

— EBP 사례요약 —

수혈 전 예방적 투약의 필요성에 대한 근거기반간호 사례

문수진 · 박정옥 · 서은정 · 최진오 · 김경희

아주대학교병원

Evidence-based Nursing Case for Necessity of Transfusion Premedication

Moon, Su Jin · Park, Jeong Ok · Seo, Eun Jeoung · Choi, Jin Oh · Kim, Kyeong Hee

Ajou University Hospital

1. 배경 및 목적

수혈은 감염, 면역손상, 암을 포함하여 많은 질병의 치료에 사용되고 있다.¹⁾ 다빈도로 사용되는 만큼 그 부작용도 많이 발생되고 있는데, 급성수혈반응은 수혈 도중 또는 수혈 후 몇 시간 이내에 발생하는 부작용으로 전체 수혈의 0.5~3%에서 발생한다.²⁾ 여러 가지 수혈부작용 중에서도 발열성비용혈수혈반응(Febrile Non-Hemolytic transfusion Reaction, FNHTR)과 알레르기 반응(Allergic Reaction)이 가장 흔히 나타나는 증상이다. 발열성비용혈수혈반응(FNHTR)은 수혈 도중 또는 수혈 후 4시간 이내에 수혈 전 체온으로부터 1°C 이상 변화했거나 38°C 이상의 발열, 오한 등이 동반되는 경우로 전체 수혈 관련증상 3,290건 중 2,101건(63.9%)으로 가장 많은 수를 차지했다.³⁾ 또한, 알레르기 반응은 수혈 과정 중 또는 24시간 이내 저혈압 없이 발진, 알레르기성 호흡곤란, 혈관부종, 전신소양증, 두드러기가 발생할 경우로, 매우 드물게 아나필락시스 쇼크로 진행되어 사망에 이르기기도 하는 심각한 부작용이다.⁴⁾ 알레르기 반응은 전체 수혈 관련 증상 3,290건 중 764건(23.3%)으로 발열성비용혈수혈반응에 이어 두 번째로 많이 발생하였다. 이렇게 발열성비용혈수혈반응과 알레르기 반응은 전체 수혈 관련 증상 중 대부분(87.1%)을 차지하고 있다.³⁾

대한수혈학회의 수혈 가이드라인에서는 해열진통제나 항히스타민제와 같은 수혈 전 예방적 투약(Transfusion Premedication)의 적응증은 논란이 많고 임상적 근거가 부족하여 적극적으로 권장되지

않는다고 하였다.²⁾ 만일 수혈 전 예방적 투약이 필요하다면 수혈 시작 전에 약물을 투여되어야 하며 경구 투여의 경우 30분, 정맥 투여의 경우 10분이 경과한 후 수혈을 시작할 것을 권장하고 있다.⁵⁾ 임상에서는 오래 전부터 수혈 전 해열진통제와 항히스타민제 등의 예방적 투약을 하면 발열성비용혈수혈반응과 알레르기 반응을 예방하거나 개선할 수 있다고 알려져, 전체 수혈의 50~80%에서 관행적으로 투약되어지고 있다.^{6,7)} 그러나 실제로 수혈 전 예방적 투약으로 흔히 쓰이는 아세트아미노펜(Acetaminophen)의 사용은 실제로 발생한 수혈부작용으로 인한 발열과 수혈과 관련 없는 발열의 발현을 감춰 버리는 위험성으로 치료에 어려움을 줄 수 있으며, 디펜하이드라민(Diphenhydramine, 페니라민)의 경우에는 진정효과로 인해 환자의 불편을 야기할 수 있어, 수혈을 받는 환자에게서 상태 판정에 영향을 미칠 수 있다는 보고가 있다.^{4,5)} 또한 현재까지 수혈 전 예방적 투약의 유용성에 대한 명백한 결론이 없음에도 불구하고 예방적 투약의 빈도는 88.2%로 높았다.⁴⁾

이에 국내외 연구에서도 예방적 투약의 의견이 분분하였고, 국내 임상에서도 각 임상과, 부서마다 관행적으로 투여하는 부서도 있고 투여하지 않는 부서도 있었으며, 심지어 병원간의 차이도 있음을 실제로 확인하였다. 이러한 임상에서의 비 일관적인 중재에 대해 의구심을 갖게 되었고 수혈 전 예방적 투약을 하지 않는 것이 수혈 부작용을 줄이는 데에 효과에 대한 근거가 미비하여 다양한 문헌 고찰을 통해 근거에 기반 한 실무를 환자에게 제공하고자 한다.

주요어: 수혈, 예방적 투약, 수혈 전 예방적 투약, 수혈부작용, 급성수혈반응

*본 근거기반사례는 특정 업체나 단체로부터 재정적 지원을 받지 않았음.

Address reprint requests to : Moon, Su Jin

Ajou University Hospital, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16499, Korea

Tel: +82-31-219-7565 Fax: +82-31-219-4787 E-mail: mjjin1025@naver.com

투고일: 2020.10.28 심사완료일: 2020.11.3 게재확정일: 2020.12.23

2. 임상질문

본 근거기반실무는 수혈 전 예방적 투약이 수혈부작용 발생에 차이가 있는지 근거를 얻기 위하여 PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes) 형식의 구체적 임상질문을 작성하였다.

1) PICO 핵심질문

P(대상자): 수혈을 받는 환자

I(중재): 수혈 전 예방적 투약을 시행

C(비교중재): 수혈 전 예방적 투약을 시행하지 않음

O(결과변수): 수혈부작용 발생

2) 임상질문

수혈을 받는 대상자에게 있어 수혈 전 예방적 투약을 시행하지 않는 것이 수혈 전 예방 투약을 하는 것과 비교하였을 때 수혈부작용 발생에 차이가 있는가?

3. 근거의 검색

1) 검색어

선정된 PICO 형식의 핵심질문을 도출하고 검색전략과 검색목록을 개발하여 MeSH 용어와 자연어를 파악하여 검색어를 선정하였다. 검색어로는 'Blood transfusion', 'Platelet transfusion', 'Blood component transfusion', 'Transfusion', 'Erythrocyte transfusion', 'Premedication', 'Histamine antagonists', 'Chlorpheniramine', 'Antihistamine*', 'Anti-allergic agents', 'antiallergic', 'Diphenhydramine', 'Antipyretic', 'An-

tifebrile', 'Feverfuge', 'Fever reducer', 'Acetaminophen', '수혈', '전처치', '클로르페니라민', '항히스타민', '해열제', '아세트아미노펜', '예방적 투약'이었고, 이를 연산자(AND나 OR)를 활용하여 검색하였다(Table 1).

2) 검색 데이터베이스

인터넷을 활용한 국내외 검색 데이터베이스를 이용하였다. 국내는 한국교육학술정보원(RISS), 의과학연구정보센터(KMbase), 국외는 Cochrane library, PubMed로 문헌검색을 하였다.

3) 포함기준과 제외기준

본 사례요약은 소아와 동물 대상의 연구는 성인 연구에 적용이 어려운 점을 반영하여 수혈을 받는 19세 이상의 성인 연구를 검색하였다. 또한, 예방적 투약으로 사용되어 지고 있는 의약품의 종류는 무수히 많은 상태로 넓은 범위의 해열진통제와 항히스타민제 종류의 약품들을 포함한 문헌 검색을 하였다. 문헌의 선정기준은 다음과 같다.

(1) 문헌 포함 기준

- ① 19세 이상의 성인 환자를 대상으로 한 연구
- ② 한국어, 영어로 제시된 연구
- ③ 해열진통제, 항히스타민제 종류의 약품을 투여한 환자를 대상으로 한 연구

(2) 문헌 선정 제외 기준

- ① 19세 미만의 소아 환자를 대상으로 한 연구
- ② 동물을 대상으로 한 연구

Table 1. Search Terminology

Databases	<i>p</i>		<i>i</i>
	Operator	AND	
Cochrane library, PubMed	OR	Blood transfusion* [MeSH] Platelet transfusion [MeSH] Blood component transfusion [MeSH] Transfusion* Erythrocyte transfusion	Premedication* Histamine antagonists [MeSH] Chlorpheniramine Antihistamine* Anti-allergic agents [MeSH] Antiallergic* Diphenhydramine* Antipyretic* [MeSH] Antifebrile Feverfuge Fever reducer Acetaminophen [MeSH]
RISS, KMbase	OR	수혈	전처치 클로르페니라민 항히스타민 해열제 아세트아미노펜 예방적 투약

- ③ 해열진통제, 항히스타민제 종류의 약품에 알레르기 과거력이 있는 대상

4) 검색기간 및 문헌선정결과

사전 검색에서 2000년 이전의 연구는 본 연구의 목적에 부합되지 않은 연구들이 있었다. 본 연구에서는 최신의 연구를 반영하고자 2000년 1월부터 2020년 7월까지 출간된 문헌으로 제한하였고, 2020년 8월 1일~9월 30일까지 연구자 5명이 독립적으로 문헌을 검색하였으며 의견 불일치가 있는 경우 최종 문헌의 전문 검토 단계에서는 연구자들이 함께 충분한 논의를 통해 결과를 수렴하여 최종 문헌을 결정하였다. 연구유형은 체계적 고찰, 실험연구, 유사실험연구, 코호트 연구와 지침을 포함하였다. 검색데이터베이스를 통하여 연구자 5인의 독립적으로 문헌을 검색하여 문헌선택과정은 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)의 보고지침에 따라 검색(Identification), 선별(Screening), 선정(Eligibility), 포함(Included) 4단계 과정으로 진행하였다(Figure 1). 총 265

건의 문헌을 검색하여 중복문헌 85건을 제외하고 180건의 문헌이 선택되었고, 선별 대상 180건의 문헌 중 제목과 초록을 검토하여 후 선정된 문헌 수는 5건이었다. 이 중 전문 검토를 통해 제외 기준에 포함된 소아를 대상으로 하였거나 주제와 관련이 없는 문헌 3건을 제외하여 무작위 대조군(Randomized Controlled Trial) 2건으로 최종 문헌^{8,9)}을 채택하였다(Table 2).

4. 근거의 비평적 평가와 근거수준

본 사례에서 근거의 비평적 평가는 문헌의 연구설계에 따른 검색된 2건의 무작위 대조군 연구는 Cochrane Collaboration의 RoB(Risk of Bias)의 질 평가 도구를 사용하여 연구의 비뚤림(Bias) 위험을 평가하였다(Supplements 1 & 2). 최종 근거수준은 비평적 평가 결과와 연구설계의 종류에 따른 초기 근거수준을 반영한 GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 체계를 이용하였다. 모든 과정은 평가자가 독립적으로 평가한 후 합

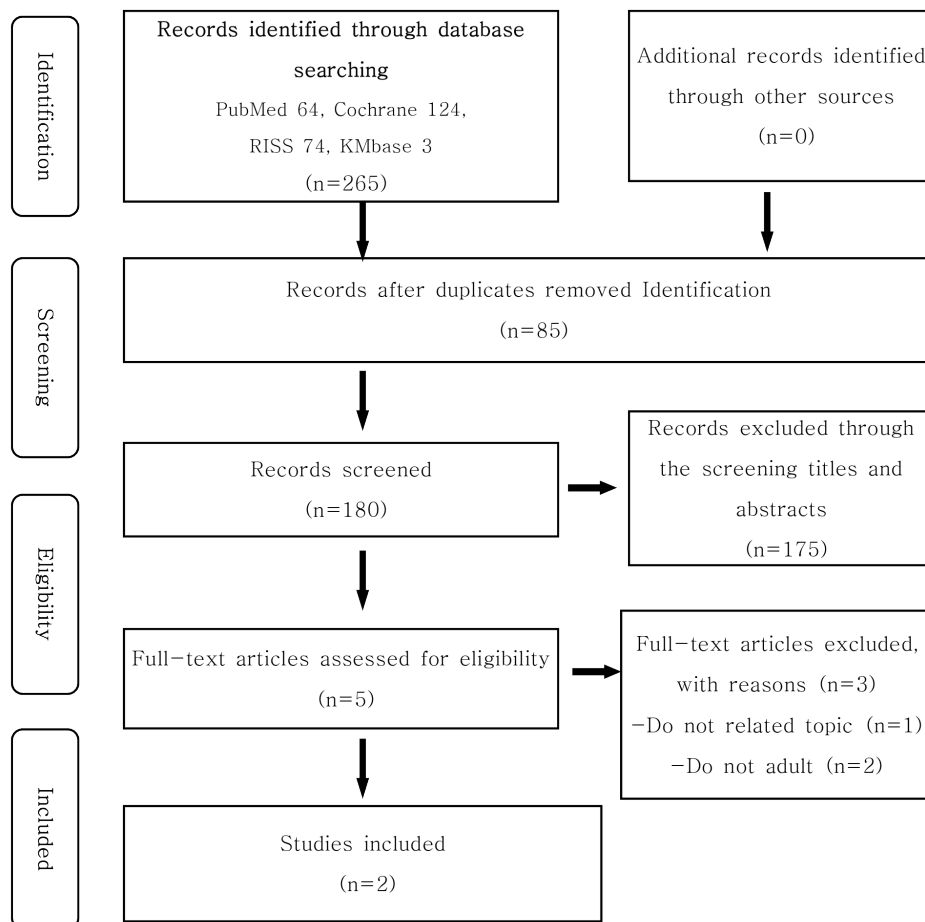


Figure 1. Plasma flow diagram.

의하는 과정을 거쳤으며, 평가자간 이견이 있는 경우 반복적인 논의를 통해 합의안을 도출하였다.

5. 권고등급과 권고안

문헌에서는 수혈 전 예방적 투약을 시행하는 것과 위약(Placebo) 또는 사용하지 않는 것에 따른 환자의 수혈 부작용 발생에 대한 결과 변수는 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고되었다. 이에 연구결과의 비뚤림, 일관성 그리고 임상에서의 높은 효과성을 고려하

여 두 문헌 모두 약하게 권고(Weak against)로 결정되었다(Table 3). 수혈 전 예방적 투약을 시행하지 않는 것이 투여하는 것보다 수혈 부작용 발생에 차이가 있는지에 관련된 권고를 수용하여 다음과 같은 최종 권고안을 도출하였다.

수혈 전 투약을 시행한 자와 시행하지 않은 자의 수혈부작용 발생에는 유의한 차이가 없다. 하지만 이를 뒷받침할 강력한 실험연구는 없는 실정이다. 이를 토대로 다음과 같은 권고안을 제안한다. 각 연구에서는 수혈 전 예방적 약물이 수혈부작용을 예방한다는 근거가 불충분하다(Weak against, Low quality evidence).

Table 2. Characteristics of the Including Study

First author	Study Design	Sample Size	Interventions	Outcomes
Kennedy	Randomized controlled trial	334	Intervention group: • Oral administration of acetaminophen (500 mg) and diphenhydramine (25 mg) • 30 minutes before the first blood or platelet transfusion Control group: • Oral administration of a placebo thirty minutes prior the first transfusion • Quote: "30 minutes before the first transfusion and no other acetaminophen or diphenhydramine was given 4 hours before the administration of the study medications or 4 hours after the transfusion. If sequential RBC or PLT transfusions were administered after pre-transfusion medication, then all transfusions occurring 4 hours after pre-transfusion medication were included in the data" (Page 2286) Co-interventions: • Leukofilter for all transfusions • Irradiated blood products for patients receiving bone marrow transplantation • Single-donor apheresis platelets	Transfusion reactions: • Febrile reaction • Urticarial reactions (hives with or without itching) • Other reactions (shortness of breath with or without congestion or wheezing)
Wang	Randomized controlled trial	98	Intervention group: • Acetaminophen (650 mg) unlabeled capsule and diphenhydramine (25 mg) IV Control group: • Dextrose (650 mg) unlabeled capsule and 100 ml of normal saline IV	Non-haemolytic transfusion reactions

Table 3. Levels of Evidence

Quality assessment							Summary of findings				
Study design (No. of studies)	Initial level	Risk of Bias	Inconsis- tency	Indirect- ness	Impreci- sion	Funnel plot	no. of patients		Effect		Quality
							Pre- medication	Placebo	Relative (95%CI)	Absolute (95%CI)	
Allergic reactions											
RCT (2)	High	Serious	Not serious	Not serious	Serious	Undetected	21/206 (10.2%)	18/207 (8.7%)	OR 1.22 (0.63 to 2.34)	17 more per 1,000 (from 30 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕⊖ LOW
Febrile reactions											
RCT (2)	High	Serious	not serious	not serious	Serious	Undetected	15/206 (7.3%)	18/207 (8.7%)	OR 0.80 (0.39 to 1.65)	16 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 49 more)	⊕⊕⊕⊖ LOW

RCT=Randomized controlled trial; CI=Confidence interval; OR=Odds ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

6. 임상실무 적용

본 연구를 통해 수혈 전 예방적 투약이 수혈을 받는 환자에게 투약을 하는 것보다 투약하지 않는 것이 수혈부작용의 차이가 없음을 확인하였고 수혈부작용 발생에 대한 근거가 미약하다고 볼 수 있다. 본 연구의 권고안은 간호본부 학술대회에서 발표 및 공유하였으며, 수혈 전 예방적 투약이 수혈부작용을 예방한다는 근거가 불충분하므로 수혈 전 예방적 약물의 처방이 없으면 투여하지 않아도 될 것을 권고하였다. 또한, 외상외과 의사를 포함한 전문가 집단을 통한 내부검토를 시행하였고 외상외과학은 수혈 전 예방적 투약이 실제적으로 근거가 없고 외상 환자의 치료에 방해 및 환자상태를 가릴 가능성이 있어 시행하지 않을 것과 증상 발현 시 사용 할 것을 권고하였다. 근거기반을 토대로 저혈압 또는 저혈압 위험성이 있거나 의식 저하 또는 의식 저하의 위험성이 있는 환자에게는 사용하지 않도록 병원 운영위원회에 추가 권고하여 임상에 적용하여 수행하고 있다. 이에 수혈 전 예방적 투약은 시행하지 않고 부작용의 증상 발현에 맞는 투약을 하도록 권고한다. 단, 혈액 및 혈구 관련 환자, 기존에 수혈 부작용 과거력이 등록되어 있는 환자의 경우 필요 시 의사의 처방에 의해 관련 임상과에 협의진료한다.

본 근거기반간호를 통하여 수혈 전 예방적 투약이 분명한 근거가 없이 관행적으로 시행되었던 수혈 전 예방적 투약의 기준이 근거에 기반한 업무지침에 강화하였다. 하지만 혈액 및 혈구 관련 환자과 기존에 수혈 부작용 과거력이 등록되어 있는 환자의 경우 모두 동일하게 적용할 수 없는 한계가 있으며, 또한 예방적 약물이 수혈부작용에 미치는 영향을 효과적으로 평가하기에는 문헌이 부족한 실정이다. 추후 실험연구를 통한 연구들이 필요함을 제언한다.

REFERENCES

1. Geiger TL, Howard SC. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice?. *Transfus Med Rev.* 2007;21(1):1-12.
2. 보건복지부 질병관리본부, 대한수혈학회. 수혈가이드라인. 제4판. 청주:질병관리본부; 2016.
3. 질병관리청 한국혈액감시체계. 제 3 단위과제 사업 결과 수혈안전감시 운영. Available at: <http://www.kohevis.or.kr/sub/catalog.php?CatNo=19&Mode=view&start=&Keyword=&no=12>. [accessed on 1 November, 2020]
4. Kim BR, Choi JL, Kim JE, Woo KS, Kim JM, Han JY, et al. Transfusion Premedication: A single Center Study. *Korean J Blood Transfus.* 2013; 24(2):121-7.
5. Fung MK, Brenda JG, Christopher DH, Connie MW. Technical manual 18th ed. In: Bethesda JG : AABB Press; 2014. p. 547-8.
6. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion.* 2004;44(1): 16-24.
7. Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannach B, et al. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile nonhaemolytic platelet transfusion reactions. *Transfus Med.* 2000;10(3):199-206.
8. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, Cruz JM, Pomper GJ. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion.* 2008;48(11):2285-91.
9. Wang SE, Lara Jr PN, Lee-Ow A, Reed J, Wang LR, Palmer P, et al. Acetaminophen and diphenhydramine as premedication for platelet transfusions: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Hematol.* 2002;70(3):191-4.

Supplement 1. Quality Evaluation Results by Quality Tool according to Research Type

LeAnne D. Kennedy [®]		
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Adequate sequence generation?	Unclear risk	"Patients were assigned to the placebo or the active treatment with equal probability using blocked randomisation." (Page. 2286)
Allocation concealment?	Unclear risk	No information provided.
Blinding? All outcomes	Low risk	"All other caregivers and members of the study team were blinded throughout the study duration and data collection until the study was complete." (Page. 2286)
Incomplete outcome data addressed? All outcomes	Low risk	-
Free of selective reporting?	Low risk	The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes.
Free of other bias?	Unclear risk	Table 1 exclusively shows characteristics of the patients post exclusion.

Supplement 2. Quality Evaluation Results by Quality Tool according to Research Type

Stephen E. wang [®]		
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Adequate sequence generation?	Unclear risk	"Each transfusion in enrolled patients was randomized to pre-transfusion or placebo prior to platelet transfusion." (Page 192)
Allocation concealment?	Unclear risk	No information provided.
Blinding? All outcomes	Low risk	All patients and healthcare workers were blinded, except the investigational pharmacist
Incomplete outcome data addressed? All outcomes	High risk	1. 19.3% of transfusions were not assessed. 2. There is inconsistency between 'patients characteristics' and 'transfusion reaction' tables 3. Author noted "there were not significant differences between each group of patients" (Page 192). 4. Reason for missing outcome data likely to be related to imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups 5. Authors did not report reason by intervention groups.
Free of selective reporting?	Low risk	The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes
Free of other bias?	Unclear risk	-