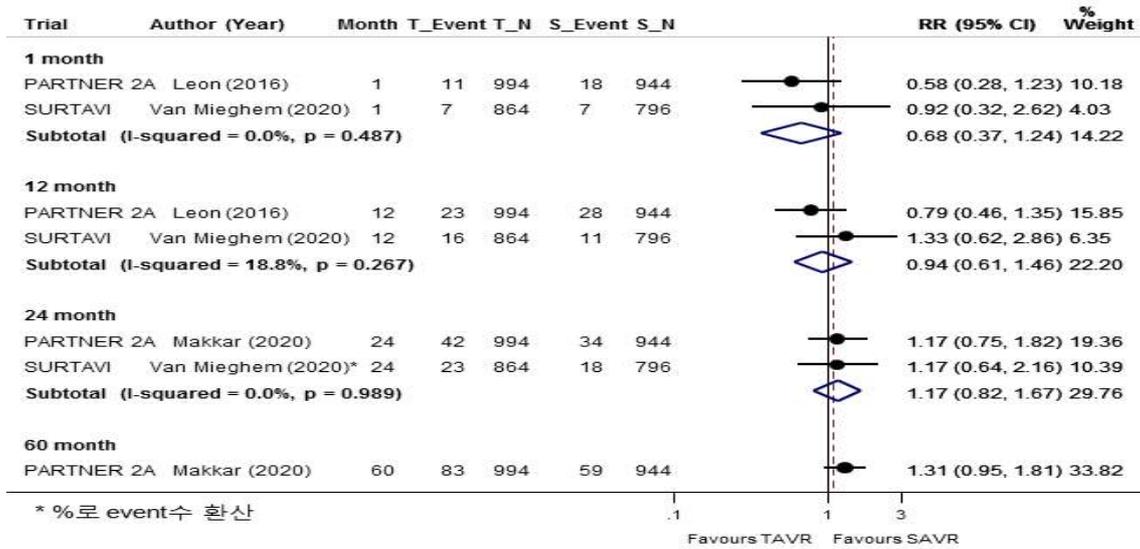


그림 3.16 수술 중위험군 급성 심근경색 발생률

2.3.9 심방세동(atrial fibrillation) 발생률

심방세동은 2개의 연구 모두 새롭게 발생한 심방세동으로 정의하였으며, 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일 결과였다. 메타분석 결과 30일 심방세동 발생률은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(30일 심방세동 발생률 RR 0.38, 95% CI 0.33~0.44, $I^2=0.0%$).

1년, 2년, 5년 심방세동 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 1년 시점은 TAVR군에서 SAVR군에 비해 심방세동 발생률이 낮았다(Leon(2016) 보고 1년 심방세동 발생률 차이 -19.1%, p-value <0.001). 2년, 5년의 심방세동 발생률은 두 군간 차이가 없었다고 보고하였다(Makkar(2020) 보고 2년 심방세동 발생률 HR 1.14, 95% CI 0.73~1.79; 5년 심방세동 발생률 HR 1.29, 95% CI 0.93~1.81).

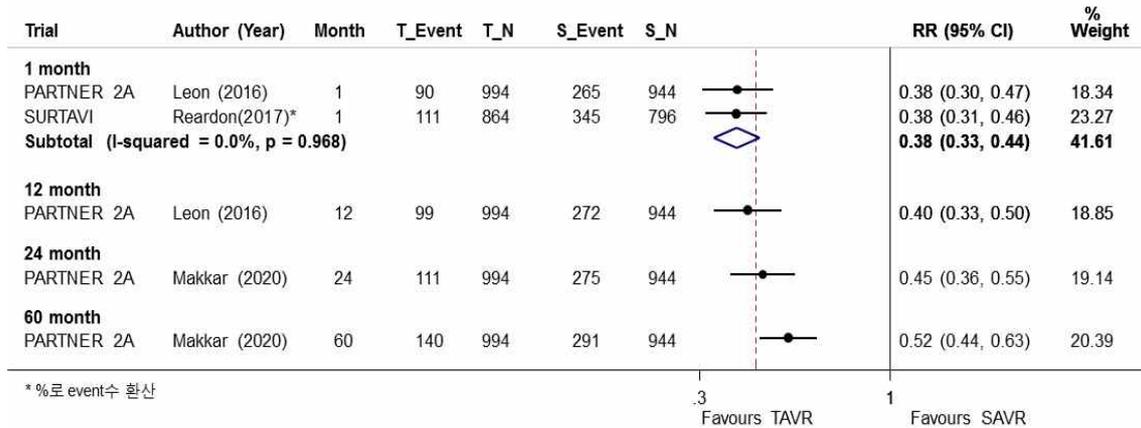


그림 3.17 수술 중위험군 심방세동 발생률

2.3.10 심내막염(endocarditis) 발생률

심내막염 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, 30일, 1년, 2년, 5년 결과 모두 TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Leon(2016) 보고 30일 심내막염 발생률 두 군 모두 0건 발생; 1년 심내막염 발생률 차이 -0.5%, p-value 0.86; Makkar(2020) 보고 2년 심내막염 발생률 HR 1.06, 95% CI 0.50~2.22; 5년 심내막염 발생률 HR 1.45, 95% CI 0.82~2.58).

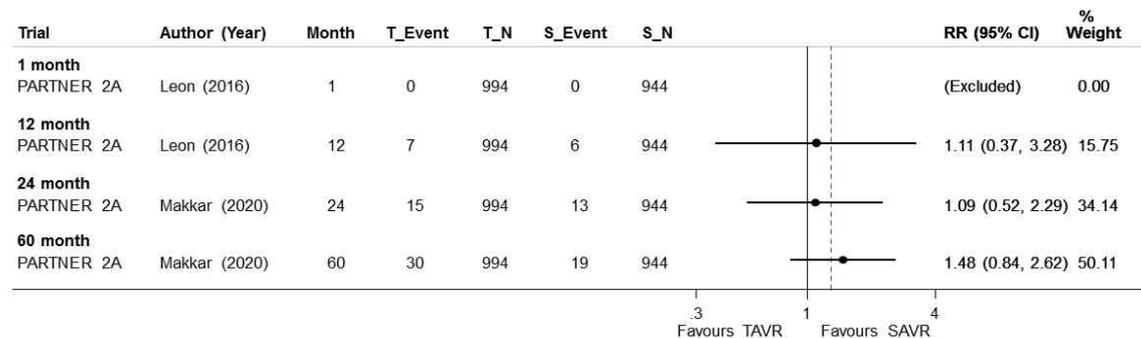


그림 3.18 수술 중위험군 심내막염 발생률

2.3.11 영구 심박동기 삽입(permanent pacemaker implantation) 발생률

영구 심박동기 삽입은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 메타분석이 가능한 시점은 30일 결과였다. 메타분석 결과 30일 영구 심박동기 삽입 발생률은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으나 I²가 95.8%로 이질성이 높아 결과해석에 주의가 필요하다(30일 영구 심박동기 삽입 발생률 RR 2.15, 95% CI 1.75~2.63, I²=95.8%).

1년, 2년, 5년 영구 심박동기 삽입 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, TAVR군과 SAVR군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Leon(2016) 보고 1년 영구 심박동기 삽입 발생률 차이 1.2%, p-value

0.43; Makkar(2020) 보고 2년 영구 심박동기 삽입 발생률 HR 1.11, 95% CI 0.85~1.46; 5년 영구 심박동기 삽입 발생률 HR 1.16, 95% CI 0.90~1.48).

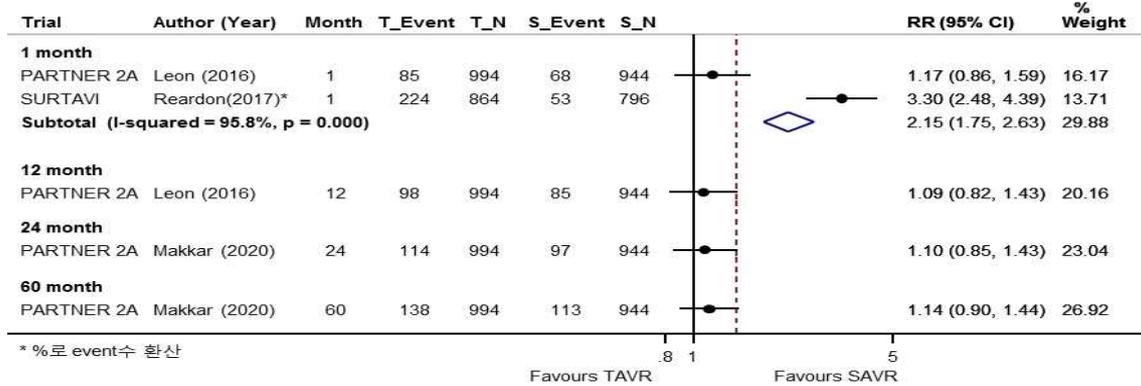


그림 3.19 수술 중위험군 영구 인공 심박동기 삽입 발생률

2.3.12 대동맥판막 관련 재입원(aortic valve hospitalization) 발생률

재입원은 대동맥판막 질환과 관련된 징후 및 증상뿐만 아니라 신경학적 사건, 감염, 추가적 시술, 신부전 등을 포함하는 대동맥판막 관련 합병증으로 인한 비 선택적 입원으로 정의하였다.

재입원은 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 메타분석이 가능한 시점은 30일, 1년, 2년 결과였다. 메타분석 결과 30일, 1년, 2년 재입원 발생률은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(30일 재입원 발생률 RR 0.88, 95% CI 0.66~1.16, $I^2=4.3%$; 1년 재입원 발생률 RR 1.04, 95% CI 0.87~1.25, $I^2=0.0%$; 2년 재입원 발생률 RR 1.16, 95% CI 0.99~1.37, $I^2=4.4%$).

5년 재입원 발생률은 PARTNER 2A 연구에서만 보고하였고, TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(Makkar(2020) 보고 5년 재입원 발생률 HR 1.25, 95% CI 1.05~1.50).

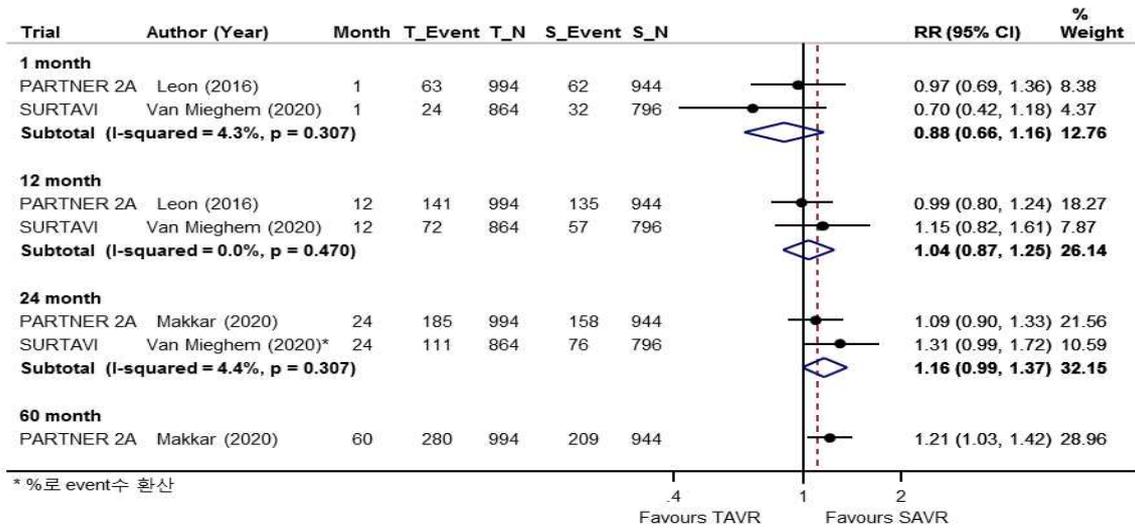


그림 3.20 수술 중위험군 대동맥판막 관련 재입원 발생률

2.3.13 삶의 질(quality of life)

2.3.13.1 KCCQ(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) overall summary

KCCQ 점수는 0~100점으로 구성된 삶의 질 측정도구이며, 결과지표는 기저값에서 변화량을 보고하였다. KCCQ 점수 변화량은 2개의 연구에서 30일, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년을 보고하였고, 이 중 합성이 가능한 시점은 30일, 1년 결과였다. 메타분석 결과, 30일 KCCQ 점수 변화량은 통계적으로 유의하게 TAVR군이 SAVR군에 비해 11.3점 더 높았다(30일 KCCQ 점수 변화량 WMD 11.3점, 95% CI 11.23~11.37, $I^2=0.0\%$). 반면, 1년 KCCQ 점수 변화량은 통계적으로 유의하게 TAVR군이 SAVR군에 비해 0.60점 더 낮았다(1년 KCCQ 점수 변화량 WMD -0.60점, 95% CI -0.68~-0.52, $I^2=0.0\%$).

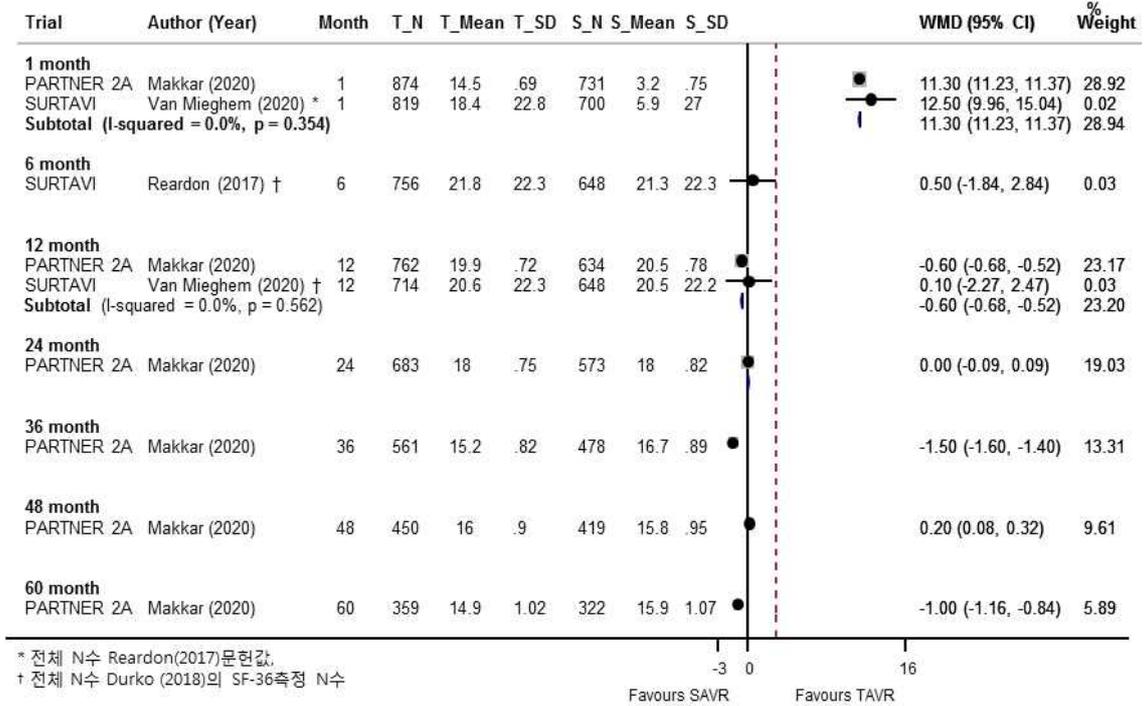


그림 3.21 수술 중위험군 KCCQ overall summary 변화량

SURTAVI 연구(Van Mieghem, 2020)는 2년 KCCQ 점수 변화량을 보고하였으나 대상자 수가 보고되지 않아 합성이 불가능하였고, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value 0.85). 합성이 불가능한 6개월, 2년, 3년, 4년, 5년 시점의 KCCQ 점수 변화량은 다음 표와 같다.

표 3.4 수술 중위험군에서의 KCCQ 점수 변화량 문헌 결과

Trial	1저자 (연도)	시점	TAVR			SAVR			p-value
			N	mean	SD	N	mean	SD	
SURTAVI	Reardon (2017)	6개월	NR	21.8	22.3	NR	21.3	22.3	NR
	Van Mieghem (2020)	2년	NR	18.9	21.2	NR	18.6	22.9	0.85
PARTNER 2A	Makkar (2020)	2년	683	18	0.75	573	18	0.82	NR
	Makkar (2020)	3년	561	15.2	0.82	478	16.7	0.89	NR
	Makkar (2020)	4년	450	16	0.9	419	15.8	0.95	NR
	Makkar (2020)	5년	359	14.9	1.02	322	15.9	1.07	NR

NR: not reported, KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (0~100점)

2.3.13.2 SF(Short Form Survey)-36 점수 변화량

SF-36은 0~100점으로 구성된 삶의 질 측정도구이며, 결과지표는 정신적 점수 변화량과 신체적 점수 변화량으로 각 연구에서 보고하였다. 또한, 동일 연구에서 동일한 분류군에 2개 이상의 결과를 보고하고 있는 경우 코크란 핸드북의 방법(6.5.2.10 Combining groups)을 사용하여 하나의 값으로 변환하여 자료를 합성하였다.

SF-36 정신적 점수 변화량 중 메타분석이 가능한 시점은 30일, 1년 결과였다. 메타분석 결과, 30일 SF-36 정신적 점수 변화량은 통계적으로 유의하게 TAVR군이 SAVR군에 비해 3.5점 더 높았다(30일 SF-36 정신적 점수 변화량 WMD 3.5점, 95% CI 2.41~4.60, $I^2=0.0\%$). 반면, 1년 SF-36 정신적 점수 변화량은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(1년 SF-36 정신적 점수 변화량 WMD -0.15점, 95% CI -1.08~0.78, $I^2=0.0\%$).

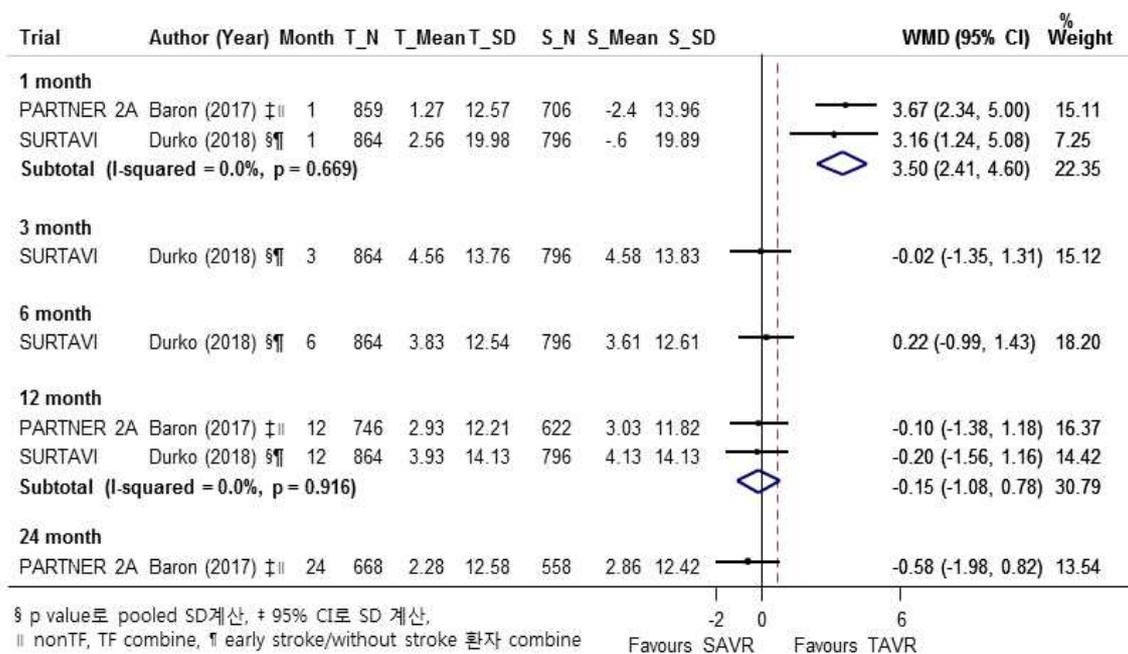


그림 3.22 수술 중위험군 SF-36 정신적 점수 변화량

SF-36 신체적 점수 변화량 중 메타분석이 가능한 시점은 30일, 1년 결과였다. 메타분석 결과, 30일 SF-36 신체적 점수 변화량은 통계적으로 유의하게 TAVR군이 SAVR군에 비해 3.15점 더 높았으나 I^2 가 75.6%로 이질성 위험이 있어 결과해석에 주의가 필요하다(30일 SF-36 신체적 점수 변화량 WMD 3.15점, 95% CI 1.66~4.63, $I^2=75.6\%$). 반면, 1년 SF-36 신체적 점수 변화량은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(1년 SF-36 신체적 점수 변화량 WMD -0.36점, 95% CI -1.09~0.38, $I^2=0.0\%$)

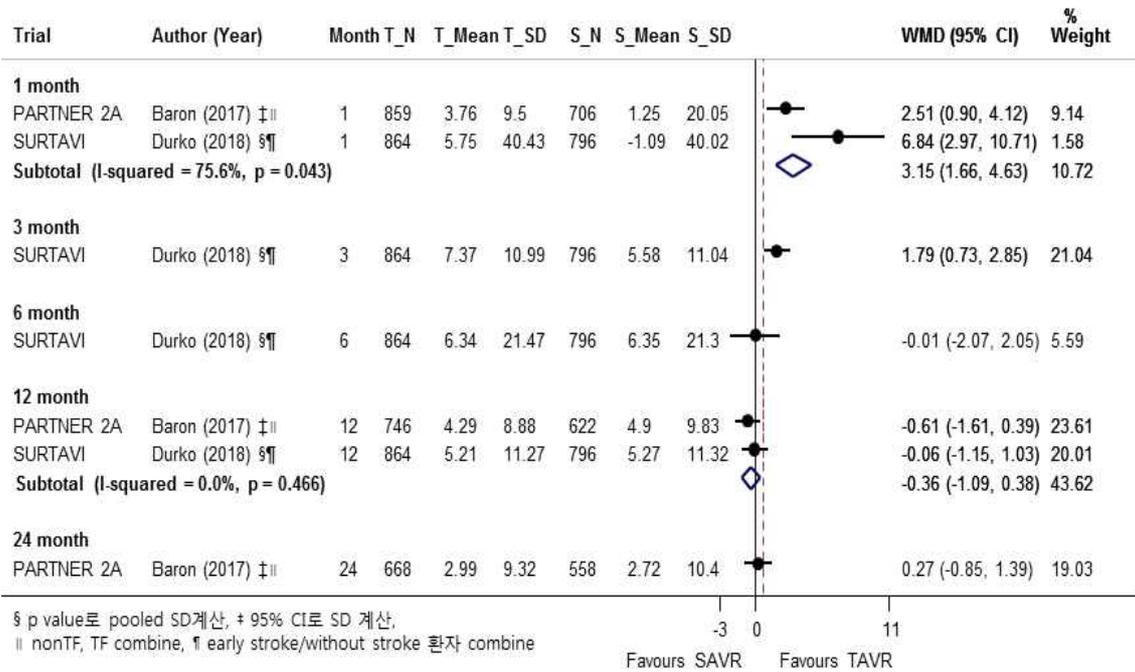


그림 3.23 수술 중위험군 SF-36 신체적 점수 변화량

2.3.13.3 EQ-5D(EuroQol-5D) 점수 변화량

EQ-5D(EuroQol-5D)는 0~1점으로 구성된 삶의 질 도구로 2개의 연구에서 각각 다른 시점의 결과를 보고하여 메타분석이 불가능하였다. 단, 경향성만을 파악했을 때 30일 시점은 TAVR군이 SAVR군에 비해 EQ-5D 점수 변화량이 개선되는 것으로 보였으나, 3개월, 1년, 2년 시점에서는 두 군간 차이가 없는 경향을 보였다.

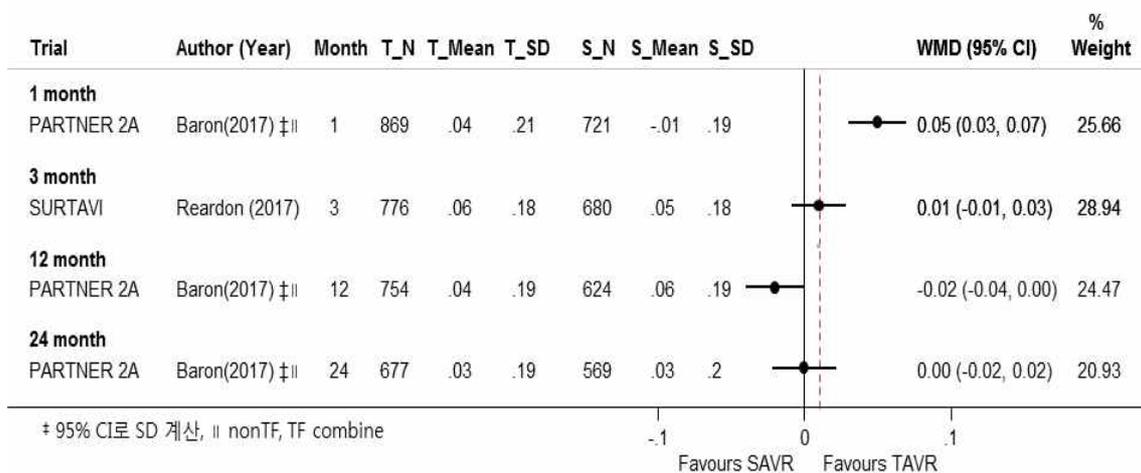


그림 3.24 수술 중위험군 EQ-5D 점수 변화량

2.3.14 NYHA(New York Heart Association) class

뉴욕심장협회(New York Heart Association, 이하 NYHA) 분류는 3등급 이상을 발생으로 정의하였다. NYHA class 3등급은 신체활동에 심한 제약이 있고, 쉴 때는 편안하지만 약간의 활동에도 증상발생하는 상태를 의미한다. 2개의 연구에서 30일, 1년, 2년, 5년 결과를 보고하였고, 이 중 메타분석이 가능한 시점은 30일, 2년 결과였다. 메타분석 결과, 30일 NYHA class 3등급 이상 발생률은 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(30일 NYHA class ≥ 3 발생률 RR 0.69, 95% CI 0.56~0.84, $I^2=45.1\%$). 반면, 2년 메타분석 결과에서는 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 NYHA class 3이상 발생률이 더 높았다. 단, I^2 가 82.3%로 이질성 위험이 높아 결과해석에 주의가 필요하다(2년 NYHA class ≥ 3 발생률 RR 1.10, 95% CI 0.82~1.46, $I^2=82.3\%$).

1년, 5년 결과는 각각의 연구에서 결과를 보고하여 합성이 불가능하였고, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 경향을 보였다.

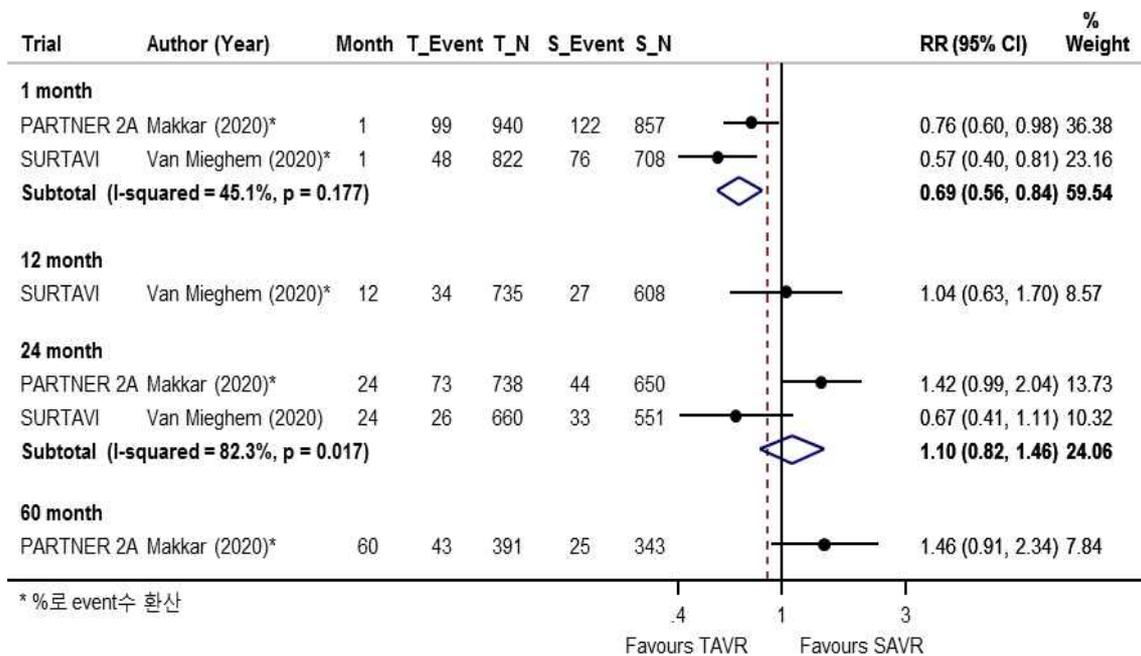


그림 3.25 수술 중위험군 NYHA class ≥ 3 발생률

2.3.15 6분 걷기 결과

6분 걷기 결과는 SURTAVI 연구에서만 보고하였고, 30일, 1년, 2년 결과 모두 TAVR군이 SAVR군에 비해 통계적으로 유의하게 개선효과가 있었다고 보고하였고(30일 p-value <0.01; 1년 p-value <0.01; 2년 p-value 0.04), 경향파악에서도 동일한 결과를 보였다.

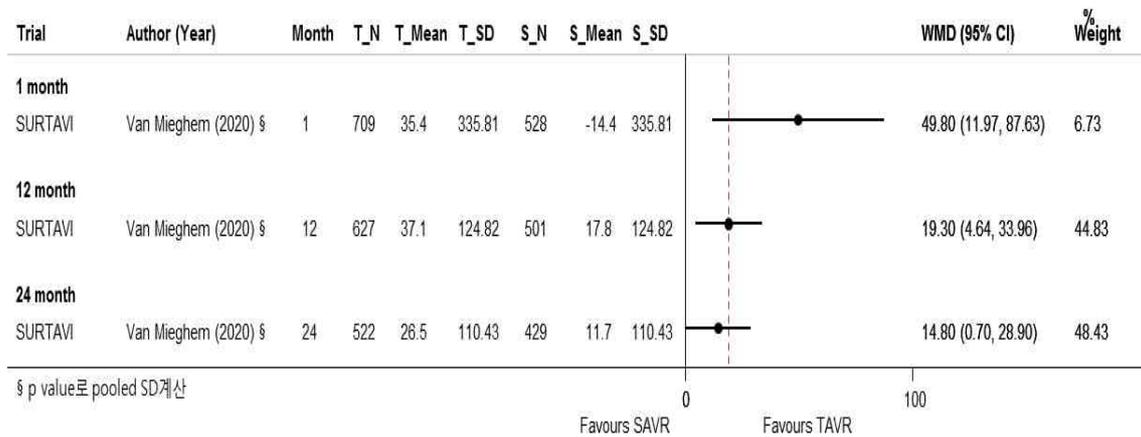


그림 3.26 수술 중위험군 6분 걷기 결과

2.3.16 혈전색전증(thromboembolism) 발생률

혈전색전증 결과를 보고한 연구는 없었다.

2.3.17 재원기간(length of stay)

재원기간 결과를 보고한 연구는 없었다.

2.4 임상적 안전성 및 유효성 근거 수준 평가

2.4.1 임상적 안전성 및 유효성 결과 요약 및 임상적 중요도

결과지표에 대한 요약표는 다음과 같고, 중요도는 소위원회에서 논의하여 결정하였다. 뇌졸중, 심각한 뇌졸중, TIA 등과 여러 개의 지표를 포함하는 신경학적 사건과 같은 결과지표는 하나의 지표로 하여 근거 수준을 GRADE로 평가하였다.

전체 사망률, 심혈관계 관련 사망, 신경학적 사건 발생은 “핵심적인(Critical)” 결과지표로 결정하였고, 주요 혈관 합병증, 주요 출혈, 대동맥판 역류, 대동맥판막 관련 재시술은 “중요한(Important)” 결과지표로 결정하였다.

표 3.5 수술 중위험 메타분석 결과요약 및 결과지표 중요도

결과지표	시점(개월)	연구수	결과 (95% CI)	I ² (%)	유의성	중요도
사망	전체 사망	1	RR 0.96 (0.66~1.40)	0.0	NS	Critical
		12	RR 0.95 (0.77~1.16)	0.0	NS	
		24	RR 0.98 (0.83~1.15)	0.0	NS	
		60	RR 1.08 (0.96~1.22)	NA		
	심혈관계 관련 사망	1	RR 1.03 (0.68~1.56)	0.0	NS	Critical
		12	RR 0.87 (0.67~1.12)	0.0	NS	
		24	RR 0.96 (0.77~1.18)	0.0	NS	
		60	RR 1.04 (0.88~1.22)	NA	NS	
	신경학적 사건 발생	1	RR 0.87 (0.67~1.13)	34.0	NS	
		12	RR 0.87 (0.67~1.12)	0.0	NS	
		24	RR 0.96 (0.77~1.18)	0.0	NS	
		60	RR 1.18 (0.95~1.46)	NA		
뇌졸중 등 신경학적 사건	전체 뇌졸중	1	RR 0.79 (0.59~1.05)	45.6	NS	Critical
		12	RR 0.89 (0.70~1.14)	6.0	NS	
		24	RR 0.91 (0.73~1.13)	64.4	NS	
		60	RR 1.16 (0.91~1.48)	NA		
	심각한 뇌졸중	1	RR 0.67 (0.45~0.98)	0.0	FT	
		12	RR 0.80 (0.58~1.09)	0.0	NS	
		24	RR 0.82 (0.61~1.10)	55.4	NS	
		60	RR 1.07 (0.79~1.45)	NA		
	TIA	1	RR 1.62 (0.80~3.29)	0.0	NS	
		12	RR 1.51 (0.97~2.37)	0.0	NS	
		24	RR 1.34 (0.93~1.93)	0.0	NS	
		60	RR 1.32 (0.85~2.06)	NA		
주요혈관합병증	1	RR 1.10 (0.86~1.41)	82.3	NS	Important	
	12	RR 1.16 (0.95~1.42)	64.2	NS		
	24	RR 1.01 (0.82~1.25)	NA			

결과지표	시점(개월)	연구수	결과 (95% CI)	I ² (%)	유의성	중요도
생명위협 또는 장애초래 출혈	1	2	RR 0.46 (0.39~0.54)	98.5	FT*	Important
	12	1	RR 0.40 (0.34~0.47)	NA		
	24	1	RR 0.43 (0.37~0.51)	NA		
대동맥 판막 주위 역류	1	2	RR 9.54 (3.83~23.75)	0.0	FS	Important
	6	1	RR 6.26 (2.23~17.60)	NA		
	12	1	RR 8.3 (2.55~27.0)	NA		
	24	2	RR 16.51 (4.65~58.57)	0.0	FS	
	60	1	RR 10.99 (1.45~83.46)	NA		
	24	1	RR 5.60 (1.98~15.87)	NA		
대동맥판막 역류	1	1	RR 4.64 (1.80~11.96)	NA		Important
	12	1	RR 7.42 (2.66~20.71)	NA		
	24	1	RR 5.60 (1.98~15.87)	NA		
	24	1	RR 5.60 (1.98~15.87)	NA		
대동맥판막 관련 재시술	1	2	RR 7.10 (1.30~38.84)	0.0	FS	Important
	12	2	RR 3.23 (1.48~7.08)	0.0	FS	
	24	2	RR 3.10 (1.41~6.83)	51.9	FS*	
	60	1	RR 3.28 (1.33~8.08)	NA		
급성 신장 손상	1	2	RR 0.39 (0.25~0.61)	0.0	FT	
	12	1	RR 0.63 (0.40~0.97)	NA		
	24	1	RR 0.60 (0.40~0.90)	NA		
심근경색	1	2	RR 0.68 (0.37~1.24)	0.0	NS	
	12	2	RR 0.94 (0.61~1.41)	18.8	NS	
	24	2	RR 1.17 (0.82~1.67)	0.0	NS	
	60	1	RR 1.31 (0.95~1.81)	NA		
	60	1	RR 1.31 (0.95~1.81)	NA		
심방세동	1	2	RR 0.38 (0.33~0.44)	0.0	FT	
	12	1	RR 0.40 (0.33~0.50)	NA		
	24	1	RR 0.45 (0.36~0.55)	NA		
	60	1	RR 0.52 (0.44~0.63)	NA		
심내막염	1	1	0건 발생	NA		
	12	1	RR 1.11 (0.37~3.28)	NA		
	24	1	RR 1.09 (0.52~2.29)	NA		
	60	1	RR 1.48 (0.84~2.62)	NA		
영구심박동기삽입	1	2	RR 2.15 (1.75~2.63)	95.8	FS*	
	12	1	RR 1.09 (0.82~1.43)	NA		
	24	1	RR 1.10 (0.85~1.43)	NA		
	60	1	RR 1.14 (0.90~1.44)	NA		
대동맥판막관련 재입원	1	2	RR 0.88 (0.66~1.66)	4.3	NS	
	12	2	RR 1.04 (0.87~1.25)	0.0	NS	
	24	2	RR 1.16 (0.99~1.37)	4.4	NS	
	60	1	RR 1.21 (1.03~1.42)	NA		
삶의 질 KCCQ변화량 (점)	1	2	WMD 11.3점 (11.23~11.37)	0.0	FT	
	6	1	WMD 0.50점 (-1.84~2.84)	NA		
	12	2	WMD -0.60점 (-0.68~-0.52)	0.0	FS	
	24	1	WMD 0.00점 (-0.09~0.09)	NA		

결과지표	시점(개월)	연구수	결과 (95% CI)	I ² (%)	유의성	중요도
SF-36 정신적 점수 변화량 (점)	36	1	WMD -1.50점 (-1.60~-1.40)	NA		
	48	1	WMD 0.20점 (0.08~0.32)	NA		
	60	1	WMD -1.00점 (-1.16~-0.84)	NA		
	1	2	WMD 3.5점 (2.41~4.60)	0.0	FT	
	3	1	WMD -0.02점 (-1.35~1.31)	NA		
	6	1	WMD -0.22점 (-0.99~1.43)	0.0	FS	
SF-36 신체적 점수 변화량 (점)	12	2	WMD -0.15점 (-1.08~0.78)	NA		
	24	1	WMD -0.58점 (-1.98~0.820)	NA		
	1	2	WMD 3.15점 (1.66~4.63)	75.6	FT*	
	3	1	WMD 1.79점 (0.73~2.85)	NA		
	6	1	WMD -0.01점 (-2.07~2.05)	0.0	FS	
	12	2	WMD -0.36점 (-1.09~0.38)	NA		
EQ-5D 점수 변화량 (점)	24	1	WMD 0.27점 (-0.85~1.39)	NA		
	1	1	WMD 0.05점 (0.03~0.07)	NA		
	3	1	WMD 0.01점 (-0.01~0.03)	NA		
	12	1	WMD -0.02점 (-0.04~0.00)	NA		
NYHA class 30이상	24	1	WMD 0.00점 (-0.02~0.02)	NA		
	1	2	RR 0.69 (0.56~0.84)	45.1	FT	
	12	1	RR 1.04 (0.63~1.70)	NA		
	24	2	RR 0.69 (0.56~0.84)	82.3	FT*	
6분 걷기테스트 (단위 m)	60	1	RR 0.69 (0.56~0.84)	NA		
	1	1	WMD 49.8m (11.97~87.63)	NA		
	12	1	WMD 19.3m (4.64~33.96)	NA		
	24	1	WMD 14.8m (0.70~28.9)	NA		

NA, not applicable; NS, not significant; FT, Favours TAVR; FS, Favours SAVR

* 통계적으로 유의하나 이질성 위험이 있어 결과해석에 주의가 필요함

2.4.2 GRADE 근거 수준 평가

핵심적인 또는 중요한 결과지표별 효과 및 발생건수는 메타분석을 수행한 결과 중 최종(최대추적기간) 결과를 제시하였다. 결과의 신뢰도는 모두 중등도 이상이었다.

표 3.6 수술 중위험군 임상적 안전성 및 유효성 결과의 근거 수준

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	TAVR	SAVR	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
전체 사망												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none ^a	259/1858 (13.9%)	249/1740 (14.3%)	RR 0.98 (0.83 to 1.15)	3 fewer per 1,000 (from 24 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
심혈관계 관련 사망												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none ^a	159/1858 (8.6%)	157/1740 (9.0%)	RR 0.96 (0.77 to 1.18)	4 fewer per 1,000 (from 21 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
뇌졸중 등 신경학적 사건												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none ^a	203/1858 (10.9%)	189/1740 (10.9%)	RR 0.91 (0.73 to 1.13)	10 fewer per 1,000 (from 29 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
주요 혈관 합병증												
2	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none ^a	196/1858 (10.5%)	156/1740 (9.0%)	RR 1.16 (0.96 to 1.42)	14 more per 1,000 (from 4 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
주요 출혈(생명위협 또는 장애초래 출혈)												
2	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none ^a	209/1858 (11.2%)	516/1740 (29.7%)	RR 0.46 (0.39 to 0.54)	160 fewer per 1,000 (from 181 fewer to 136 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
대동맥판막 역류												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none ^a	52/896 (5.8%)	2/739 (0.3%)	RR 16.51 (4.65 to 58.57)	42 more per 1,000 (from 10 more to 156 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
대동맥판막 관련 재시술												
2	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none ^a	27/1858 (1.5%)	8/1740 (0.5%)	RR 3.10 (1.41 to 6.83)	10 more per 1,000 (from 2 more to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

- a. 모든 연구의 funding source가 TAVR valve 제조회사나 이로 인한 출판비풀림 등이 발생할 가능성은 낮음
- b. I-square > 50%이면서 문헌간 결과의 유의성이 다름

3. 경제성 관련 지표 관련 결과 및 의견

3.1 경제성 관련 지표 관련 선택 특성

수술 중위험군의 경제성 분석 연구는 총 7편이었고, 연구국가별로 캐나다 3편, 일본, 프랑스, 호주, 미국이 각각 1편씩이었다. TAVR의 디바이스별로는 corevalve는 1편이었고, Spien은 5편이었다. 7편 모두 보험자 관점이었고, 마콕모형을 이용하였다. 모든 결과지표는 QALY로 보고하였고, 분석 기간은 10년 2편, 15년 1편, 평생이 4편이었고, 분석주기는 주로 1개월이었으며, 분석 시점은 2016년이 4편, 2018년이 2편, 보고하지 않은 문헌이 1편이었다. 할인율은 1.5~5%를 적용하였다.

표 3.7 수술 중위험군 경제성 문헌의 특성

1저자 (연도)	국가	대상	중재군	대조군	관점	모형	결과지표	분석기간	분석주기	분석시점	할인율
Tam (2018)a	캐나다	수술 중위험군	TAVR	SAVR	보험자 관점	Markov model	QALY	평생	30일	2016년	1.5%
Tam (2018)b	캐나다	수술 중위험군	Self-expandable TAVR	SAVR	보험자 관점	Markov model	QALY	평생	30일	2016년	1.5%
Tarride (2019)	캐나다	수술 중위험군	TAVR-Spion 3	SAVR	보험자 관점	Markov model	QALY	15년	1개월	2018년	1.5%
Kodera (2018)	일본	수술이 가능하거나 수술 중위험군	TAVR-Spion XT	SAVR	보험자 (보건의료체계) 관점	Markov model	QALY	10년 82세까지 수술가능	1개월	NR	2%
Goodall (2018)	프랑스	수술 중위험군	TAVR-Spion 3	SAVR	보험자 관점	Markov model	QALY	15년	1개월	2016년	4%
Zhou (2019)	호주	수술 중위험군	TAVR-Spion 3	SAVR	보험자 관점	Markov model	QALY	10년	1개월	2018년	5%
Baron (2018)	미국	수술 중위험군	TAVR-Spion XT	SAVR	보건의료체계 관점	Markov model	QALY	평생	1개월	2016년	0-5%

QALY, quality-adjusted life years

3.2 경제성 관련 지표 관련 문헌 결과

7편의 연구 중 각 나라의 비용-효과성 판단기준(threshold)을 고려했을 때 TAVR군이 SAVR군에 비해 비용도 저렴하고, 효과도 높은 우월한(dominant) 대안으로 보고한 연구는 3편이었고, 비용-효과성 판단기준을 고려할 때 비용효과적일 가능성이 있다고 보고한 연구는 3편이었다(불확실성 중등도~높음). 일본에서 수행된 1편의 연구에서는 TAVR이 비용효과적이지 않다는 결과를 제시하였다(Kodera, 2018). 비용-효과성에는 효과차이보다는 비용차이가 더 많은 영향을 미쳤으며 비용에 영향을 많이 주는 요인은

TAVR 밸브 가격이었다.

표 3.8 수술 중위험군 경제성 분석 결과

1저자 (연도)	비용단위	TAVR		SAVR		ICER (/QALY)	임계값	결론
		Cost	Effect (QALYs)	Cost	Effect (QALYs)			
Tam (2018)a	캐나다 달러	46,904	5.63	36,356	5.40	46,083	50,000, 100,000	<ul style="list-style-type: none"> • 비용효과적일 수 있음 • 임계값 기준 52.7%(5만기준), 55.4%(10만 기준) • 불확실성이 있음(moderate to high) • ICER는 합병증 발생과 밸브비용에 민감함
Tam (2018)b	캐나다 달러	44,299	6.42	32,994	6.28	76,736	50,000, 100,000	<ul style="list-style-type: none"> • Self-expandable TAVR는 비용효과적일 수 있음 • 임계값 기준 52.8%(5만기준), 57.2%(10만 기준) • 불확실성이 있음(moderate) • SAPIEN 3는 비용효과적일 수 있음
Tarride (2019)	캐나다 달러	70,556	5.10	57,083	4.62	28,154	50,000	<ul style="list-style-type: none"> • 임계값 기준 90% 비용효과적임 • 비용효과적이지 않음
Kodera (2018)	엔	8,039,694	4.81	6,316,178	4.59	7,523,821	5,000,000	<ul style="list-style-type: none"> • 임계값 기준 46%비용-효과적 • 비용효과적인 임계값은 <5,427,439엔
Goodall (2018)	유로	34,157	5.87	34,596	5.44	dominant	15,000	• 비용효과적임
Zhou (2019)	호주 달러	50,515	4.13	60,144	3.82	dominant	50,000	• 비용효과적임
Baron (2018)	미국 달러	227,363* 231,179**	5.16 5.29	235 312 240,871	5.01 5.01	dominant dominant	50,000	<ul style="list-style-type: none"> • 비용효과적임 • 비용효과적임

*TAVR중재군 XT결과, **TAVR중재군 S3결과

3.3 국내 TAVR/SAVR 관련 대상자 및 비용(2019년 보고서(박동아 등, 2019)⁶⁾ 재인용)

3.3.1 TAVR 대상자

조건부 선별급여 고시 이후 TAVR 레지스트리에 2015년 6월부터 2018년 5월까지 등록된 모든 환자 988명의 STS 평균은 7.5점이었고, 이 중 STS 점수 기준 수술 중위험군 환자는 272명(27.5%)이었다.

표 3.9 TAVR 레지스트리 환자의 STS 점수 분포 (2018년 5월 기준)

전체 대상자(N=988)	
STS score	7.5 ±8.3
STS < 4	369 (37.3)
STS 4-8	272 (27.5)
STS > 8	347 (35.1)

출처: 박동아 등, 2019

6) 박동아, 설아람, 윤지은, 김윤정, 이나래, 김유림, 한해림. TAVI 레지스트리 분석을 통한 재평가 연구. 건강보험심사평가원. 2019;1-359.

3.3.2 TAVR 및 SAVR 대상자 및 비용

TAVR 레지스트리 등록 환자 중 건강보험심사평가원 청구자료에 청구되지 않은 1명이 제외되어 2015년 6월 1일부터 2018년 2월 28일까지 분석된 대상자 수는 총 913명이었고, 2015년 6월 1일부터 2018년 2월 28일까지 조작적으로 정의된 isolated SAVR 대상자 수는 총 2,415명이었다.

100분의 100 미만 총액을 조건부 선별급여 고시에 따라 본인부담금 80%, 보험자 부담금 20%를 각각 요양급여 비용 총액과 합산하여 연도별 TAVR와 isolated SAVR의 처치비용을 분석한 결과, 2017년 기준, TAVR 총비용은 isolated SAVR 비용의 1.75배, 환자본인부담금은 17.43배, 보험자부담금은 0.68배였다.

표 3.10 비용분석: 연도별 처치별 비용(100분의 100 미만 총액 포함)

(단위: 천원)

연도	TAVR				isolated SAVR			
	환자 수	요양 급여 비용 총액	본인 부담금	보험자 부담금	환자 수	요양 급여 비용 총액	본인 부담금	보험자 부담금
2015년(6.1~)	106	37,359	23,500	14,039	410	21,659	1,076	20,577
2016년	278	40,387	25,537	14,849	925	22,213	1,210	20,963
2017년	432	41,369	26,462	14,917	913	23,615	1,518	22,068
2018년(~2.28)	97	44,576	27,198	17,378	167	25,295	1,798	23,497

치료재료비용 상한금액: TAVR 31,928,980원 / SAVR 2,802,660원(2018년 12월 기준)
출처: 박동아 등, 2019

(단위: 천원)

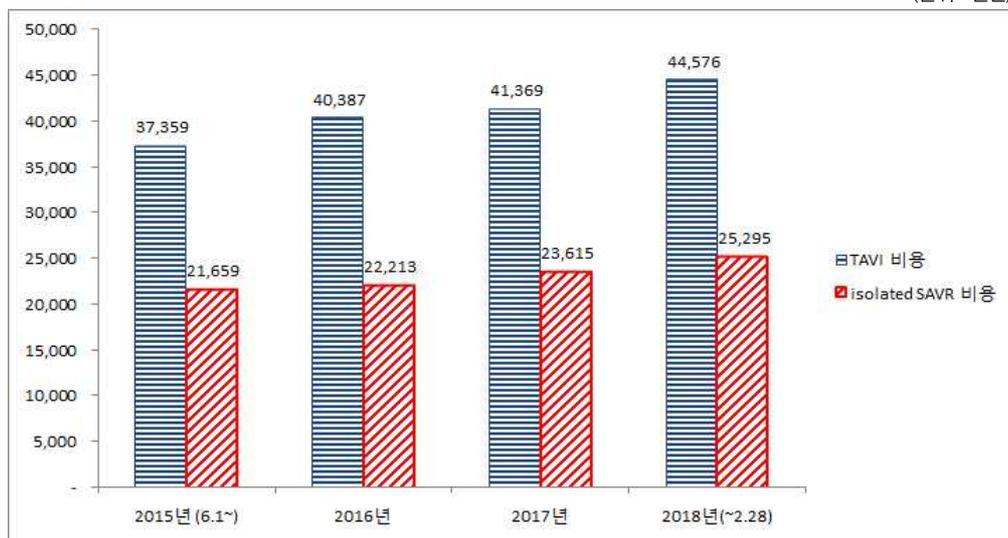


그림 3.27 연도별 TAVR 및 SAVR 시술 비용

3.3.3 TAVR 및 SAVR 환자 1인당 비용

2015년 6월~2018년 2월 건강보험심사평가원 청구자료를 활용하여 TAVR와 Isolated SAVR를 시술받은 환자의 비용을 분석하였다. 비용은 시술비용(TAVR의 행위 및 치료재료 코드를 포함하는 대동맥판협착증 환자의 명세서 분석)과 시술, 모니터링 및 부작용 등으로 인한 치료비용을 모두 포함하는 총비용(시술받은 대동맥판협착증 환자의 전체 명세서 분석)으로 구분하여 분석하였다. 시술별로 요양급여비용과 100분의 100 미만 총액의 환자본인부담금을 합산하여 총 본인부담금을 계산하였으며, TAVR의 본인부담률(50%, 5%)에 따른 비용은 100분의 100 미만 총액의 본인부담률을 조정하여 추정하였다.

TAVR의 본인부담률이 80%인 2018년 기준 환자당 TAVR 시술비용 40,981,000원 중 본인부담은 25,914,000원이며, 본인부담률이 50%, 5%로 낮아질수록 보험자부담은 증가할 수 있다. 한편, Isolated SAVR의 시술비용은 TAVR보다 적은 22,874,000원이며, 그 중 본인부담은 1,344,000원으로 낮은 수준이다.

본인부담률이 5%로 낮아진 경우, TAVR 시술비용 40,981,000원 중 보험자부담은 38,890,750원이며, Isolated SAVR 시술비용 22,874,000원 중 보험자부담은 21,530,000원으로 시술비용 중 보험자부담금은 TAVR가 높게 조사되었다. 총비용도 시술비용과 동일한 경향성을 보였다.

표 3.11 대동맥판협착증 환자의 1인당 비용 (2019년 보고서 결과 인용)

(단위: 천원)

	TAVR			Isolated SAVR	
	본인부담률 ¹⁾	본인부담금 ²⁾	보험자부담금 ³⁾	본인부담금	보험자부담금
시술비용 ⁴⁾	80%(현행)	25,914	15,067		
	50%	16,385	24,597	1,344	21,530
	5%	2,090	38,891		

자료원: 2015년 6월~2018년 2월 건강보험심사평가원 청구자료

1)100대100 미만 총액의 본인부담률

2)요양급여비용과 100대100 미만 총액의 본인부담금을 합하여 산출

3)요양급여비용과 100대100 미만 총액의 보험자부담금을 합하여 산출

4)TAVR의 행위 및 치료재료 코드를 포함하는 대동맥판협착증 환자의 명세서 분석

3.4 TAVR 비용 관련 소위원회 의견

TAVR의 비용-효과성 관련 차이의 발생은 각 나라의 의료시스템의 차이로 인한 시술수가 및 치료재료비용의 차이로 인한 것으로 판단된다는 의견이었다. 경피적 대동맥판삽입 재평가 소위원회에서는 수술위험도에 따른 급여기준에 대한 논의 결과, 대동맥판막 치환술이 불가능하거나 수술 고위험군은 대동맥판막 치환술과 동일한 급여기준 적용(급여), 수술 중위험군은 본인부담률 50%, 수술 저위험군은 현행 급여기준 유지가 적절할 것이라는 의견이 있었고, 국내 경피적 대동맥판막삽입 비용과 대동맥판막 치환술 비용의 차이는 급여기준 및 치료재료비용의 차이로 발생한 것으로 판단되며, 경피적 대동맥판막삽입 및 대동맥판막 치환술 시술수가의 상향 및 수술위험 기준에 따른 급여확대가 필요하다는 것에 의견일치를

이뤘다.

1. 평가 결과 요약

경피적 대동맥판삽입(Transcatheter Aortic Valve Replacement, 이하 TAVR)은 중증 대동맥판협착증의 치료를 위해 스텐트 형태의 인공 판막을 경피적으로 삽입하는 시술로 2015년 6월부터 실시 의료기관 제한 및 시술 자료를 제출하는 조건으로 조건부 선별급여(본인부담률 80%)로 도입되었다.

미국 FDA에서는 수술 저위험군까지 허가되었고(2019년), 기존 국내 연구에서도 수술 중·저위험군의 경우 향후 근거 자료축적 후 재평가가 필요하다고 보고하였다(박동아 등, 2019). 이러한 변화 및 요구를 반영하기 위해 건강보험심사평가원에서는 「경피적 대동맥판삽입(TAVR)」의 수술 중·저위험군 환자에서의 안전성·유효성 등에 대한 평가를 한국보건 의료연구원으로 의뢰하였다(예비급여평가부-262 2020.04.08.). 따라서 본 평가는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험군에서의 경피적 대동맥판삽입에 대한 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

체계적 문헌고찰의 핵심질문은 “증상이 있는 중증 대동맥판협착증 환자 중 수술 중위험(intermediate risk) 대상에서의 경피적 대동맥판삽입은 수술적 대동맥판 치환술에 비해 안전하고, 효과적인가?”이다. 비교시술은 중증 대동맥판협착증의 표준적 치료인 대동맥판막 치환술(Surgical Aortic Valve Replacement, 이하 SAVR)을 선정하였다. 대동맥판막 치환술은 외과적 방법으로 대동맥판막을 인공판막으로 교체하는 수술로 고령 및 동반 질환 등으로 수술 위험이 증가하는 고위험군의 일부에서는 SAVR를 시행하기 어려운 점이 있다. 경피적 대동맥판삽입은 대동맥판막 치환술을 받기 어려운 고령 환자나 수술 위험이 높은 고위험군의 대체 시술로 사용되기 시작하였다.

임상적 안전성 및 유효성에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 선택된 연구는 2개 연구(6편)이었고, 총 환자 수는 3,692명이었으며, 대상자의 흉부외과학회 수술위험 점수(the Society of Thoracic Surgeons operative risk score, 이하 STS) 평균은 4.4~5.8%이었다.

임상적 안전성 결과지표는 30일 전체 사망, 뇌졸중 등 신경학적 사건, 심근경색, 심방세동, 심내막염 등의 발생으로 정하였다. 안전성 결과지표에 대한 메타분석 결과, 1개월 시점 심각한 뇌졸중, 심방세동 발생은 경피적 대동맥판삽입이 대동맥판 치환술에 비해 통계적으로 유의하게 더 안전하였다. 하지만, 1년 이상 결과에서는 두 군간 차이가 없었다.

임상적 유효성 결과지표 메타분석 결과, 1개월 시점의 생명위험 출혈*, 급성 신장손상, 삶의 질, 뉴욕심장협회 분류(New York Heart Association class, 이하 NYHA class) 뉴욕심장협회에서 개발한

심장질환으로 인한 환자의 운동 및 호흡관련 증상을 4단계로 구분한 분류도구

의 개선 등이 경피적 대동맥판 삽입이 대동맥판막 치환술에 비해 더 통계적으로 유의하게 효과적이었고, 반면 대동맥판막 역류, 대동맥판막 관련 재시술, 영구 심박동기 삽입* 등은 대동맥판막 치환술이 경피적 대동맥판삽입에 비해 더 효과적이었다. 1년 이상 장기결과에서도 NYHA class 3등급 이상 발생*은 경피적 대동맥판삽입이 대동맥판막 치환술에 비해 통계적으로 유의하게 효과적이었고, 반면 2년 시점 대동맥판막 역류, 대동맥판막 관련 재시술*, 1년 시점 삶의 질 변화량 등은 SAVR군이 TAVR군보다 통계적으로 유의하게 더 효과적이었다(*이질성이 50% 초과이면서 통계적으로 유의한 결과).

경제성 결과지표를 보고한 문헌은 총 7편이었고, 연구국가별로 캐나다 3편, 일본, 프랑스, 호주, 미국이 각각 1편씩이었다. 각 나라의 비용-효과성 판단기준(threshold)을 고려했을 때 경피적 대동맥판삽입이 대동맥판막 치환술에 비해 비용도 저렴하고, 효과도 높은 우월한(dominant) 대안으로 보고한 연구는 3편이었고, 비용-효과성 판단기준을 고려할 때 비용효과적일 가능성이 있다고 보고한 연구는 3편이었다(불확실성 중등도~높음). 일본에서 수행된 1편의 연구에서는 경피적 대동맥판삽입이 비용효과적이지 않다는 결과를 제시하였다(Kodera, 2018). 비용-효과성에는 효과차이보다는 비용차이가 더 많은 영향을 미쳤으며 비용에 영향을 많이 주는 요인은 경피적 대동맥판삽입의 밸브가격이었다.

또한, 국내 경피적 대동맥판삽입 비용과 관련하여 박동아 등(2019) 보고서에 따르면 경피적 대동맥판삽입의 본인부담률이 80%인 2018년 기준 환자당 경피적 대동맥판삽입의 시술비용 40,981,000원 중 환자본인부담은 25,914,000원이며, 한편, 단독 대동맥판막 치환술의 시술비용은 경피적 대동맥판삽입보다 적은 22,874,000원이었으며, 그 중 환자본인부담은 1,344,000원으로 경피적 대동맥판삽입의 환자본인부담 비율에 비해 낮은 수준이었다.

2. 결론

체계적 문헌고찰 결과, 중증 대동맥판협착증의 수술 중위험군에서 경피적 대동맥판삽입의 사망은 대동맥판막 치환술과 비교해 차이가 없었다. 심혈관계 관련 사망, 뇌졸중 등 신경학적 사건 발생, 주요 혈관 합병증, 주요 출혈(생명 위협 또는 장애초래) 등은 전체 기간을 고려했을 때 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 대동맥판막 관련 역류 발생, 대동맥판막 관련 재시술은 경피적 대동맥판삽입군에서 대동맥판막 치환술군에 비해 통계적으로 유의하게 발생률이 높았다. 결론적으로 중증 대동맥판협착증의 수술 중위험군에서 경피적 대동맥판삽입은 대동맥판막 치환술과 비교할 때, 안전성 및 유효성의 차이가 없어 안전하고 유효한 기술로 평가하였다(GRADE 신뢰도 Moderate-High).

경피적 대동맥판삽입 재평가 소위원회에서는 수술위험도에 따른 급여기준에 대한 논의 결과, 대동맥판막 치환술이 불가능하거나 수술 고위험군은 대동맥판막 치환술과 동일한 급여기준 적용(급여), 수술 중위험군은 본인부담률 50%, 수술 저위험군은 현행 급여기준 유지가 적절할 것이라는 의견이 있었고, 국내 경피적 대동맥판막삽입 비용과 대동맥판막 치환술 비용의 차이는 급여기준 및 치료재료비용의 차이로 발생한 것으로 판단되며, 경피적 대동맥판막삽입 및 대동맥판막 치환술 시술수가의 상향 및 수술위험 기준에 따른 급여확대가 필요하다는 것에 의견일치를 이뤘다.

의료기술재평가위원회는 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “중증 대동맥판협착증 수술 중위험 환자에서 경피적 대동맥판삽입(TAVR)을 권고함(권고등급 I -b)”으로 심의하였다 (2020. 10. 16.). 경피적 대동맥판삽입(TAVR)에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 대동맥판막 치환술과 차이가 없는 기술이면서 고가라는 점 등을 고려할 때, 현재 시점의 근거로는 강하게 권고하기 어려워, 권고강도는 ‘낮음(I -b 등급)’으로 결정하였다.



1. 대한내과학회편. 해리슨 내과학. 17th ed. 서울: MIP. 2010.
2. 박동아, 설아람, 윤지은, 김윤정, 이나래, 김유림, 한해림. TAVI 레지스트리 분석을 통한 재평가 연구. 건강보험심사평가원. 2019;1-359.
3. 이선희, 정유진, 최미영. 경피적 대동맥판 삽입술. 신의료기술평가보고서. 한국보건 의료연구원. 2012.
4. Australian Government Department of Health. MBS listing for transcatheter aortic implantation (TAVI). Updated October 26, 2017. Available from: URL: <http://www.health.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Factsheet-TAVI>
5. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WE, Shroyer ALW, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(3):885-92.
6. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35(1):41-6.
7. Japanese Circulation Society (JCS). Guidelines for Catheter Intervention for Congenital Heart Disease and Structural Heart Disease. 2014.
8. Lee SM, Kim G, Ahn J, Suh HS, Heo DS. Factors influencing decision making on therapeutic interventions. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29(3):331-335.
9. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(5):1440-5.
10. Moon D, Lee J-W, Kim YS, Cho W-C, Jung S-H, Choo S-J, et al. Midterm Results of Aortic Valve Replacement Using Tissue Valve. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;43(6):627-34.
11. NICE. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Publication date: July 2017. Available from: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg586>
12. NICE. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Publication date: March 2012. Available from: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg421>
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-e185.
15. Ontario Health. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic

-
- Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series. 2020;20(2):1.
16. Phan K, Tsai Y-C, Niranjana N, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2015;4(2):100.
 17. Singh K, Carson K, Rashid MK, Jayasinghe R, AlQahtani A, Dick A, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Intermediate Surgical Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, lung & circulation*. 2018;27(2):227-34.
 18. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ, Jr. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27(1):128-33.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 수술 중·저위험군에서의 경피적 대동맥판삼입[TAVR]의 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2020년 제5차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 5월(서면)
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 10월 5일 (월) ~
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 10월 16일 (금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

수술 중·저위험군에서 경피적대동맥판삼입[TAVR] 소위원회는 대한심장학회, 대한흉부외과학회, 대한영상의학회에서 추천받은 심장중재시술 전문의 2인, 심장초음파 전문의 1인, 흉부외과 전문의 2인, 심장부분 영상의학 전문의 1인 및 예방의학 전문의 1인(근거기반의학), 총 7인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 6월 26일
- 회의내용: 평가계획서 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2020년 7월 29일
- 회의내용: 최종 선택 문헌 확정, 자료추출 서식 확정 및 분석 세부 계획

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2020년 9월 18일
- 회의내용: 자료추출 내용 및 분석 결과 검토, 결론의 방향성 관련 논의

3. 문헌검색전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid-MEDLINE(R) ALL <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	exp Aortic Valve Stenosis/	42,018
2	(aort\$ adj2 stenosis).tw.	19,778
3	1 or 2	48,013
4	(percutaneous or trans-apical or transapical or trans-arterial or transarterial or trans-catheter or transcatheter or trans-cutaneous or transcutaneous or trans-femoral or transfemoral or trans-axillary or transaxillary).mp.	199,352
5	(aort\$ valve implant\$ or aort\$ valve replacement).mp.	22,791
6	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/	26,986
7	exp Heart Valve Prosthesis/	35,618
8	or/5-7	59,388
9	4 and 8	14,904
10	exp Transcatheter Aortic Valve Replacement/	5,543
11	TAVI.mp.	4,321
12	TAVR.mp.	3,460
13	(CoreValve or Core-Valve).mp.	1,166
14	((Edwards and (Sapien or Valve\$)) or (Sapien XT or Sapien 3)).mp.	3,489
15	(Lotus or Evolut R).mp.	3,718
16	or/9-15	20,733
17	3 and 16	8,903
18	animal/	6,631,689
19	human/	18,572,985
20	18 not 19	4,681,670
21	17 not 20	8,878
22	limit 21 to yr="2017 -Current"	3,722

3.1.2 Ovid-EMBASE <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	exp aortic stenosis/	10,923
2	(aort\$ adj2 stenosis).mp.	47,699
3	or/1-2	47,699
4	(percutaneous or trans-apical or transapical or trans-arterial or transarterial or trans-catheter or transcatheter or trans-cutaneous or transcutaneous or trans-femoral or transfemoral or trans-axillary or transaxillary).mp.	350,608
5	(aort\$ valve implant\$ or aort\$ valve replacement).mp.	47,837
6	exp heart valve replacement/	54,038
7	exp aortic valve prosthesis/	5,056
8	exp heart valve prosthesis/	34,823
9	or/5-8	90,931
10	4 and 9	29,371
11	exp transcatheter aortic valve implantation/	21,315
12	TAVI.mp.	10,220
13	TAVR.mp.	7,069
14	(CoreValve or Core-Valve).mp.	4,854
15	((Edwards and (Sapien or Valve\$)) or (Sapien XT or Sapien 3)).mp.	10,639
16	(Lotus or Evolut R).mp.	5,198
17	or/10-16	38,016
18	3 and 17	15,560
19	animal/	1,461,080
20	human/	20,909,907
21	19 not 20	1,069,648
22	18 not 21	15,558
23	limit 22 to yr="2017 -Current"	6,035

3.1.3 CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
#1	MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees	845
#2	aort* NEAR/2 stenosis	1,409
#3	#1 or #2	1,610
#4	percutaneous OR trans-apical OR transapical OR trans-arterial OR transarterial OR trans-catheter OR transcatheter OR trans-cutaneous OR transcatheter OR trans-femoral OR transfemoral OR trans-axillary OR transaxillary	27,967
#5	(aort* valve implant*) or (aort* valve replacement)	2,074
#6	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation] explode all trees	744
#7	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis] explode all trees	524
#8	#5 or #6 or #7	2,523
#9	#4 and #8	896
#10	MeSH descriptor: [Transcatheter Aortic Valve Replacement] explode all trees	143
#11	TAVI	358
#12	TAVR	413
#13	(CoreValve or Core-Valve)	141
#14	((Edwards and (Sapien or Valve*)) or (Sapien XT or Sapien 3))	307
#15	(Lotus or Evolut R)	186
#16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	1,235
#17	#3 and #16 Cochrane Review (5); Cochrane Protocols (2);Trials (636);	644 636
#18	Publication Year from 2017 to 2020 Trials (253)	339 253

3.2 국내 데이터베이스

3.2.1 KoreaMed <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	((Transcatheter Aortic Valve Implantation[All]) OR (Transcatheter Aortic Valve Replacement[All]) OR (TAVI[All]) OR (TAVR[All]))	45

3.2.2 KMBase: 국내발표논문 <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	[ALL=Transcatheter Aortic Valve Implantation]	31
2	[ALL=Transcatheter Aortic Valve Replacement]	17
3	[ALL=TAVI]	27
4	[ALL=TAVR]	9
5	([ALL=경피적]AND[ALL=대동맥판])	16
6	([ALL=경피적]AND[ALL=대동맥판])	9
	소계	73

3.2.3 KISS <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	전체 = 경피적 AND 전체 = 대동맥 판 발행연도 = 2017 발행연도 = 2018 발행연도 = 2019 발행연도 = 2020 자료유형 = 학술지	1
2	전체 = Transcatheter Aortic Valve Implantation OR 전체 = Transcatheter Aortic Valve Replacement OR 전체 = TAVI OR 전체 = TAVR 발행연도 = 2017 발행연도 = 2018 발행연도 = 2019 발행연도 = 2020 자료유형 = 학술지	93
	소계	94

3.2.4 RISS <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	전체 : 경피적 <AND> 전체 : 대동맥판 2017-2020	0
2	전체:경피적<AND>전체:대동맥판	0
3	전체 : Transcatheter Aortic Valve Implantation <OR> 전체 : Transcatheter Aortic Valve Replacement <OR> 전체 : TAVI <OR> 전체 : TAVR 2017-2020년	29
	소계	29

3.2.5 NDSL: 국내논문 <검색일: 2020.7.9.>

연번	검색어	문헌수
1	전체=Transcatheter Aortic Valve Implantation OR 전체=Transcatheter Aortic Valve Replacement OR 전체=TAVI OR 전체=TAVR OR 전체=경피적 AND 대동맥 판 OR 전체=경피적 AND 대동맥판 OR 전체=경피적 AND 대동맥판막 2017-2020	26

4. 비뚤림위험평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림 위험평가

- RoB

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	

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
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	

4.2 자료추출양식

자료추출 양식(안)_중재평가

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) - 동반 수술 또는 부위가 있다면 기술... 선택기준 - 												
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> - 배제기준 - - 환자수 : 총 명 평균연령: 세 (Range:) 수술전 영상 												
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 수술명 의료기기(장비명) 												
비교중재법 (비교중재법이 없으면 생략)	<ul style="list-style-type: none"> 수술명 의료기기(장비명) 												
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 탈락률 												
결과분석방법	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수(정의 포함) 통계방법 												
연구결과-안전성	clavien dindo classification**7)8) 참조하여 안전성을 단계별로 나누어 추출 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">결과변수</th> <th style="width: 25%;">치료군 n/N</th> <th style="width: 25%;">비교군 n/N</th> <th style="width: 25%;">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-유효성	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수 ※아래표는 연구설계 및 결과변수에 따라 형식 변경 가능함.												

연번(Ref ID)
1저자(출판연도)

- 이분형 결과변수

결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value

- 연속형 결과변수(1)

결과변수	치료군		비교군		군간 P-value
	n	M±SD	n	M±SD	

- 연속형 결과변수(2)

결과변수	치료군		비교군		군간 P-value
	n	M±SD	n	M±SD	

결론

funding

비고

* 제 1저자 기준

** clavien dindo classification reference

- grade I : 수술 중 혈관 손상이 있어서 입원기간이 늘어났다거나 정상적인 수술 후 과정에서 약간 벗어날 경우
- grade II : 추가로 약물치료를 했을때
- grade III : 국소마취하 시술이나 전신마취하 재수술을 한 경우
- grade IV : 중환자실을 치료했을 경우

1) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205-213.

2) Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, De Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Annals of surgery. 2009 Aug 1;250(2):187-96.

5. 수술 중위험군 최종 선택문헌 목록

Trial	연번	서지정보
PARTNER 2A	1*	Leon MBS, C. R.Mack, M. J.Makkar, R. R.Svensson, L. G.Kodali, S. K.Thourani, V. H.Tuzcu, E. M.Miller, D. C.Herrmann, H. C.Doshi, D.Cohen, D. J.Pichard, A. D.Kapadia, S.Dewey, T.Babaliaros, V.Szeto, W. Y.Williams, M. R.Kereiakes, D.Zajarias, A.Greason, K. L.Whisenant, B. K.Hodson, R. W.Moses, J. W.Trento, A.Brown, D. L.Fearon, W. F.Pibarot, P.Hahn, R. T.Jaber, W. A.Anderson, W. N.Alu, M. C.Webb, J. G. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. The New England journal of medicine. 2016/04/05 ed2016. p. 1609-20.
PARTNER 2A	2*	Baron SJA, S. V.Wang, K.Magnuson, E. A.Chinnakondepali, K.Makkar, R.Herrmann, H. C.Kodali, S.Thourani, V. H.Kapadia, S.Svensson, L.Brown, D. L.Mack, M. J.Smith, C. R.Leon, M. B.Cohen, D. J. Health Status Benefits of Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER 2 Randomized Clinical Trial. JAMA cardiology. 2017/06/29 ed2017. p. 837-45.
PARTNER 2A	3	Makkar RRT, V. H.Mack, M. J.Kodali, S. K.Kapadia, S.Webb, J. G.Yoon, S. H.Trento, A.Svensson, L. G.Herrmann, H. C.Szeto, W. Y.Miller, D. C.Satler, L.Cohen, D. J.Dewey, T. M.Babaliaros, V.Williams, M. R.Kereiakes, D. J.Zajarias, A.Greason, K. L.Whisenant, B. K.Hodson, R. W.Brown, D. L.Fearon, W. F.Russo, M. J.Pibarot, P.Hahn, R. T.Jaber, W. A.Rogers, E.Xu, K.Wheeler, J.Alu, M. C.Smith, C. R.Leon, M. B.Partner Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med2020. p. 799-809.
SURTAVI	4*	Reardon MJVM, N. M.Popma, J. J.Kleiman, N. S.Søndergaard, L.Mumtaz, M.Adams, D. H.Deeb, G. M.Maini, B.Gada, H.Chetcuti, S.Gleason, T.Heiser, J.Lange, R.Merhi, W.Oh, J. K.Olsen, P. S.Piazza, N.Williams, M.Windecker, S.Yakubov, S. J.Grube, E.Makkar, R.Lee, J. S.Conte, J.Vang, E.Nguyen, H.Chang, Y.Mugglin, A. S.Serruys, P. W.Kappetein, A. P. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. The New England journal of medicine. 2017/03/18 ed2017. p. 1321-31.
SURTAVI	5	Durko APR, M. J.Kleiman, N. S.Popma, J. J.Van Mieghem, N. M.Gleason, T. G.Bajwa, T.O'Hair, D.Brown, D. L.Ryan, W. H.Chang, Y.De Leon, S. D.Kappetein, A. P. Neurological Complications After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. J Am Coll Cardiol2018. p. 2109-19.
SURTAVI	6	Van Mieghem NMP, J. J.Deeb, G. M.Yakubov, S. J.Serruys, P. W.Windecker, S.Sondergaard, L.Mumtaz, M.Gada, H.Chetcuti, S.Kleiman, N. S.Kodali, S.George, I.Teefy, P.Kiaii, B.Oh, J. K.Kappetein, A. P.Chang, Y.Mugglin, A. S.Reardon, M. J.Surtavi Trial Investigators. Complete 2-Year Results Confirm Bayesian Analysis of the SURTAVI Trial. JACC Cardiovasc Interv2020. p. 323-31.
경제성	7	Tam DYH, A.Fremes, S. E.Youn, S.Hancock-Howard, R. L.Coyte, P. C.Wijeyesundera, H. C. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. J Thorac Cardiovasc Surg2018. p. 1978-88.e1.
경제성	8	Tam DYH, A.Wijeyesundera, H. C.Fremes, S. E. Cost-Effectiveness of Self-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Intermediate-Risk Patients. Ann Thorac Surg2018. p. 676-83.
경제성	9	Kodera SK, A.Ando, J.Komuro, I. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis in Japan. Journal of Cardiology2018. p. 223-9.

Trial	연번	서지정보
경제성	10	Goodall GL, M.Ramos, M.Maunoury, F.Pejchalova, B.de Pouvourville, G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. J Med Econ2019. p. 289-96.
경제성	11	Tarride JEL, T.Goodall, G.Burke, N.Blackhouse, G. A canadian cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation compared with surgery, in intermediate and high-risk severe aortic stenosis patients. ClinicoEconomics and Outcomes Research2019. p. 477-86.
경제성	12	Zhou JL, D.Duffy, S. J.Walton, A.Htun, N.Stub, D. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement in the intermediate surgical risk population. International Journal of Cardiology2019. p. 17-22.
경제성	13	Baron SJW, K.House, J. A.Magnuson, E. A.Reynolds, M. R.Makkar, R.Herrmann, H. C.Kodali, S.Thourani, V. H.Kapadia, S.Svensson, L.Mack, M. J.Brown, D. L.Russo, M. J.Smith,C.R.Webb, J.Miller, C.Leon, M. B.Cohen, D. J. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. Circulation2019. p. 877-88.

* 박동아 등(2019) 선택문헌

발행일 2021. 2. 28.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-911-9