

투석접근로의 새로운 임상시험들; 2019년 7월 기준

권준교

고려대학교 의과대학 안암병원 이식혈관외과

New Clinical Trials of Vascular Access; July, 2019

Jun Gyo Gwon

Department of Transplantation Vascular Surgery, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Since new medical technologies can only be applied to real clinical practice after various clinical investigations, we can predict them by scrutinizing the new trials in progress now. This review will introduce new clinical trials involving hemodialysis vascular access. To identify those clinical trials, we searched for the trials through the ClinicalTrials.gov homepage. As a result, 30 clinical trials were related to arteriovenous fistula and 7 clinical trials related to arteriovenous graft. A good understanding of these trials can help us foresee the upcoming medical environment in the future. And such a prediction is really important for us to balance ourselves within the numerous information like flood.

Key Words: Dialysis, Vascular access, Clinical trials

서론

의료 기술의 발전 속도는 매우 빠르다. 과학 기술의 발전에 따라 새로운 약물과 도구가 하루가 다르게 생겨나고 있다. 만성 신부전에 관한 의료 기술도 예외일 수 없다. 새로운 신약이 개발되고 새로운 진료 및 치료 도구가 개발이 되고 있다. 이러한 신의료기술들은 여러 개의 임상 시험 과정들을 거쳐 검증된 것들만이 실제 의료에 적용이 될 수 있으므로 다가올 미래에 어떠한 신의료기술들이 나타나고 발전할 지에 대해서는 현재 진행중인 새로운 임상시험들을 살펴봄으로써 예측을 할 수 있겠다. 이 중설에서는 혈액 투석접근로와 관련된 새로운 임상 시험에 대해 소개하고자 한다. 신장 기능 대체 요법이 필요한 만성 신부전 환자에게서 반드시 필요한 의료 행위 중 하나가 바로 혈액투석이다. 혈액 투석접근로는 카테터를 이용한 방법과 자가 혈관을 이용한 동정맥루 수술, 인조 혈관을 이용한 투석접근로 방법이 있다. 자가 혈관을 이용한 동정맥루의 시작은 1966년 brescia,

cimino 등에 의해 처음 소개된 수술 방법으로 자가혈관을 이용한 장기적인 투석을 필요로 하는 환자에서 적절한 접근 방법이다[1]. 가능하다면 자가혈관을 이용한 동정맥루를 만드는 것이 좋지만 적절한 혈관이 없는 경우 인조혈관 또는 생체보형물을 통로로 이용하여 투석접근로를 만들 수 있다. 이러한 자가 혈관을 이용한 투석접근로 수술과 인조혈관을 이용한 투석접근로 수술은 2019년 7월 현재 어떠한 임상 시험들이 이루어지고 있는지 확인하고자 한다.

본론

1. 진행중인 새로운 임상 시험들의 검증

본 주제에 해당하는 임상 시험들을 확인하기 위해 우리는 임상 시험 등록 데이터 베이스인 ClinicalTrials.gov 홈페이지를 통하여 해당 임상 시험들을 검색하였다. ClinicalTrials.gov는 전 세계에서 시행되

Received: Oct 21, 2019, Revised: Nov 7, 2019, Accepted: Nov 15, 2019

책임저자 : 권준교

우 02841, 서울시 성북구 인촌로 73, 고려대학교 안암병원 이식혈관외과

Tel: 02-920-5978, Fax: 02-928-1631, E-mail: doctorgjg@gmail.com

는 민간 및 공공 자금 지원 임상 연구 데이터베이스로 미국 국립 의학 도서관에서 제공하는 자료이다. 현재 시점 기준으로 209개 국가에서 모두 316,595개의 연구들이 등록되어 있다. 우리는 해당 홈페이지에서 “arteriovenous graft” 또는 “arteriovenous fistula”라는 검색어를 입력하고 검색 필터 기능에서 “아직 모집하지 않음”, “모집중”, “활성화되어 있으나 모집하고 있지 않음”에 해당하는 항목을 선택하여 임상 시험들을 검색하였다. 이후 순차적으로 “성인(18세-64세)”, “모든 성별”, “회사에서 지급하는 펀드 제외” 항목을 입력하여 임상 시험들을 찾았다. 위의 검색 결과 자가혈관을 이용한 동정맥루 관련된 임상 시험들은 모두 30개였고, 인조혈관을 이용한 동정맥루 관련 임상 시험들은 모두 7개였다. 이 중 흥미로운 임상시험 몇 가지를 선정하여 소개하고자 한다.

2. 자가혈관을 이용한 동정맥루

1) Creating a Buttonhole Tunnel Track by Repeated Needling of the AV Fistula on the Same Day in Patients on Hemodialysis (반복적 천자를 통한 버튼홀 형성)

임상시험 등록 번호: NCT03989141. 덴마크에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 42명으로 연구 그룹은 투석 시(1-3회) 반복적 투석접근로 천자(4-6회)를 시행하여 버튼홀을 형성하고 대조군 그룹은 투석 시(6-12회) 한번의 투석접근로 천자를 시행하여 버튼홀 형성하는 방법을 시행한다. 1차 확인 사항으로는 버튼홀 형성 시부터 1년 시점까지 버튼홀의 유지 여부가 있고, 2차 확인 사항으로는 천자 이후 통증 정도이다.

2) Evaluation of the Radial Artery Deviation And Reimplantation Technique for Primary Hemodialysis Access Creation (Radial Artery Deviation And Reimplantation 수술식의 평가) [2]

임상시험 등록 번호: NCT02728817. 프랑스에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 200명으로 연구 그룹은 Radial Artery Deviation And Reimplantation (RADAR) Technique 수술을 시행 받고, 대조군 그룹은 기존의 radiocephalic arteriovenous fistula 수술을 시행 받는다. 1차 확인 사항으로는 수술 12개월째 1차 개존률이고, 2차확인 사항으로는 수술 6개월, 12개월째 1차 도움 개존률의 확인이다.

3) Collateral Ligation in Failing Fistulas (CLiFF) (성숙 실패한 투석접근로에서 우회혈관 결찰술)

임상시험 등록 번호: NCT03365089. 미국에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 35명으로 연구 그룹은 성숙에 실패한 투석접근로에서 모든 우회 혈관들을 결찰하고, 대조군 그룹은 특별한 시술 없이 경과 관찰만 하는 것이다. 1차 확인 사항으로는 무작위 배정 8주 후 투석접근로의 성숙

률이다.

4) Impact of the Arteriovenous Fistula Puncture Technique On the Hemodialysis Session For Patient and Caregiver (천자 기술이 투석접근로에 주는 영향)

임상시험 등록 번호: NCT03355508. 프랑스에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 42명이다. 연구 그룹은 바늘의 개방 방향이 위쪽으로 향하게 하여 천자를 시행하고 대조군 그룹은 바늘의 개방 방향이 아래쪽으로 향하게 하여 천자를 시행한다. 1차 확인 사항으로는 투석 종료 후 지혈에 필요한 시간의 확인이다.

5) Effect of Dumbbell Exercise on Arteriovenous Fistula in Patients With Hemodialysis (투석접근로 성숙을 위한 아령 운동의 효과)

임상시험 등록 번호: NCT03741985. 중국에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 80명이다. 연구 그룹은 기존의 손을 쥐었다 폈다하는 운동을 시행하고 대조군 그룹은 아령을 이용하여 이두박근의 접힘-펼 운동을 시행한다. 1차 확인 사항으로는 3개월째 투석접근로의 혈류 변화량이고, 2차 확인 사항으로는 3개월째 투석접근로 정맥의 직경, 동맥 혈류량, 합병증 발생 유무가 있다.

6) Isometric Preoperative Exercise on Autologous Arteriovenous Fistulas Randomized Clinical Trial (PHYSICALFAV) (투석접근로 수술 전 등척성 운동의 효과)

임상시험 등록 번호: NCT03213756. 스페인에서 진행중인 연구로 다기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 158명이다. 연구 그룹은 손 운동 및 고무밴드 운동을 시행하고 대조군 그룹은 운동을 시행하지 않는다. 1차 확인 사항으로는 수술 12주째 성숙 실패율의 확인이고, 2차 확인 사항으로는 수술 부위의 비율 확인, 수술 전과 후의 혈관 직경 비교이다.

7) High-intensity Atorvastatin for Arteriovenous Fistula Failure (HAFF): A Feasibility Pilot Study (HAFF) (고용량 atorvastatin의 투석접근로 폐색 감소 효과) [3]

임상시험 등록 번호: NCT03188978. 미국에서 진행중인 연구로 다기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 50명이다. 연구 그룹은 매일 40 mg의 atorvastatin을 수술 2주 전부터 모두 8주간 사용하고 대조군 그룹은 위약을 동일한 용량과 기간 동안 사용한다. 1차 확인 사항으로는 104주째 대상자의 모집률, 유지율, 순응도, 합병증을 확인하고 2차 확인 사항으로는 104주째 혈류량과 정

맥의 직경 등을 확인 한다.

8) Paclitaxel-coated Balloon Angioplasty Versus Standard Angioplasty for the Treatment of Stenosis of Arteriovenous Fistula (ABISS) (투석접근로 협착 치료에서 Paclitaxel 코팅 풍선과 일반적인 풍선 성형술의 비교) [4]

임상시험 등록 번호; NCT02753998. 프랑스에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 150명이다. 연구 그룹은 기존의 풍선 도자술에 paclitaxel 코팅 풍선을 사용하고 대조군 그룹은 기존의 풍선 도자술에 위풍선을 사용하였다. 1차 확인 사항으로는 시술 6개월째 1차 개존률을 확인하고 2차 확인 사항으로는 시술 3개월과 12개월째 1차 개존률 및 혈류량과 의료 비용등을 확인 한다.

9) Compare Elbow modified Non transposed Brachio-basilica AVF (mNT-BBAVF) With Wrist Radio-cephalic AVF (RCAVF) for Hemodialysis Access (Radio-cephalic 투석접근로 수술과 modified Non transposed Brachio-basilica 투석접근로 수술의 비교) [5]

임상시험 등록 번호; NCT03701243. 미국에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 160명이다. 연구 그룹은 mNT-BBAVF 수술법을 시행하고 대조군 그룹은 RCAVF 수술을 시행한다. 1차 확인 사항으로는 1년째 투석접근로의 개존률을 확인 하는 것이고, 2차 확인 사항으로는 투석접근로의 성숙 실패율과 3개월째 투석 성공률을 확인 한다.

3. 인조혈관을 이용한 동정맥루

1) Role of Double Cuffed Extended Poly Tetra Fluoro Ethylene (ePTFE) Arteriovenous Grafts in Enhancing Long-term Patency in Hemodialysis Patients (양쪽 또는 한쪽 커프형 인조혈관의 장기간 개존률) [6]

임상시험 등록 번호; NCT03405233. 이집트에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 220명이다. 연구 그룹1은 양쪽 커프형 인조 혈관을 이용하여 투석접근로를 형성하고 연구 그룹2는 한쪽 커프형 인조 혈관을 이용하여 투석 접근로를 형성한다. 대조군 그룹은 커프가 없는 인조혈관을 이용하여 투석접근로를 형성한다. 1차 확인 사항으로는 2년째 1차 개존률이고, 2차 확인 사항으로는 2년째 2차 개존률의 확인이다.

2) Reduction of Plasma Free VEGF-A Using Low-dose Bevacizumab in Hemodialysis Patients (투석 환자에서 Bevacizumab을 사용한 VEGF-A의 감소) [7]

임상시험 등록 번호; NCT02695641. 미국에서 진행중인 연구

로 단일기관에서 진행되고 있으며 무작위 배정으로 선정된 두 그룹을 비교하는 연구 방식을 택하고 있다. 연구 그룹1은 저용량의 bevasizumab (1.25 mg/day)를 투여하고 연구 그룹2는 고용량의 bevasizumab (2.5 mg/day)를 투여한다. 확인 사항으로는 투석 접근로의 협착률 정도이다.

3) Sirolimus Coated Angioplasty Balloon in the Salvage of Thrombosed Arteriovenous Graft (막힌 AVG에서 sirolimus 코팅 풍선확장술) [8]

임상시험 등록 번호; NCT03666208. 싱가포르에서 진행중인 연구로 단일기관에서 진행되고 있으며 하나의 그룹의 결과를 확인하는 연구 방식을 택하고 있다. 목표 등록 대상자 수는 모두 20명이다. 연구 그룹은 sirolimus 코팅 풍선을 사용하여 폐색된 투석접근로를 다시 개통하는 시술을 시행하였다. 1차 확인 사항으로는 3개월째 개존률을 확인하고 2차 확인 사항으로는 6개월째 개존률과 시술시 필요한 의료 비용의 확인이다.

결 론

새로운 약물 및 의료기구를 시험해 보고자 하는 임상시험은 의료 환경의 발전에 필수 불가결한 과정이다. 그러므로 현재 진행되고 있는 임상시험들을 잘 이해한다면 다가올 미래의 새로운 의료 환경을 어느 정도 예측할 수 있다. 그리고 이러한 예측력이야말로 홍수처럼 쏟아져 내려오는 방대한 정보에서 균형을 유지할 수 있는 원동력이라고 할 수 있다. 진행 중인 새로운 임상 시험에 대한 이해는 나아가 새로운 약물 및 의료기구를 개발하는데 좋은 영감을 제공받을 수 있다는 측면에서도 매우 의미가 있겠다. 기존의 임상시험에서 드러난 문제점들을 확인하고 이를 개선하는 방향으로 새로운 방안을 제시한다면 한걸음 더 나아가 새로운 의료 환경을 만들어가는 주도적인 역할도 가능할 것이다.

REFERENCES

- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, et al. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *New England Journal of Medicine*. 1966; 275(20): 1089-92.
- Sadaghanloo N, Declémy S, Jean-Baptiste E, et al. Radial artery deviation and reimplantation inhibits venous juxta-anastomotic stenosis and increases primary patency of radial-cephalic fistulas for hemodialysis. *J Vasc Surg*. 2016; 64(3): 698-706 e1.
- Martinez L, Duque JC, Escobar LA, et al. Distinct impact of three different statins on arteriovenous fistula outcomes: a retrospective analysis. *J Vasc Access*. 2016; 17(6): 471-6.
- Hongsakul K, Bannangkoon K, Rookkapan S, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for Early Restenosis

- of Central Veins in Hemodialysis Patients: A Single Center Initial Experience. *Korean J Radiol.* 2018; 19(3): 410-6.
5. Hu D, Li C, Sun L, et al. A modified nontransposed brachiobasilic arteriovenous fistula versus brachiocephalic arteriovenous fistula for maintenance hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2016; 64(4): 1059-65.
 6. Rizzuti RP, Hale JC, Burkart TE. Extended patency of expanded polytetrafluoroethylene grafts for vascular access using optimal configuration and revisions. *Surg Gynecol Obstet.* 1988; 166(1): 23-7.
 7. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *Retina.* 2017; 37(10): 1847-58.
 8. Terry CM, Dember LM. Novel therapies for hemodialysis vascular access dysfunction: myth or reality? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(12): 2202-12.