

코로나19 환자 치료를 위한 임상진료지침

Korean Academy of Medical Sciences
- National Evidence based Healthcare Collaborating Agency

한국보건의료연구원 - 대한의학회

참여학회 |

대한감염학회
대한결핵 및 호흡기학회
대한소아감염학회
대한영상의학회
대한응급의학회
대한중환자의학회
대한진단검사의학회



코로나19 환자 치료를 위한

임상진료지침

CONTENTS



I. 약물

권고문 요약	004	CQ1 렘데시비르 (Remdesivir)	027
지침의 사용안내	013	CQ2 기타 항바이러스제(Favipiravir, Ribavirin, Umifenovir, Baloxavir marboxil)	033
지침 개발 방법론	013	CQ3 이버멕틴(Ivermectin)	042
지침개발그룹 및 운영	020	CQ4 흡입형 스테로이드(Budesonide, Ciclesonide)	050
		CQ5 스테로이드(Steroids)	056
		CQ6 IL-6 억제제(Tocilizumab, Sarilumab)	062
		CQ7 IL-1 억제제(Anakinra)	074
		CQ8 인터페론(Interferon)	080
		CQ9 키나제 억제제(Baricitinib, Ruxolitinib)	088
		CQ10 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스2 (SARS-CoV-2) 비특이적 면역글로불린	094
		CQ11 혈장치료제(Convalescent plasma)	098
		CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)	106
		CQ13 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스2 (SARS-CoV-2) 특이적 면역글로불린	118
		CQ14 단백분해효소 억제제(Camostat, Nafamostat)	122

II. 호흡/중환자

CQ1,2 항응고제	130
CQ3 조기삽관	140
CQ4 체외막산소요법 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)	148
CQ5 호기말양압 (positive end expiratory pressure, PEEP)	156
CQ6 복와위(prone position)	164

III. 소아감염

(소아 다기관 염증증후군)

CQ1,2 정맥용 면역글로불린, 스테로이드 병용투여	174
CQ3 기타 면역조절제 (IL-1 억제제, IL-6 억제제, anti-TNF)	182
CQ4 아스피린 및 항응고요법	190

IV. 진단검사

CQ1,2 신속항원검사	198
--------------	-----

V. 영상검사

CQ1 조영증강 흉부CT	208
CQ2 흉부X선 추적검사	214



권고문 요약

가. 약물

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
CQ1. 렘데시비르	개정	1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO 치료까지 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 2개 권고문 중, 조건부 권고에 해당하는 권고문과 권고등급은 유지하되, 근거수준은 '중등도'에서 '낮음'으로 낮추고, 권고보류했던 대상자(조건부 권고 외 대상자)에 대한 문장은 삭제함	낮음	B
CQ2. 기타 항바이러스제	개정	2-1. 코로나19 환자에게 favipiravir는 임상시험을 제외하면 투여를 권하지 않는다. 2-2. 코로나19 환자에게 umifenovir는 임상시험을 제외하면 투여를 권하지 않는다. 2-3. 코로나19 환자에게 baloxavir marboxil 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 모든 성분에 대해 조건부 시행 반대(권고등급 C)를 했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 성분을 구분하여 권고문을 개정함	매우 낮음 매우 낮음 매우 낮음	C C I
CQ3. 이버멕틴	신규	3-1. 경증 또는 중등도 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. 3-2. 중증 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음 매우 낮음	I I
CQ4. 흡입형 스테로이드	신규	4. 흡입형 스테로이드는 코로나19 확진된 초기 환자에게 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ5. 스테로이드	개정	5-1. 중증(severe) 또는 심각(critical)한 코로나19 환자에게 스테로이드(steroid) 투여를 권고한다. 임상적 고려사항: 스테로이드 투여 용량은 하루 덱사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여 할 수 있다. (하이드로코티손 160mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg) 5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 2개 권고문 중, 5-1은 권고문과 권고등급은 유지하되, '임상적 고려사항'에서 역가가 같은 스테로이드 용량을 수정 제시함. 5-2는 근거수준은 유지하나 권고등급을 개정된 등급 정의를 반영하여 'D, 시행 반대'로 수정함	중등도 중등도	A D
CQ6. IL-6 억제제	개정	6-1. Tocilizumab은 고유량 산소나 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다. 6-2. Tocilizumab은 경증 코로나19 환자들에게 투여를 권고하지 않는다. 6-3. 코로나19 환자에게 Sarilumab 투여는 국내 상황 및 국외 지침을 고려하여 권고를 보류한다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 약제별로 구분하지 않았고, 중증도를 구별하여 중증에서는 임상시험 범위에서 사용할 수 있다는 조건부 시행권고, 경증에서는 권고하지 않았다. 이번 개정에서는 약제별로 구분하여 권고하였으나, sarilumab은 최근 다른 진료지침에서 대체치료제로 언급되고 있는 점을 고려하여 권고결정은 보류한다.	중등도 중등도 중등도	B C I

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
CQ7. IL-1 억제제	개정	7. 코로나19 환자에게 anakinra(인터루킨-1 억제제) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문의 중재는 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제였으나, 'anakinra(인터루킨-1 억제제)'로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'I, 권고 보류'를 유지함	낮음	I
CQ8. 인터페론	개정	8. 코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 투여를 권고하지 않는다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 임상 시험 범위 내에서 사용으로 권고하였으나(근거수준: 낮음, 권고등급: B), 개정하면서 확인된 근거에 따라 권고문을 개정함	낮음	D
CQ9. JAK 선택적 억제제	신규	9-1. baricitinib, tofacitinib은 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다. 9-2. baricitinib, tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여가 권고되지 않는다. 9-3. 코로나19 환자에게 ruxolitinib 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음 낮음 매우 낮음	B C I
CQ10. SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	개정	10. 코로나19 비특이적 면역글로불린은 코로나19 환자에게 일반적으로 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문의 중재는 일반적인 정맥용 면역 글로불린(Conventional intravenous immunoglobulin)이었으나, '비특이적 면역글로불린'으로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'C, 조건부 시행 반대'를 유지함	낮음	C
CQ11. 회복기 혈장치료	신규	11-1. 중등도 이상의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료를 시행하지 않을 것을 권고한다. 11-2. 경증의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료는 근거가 부족하여 권고를 보류한다. [권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 모든 대상자에게 권고를 보류(권고등급 I)였으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 대상자를 구분하여 권고문을 개정함	낮음 낮음	C I
CQ12. 단일항체 치료제	개정	12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며, 복합제 (근거수준: 중등도, 권고등급: B, 조건부권고), 혹은 단일제(regdanvimab) 투여를 고려한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고) 임상적 고려사항: 1) 중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 <표 1> 참고 2) 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다. 12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 단일제 (regdanvimab) 또는 복합제의 항체 치료제는 투여를 권고하지 않는다. 단, (1)일반적인 산소 치료만을 하는 중증환자나 (2)SARS-CoV-2 항체 검사 음성인 중증 및 심각한 코로나19 환자에게는 임상 시험 하에서 투여할 수 있다.	복합제 중등도 단일제(regdanvimab) 낮음 낮음	B B C



권고문 요약

가. 약물

임상질문	구분	권고문	근거수준	권고등급
CQ12. 단일항체 치료제	개정	[권고문 개정 관련 정보] [1] 단일제와 복합제를 구분하되 단일제 중 Bamlanivimab은 약제 내성을 보이는 새로운 변이 바이러스의 지속적인 출현으로 2021년 4월 16일 미국 식품 의약국에서 긴급 투여 승인을 철회한 것을 고려하여 권고 약물에서 제외하였다. [2] 기존 2개 권고문 중, 2번째, 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게서의 항체 치료제 투여는 일반적으로 권고되지 않으나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하거나 코로나19 백신 접종 혹은 감염된 후 일정 시간이 지났음에도 항체 생성이 되지 않은 환자의 경우에 한해 임상시험 내에서 투여할 수 있도록 항체 검사의 음성 소견의 조건을 추가로 명기하였다.		
CQ13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린	신규	13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin)은 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ14. 단백분해효소 억제제	신규	14-1. 코로나19 확진된 환자에게 camostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
		14-2. 코로나19 확진된 환자에게 nafamostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	매우 낮음	I

권고문 요약표 (약물)

약제 분류	경증 및 중등증	중증 SpO ₂ ≤94%	중증 고유량 산소 혹은 비침습적 기계환기	위중 기계환기나 ECMO
항바이러스제				
면역조절제				
항체				
상황에 따라 투여를 권고하는 약제				
Remdesivir		투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 낮음) ECMO 치료받는 환자는 제외		
스테로이드	권하지 않음 (시행 반대, 근거수준 중등도)	투여를 권고함 (강하게 권고, 근거수준 중등도)		
Tocilizumab	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 중 등도)		투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 중등도)	
Baricitinib Tofacitinib			투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 낮음)	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음)
Regdanvimab	고위험군*에 투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
Bamlanivimab/ etesevimab	고위험군*에 투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
Casirivimab/ imdevimab	고위험군*에 투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
투여를 권고하지 않거나 권고를 보류한 약제				
Camostat	권고 보류 (근거수준 낮음)			
Nafamostat	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
Ivermectin	권고 보류 (근거수준 낮음)	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)		
Favipiravir	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 매우 낮음)			
Umifenovir	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 매우 낮음)			
Baloxavir marboxil	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
흡입형 스테로이드	권고 보류 (근거수준 낮음)			
Ruxolitinib	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
Sarilumab	권고 보류 (근거수준 중등도)			
Anakinra	권고 보류 (근거수준 낮음)			
인터페론	권하지 않음 (시행 반대, 근거수준 낮음)			
SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음) 단, 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 사용을 배제하지 말아야 한다.			
회복기 혈장	권고 보류 (근거수준 낮음)	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음)		
SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 (hyperimmune globulin)	권고 보류 (근거수준 낮음)			

* 중증으로 진행될 가능성이 높은 고위험군의 정의는 권고문 본문 참조



권고문 요약

나. 호흡/중환자

임상질문	권고문	근거수준	권고등급
CQ1,2 치료용량의 항응고제	1-1. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제 투여할 수 있다.	중등도	B
	1-2. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 중간용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	2. 중환자실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다.	중등도	B
	임상적 고려사항: 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수 있다.		
CQ3. 조기삽관	3. 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자에게 조기삽관 실시는 권고를 보류한다.	매우 낮음	I
CQ4. 체외순환막형 산화요법	4-1. 코로나19에 의한 중증 급성호흡곤란증후군 환자에서 적절한 기계 환기 치료에도 저산소증의 개선이 어려운 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다.	매우 낮음	A
	4-2. 코로나19 환자에서 흡입산소분율(FiO2)에 대한 동맥혈산소분압(PaO2)의 비율(P/F ratio)이 3시간 이상 50mmHg 이하인 경우이거나 또는 6시간 이상 80mmHg 이하인 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다.	전문가 합의 권고	
	4-3. ECMO 운영이 불가능한 병원에서는 환자의 상태가 악화되기 전에 ECMO 치료가 가능한 병원으로 신속한 전원을 권고한다.	전문가 합의 권고	
	4-4. 코로나19 환자에서 70세 이상의 고령, 비만, 동반 질환(급성신손상 또는 암 등), ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료 등은 ECMO 치료 후 사망 위험 인자이므로 ECMO 적용에 따른 이득과 위험을 신중하게 고려하여 결정할 것을 권고한다.	전문가 합의 권고	
CQ5. 호기말양압	5. 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자에게 산소화(oxygenation) 호전을 위해 낮은 호기말양압(low PEEP strategy)보다 높은 호기말양압(high PEEP strategy) 시행을 고려할 수 있다.	매우 낮음	B
CQ6. 복와위	6-1. 기계환기를 시행하지 않는 산소요법 중인 코로나19 환자에서 각성하 복와위 실시를 고려할 수 있다.	낮음	B
	6-2. 기계환기를 시행하는 중등도 이상의 급성호흡곤란증후군 코로나19 환자에게 복와위 실시를 권고한다.	전문가 합의 권고	

다. 소아감염

임상질문	권고문	근거수준	권고등급
CQ1,2 IVIG (단독요법 또는 스테로이드와 병용투여)	1. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 병용 치료를 사용할 수 있다.	매우 낮음	B
	2. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독치료보다는 스테로이드 단독 치료를 고려할 수 있다.	전문가 합의 권고	
CQ3. 기타 면역조절제	3. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- α 억제제)는 사용할 수 있다.	전문가 합의 권고	
CQ4. 아스피린 및 항응고요법	4. 소아 다기관 염증증후군 환자에게 혈전 발생의 위험을 줄이기 위하여 저용량 아스피린 요법을 고려할 수 있다.	전문가 합의 권고	

라. 진단검사

임상질문	권고문	근거수준	권고등급
CQ1,2. 신속항원검사	1. 코로나19가 의심되는 유증상 환자에게 신속항원검사를 일반적으로 권고하지 않는다. 단, PCR을 시행할 수 없는 상황에서 증상이 있는 경우에 한해 시행을 고려할 수 있다.	낮음	C
	2. 코로나19가 의심되는 무증상 환자에서는 신속항원검사를 권고하지 않는다.	낮음	D

마. 영상검사

임상질문	권고문	근거수준	권고등급
CQ1. 조영증강 흉부CT 촬영	1. 폐색전증이 의심(혈액검사에서 D-dimer가 상승하였거나 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등과 같은 의심증상 발현 시)되는 코로나19 환자에게 조영증강 흉부CT 촬영을 고려할 수 있다.	매우 낮음	B
CQ2. 흉부영상 X선 추적검사	2. 코로나19 감염환자는 치료과정 및 격리치료 종료 후 흉부X선 추적검사가 필요할 수 있다.	매우 낮음	B



권고문 요약

표 1 성인 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	National Institutes of Health (미국)
1. 무증상	코로나19 검사에 대해 양성 반응은 보이지만 일치하는 증상이 없음 Individuals who test positive for SARS-CoV-2 using a virologic test (i.e., a nucleic acid amplification test or an antigen test), but who have no symptoms that are consistent with COVID-19.
2. 경증(Mild)	코로나19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있지만 호흡곤란, 기타 흉부촬영 검사상 이상소견없음 Individuals who have any of the various signs and symptoms of COVID-19 (e.g., fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell) but who do not have shortness of breath, dyspnea, or abnormal chest imaging.
3. 중등도(Moderate)	임상적인 평가 또는 영상검사에서 호흡기질환 소견이면서 산소포화도 94% 이상 Individuals who show evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging and who have saturation of oxygen (SpO ₂) ≥94% on room air at sea level.
4. 중증(Severe)	산소포화도 94%미만, (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, 호흡빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과 Individuals who have SpO ₂ <94% on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, respiratory frequency >30 breaths per minute, or lung infiltrates >50%.
5. 심각(Critical)	호흡부전, 패혈성 쇼크 그리고/또는 다발성 기관 장애 Individuals who have respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction.

표 2 소아 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	Pediatric Infectious Diseases Society (미국)
1. 경증(Mild)	상기도에 국한된 증상으로 보조 산소 요법을 추가 또는 증가시킬 필요는 없음 No new or increased supplemental oxygen requirement, with symptoms limited to the upper respiratory tract.
2. 중등도(Moderate)	하부 호흡기를 포함한 증상 또는 흉부X선촬영상의 이상은 있으나 보조 산소 요법을 추가 또는 증가시킬 필요는 없음 No new or increased supplemental oxygen requirement, with symptoms involving the lower respiratory tract, or radiographic findings on chest X ray
3. 중증(Severe)	보조산소요법을 추가하거나 증가시킬 필요는 있으나, 비침습적/침습적 기계호흡이 필요하지는 않은 상태 New or increase from baseline supplemental oxygen requirement without need for new or increase in baseline noninvasive/invasive mechanical ventilation
4. 심각(Critical)	패혈증 또는 다기관 장기손상 또는 임상적 상태 악화가 빠르게 진행되어, 침습적 또는 비침습적 기계호흡이 필요 하거나 증가시킬 필요가 있는 상태 New or increased requirement for invasive or noninvasive mechanical ventilation, a sepsis, or multiorgan failure OR rapidly worsening clinical trajectory that does not yet meet these criteria

표 3 2021년 코로나19지침 성인 중증도 분류 체계 및 정의

중증도 분류	환자 상태 정의(NIH)	Ordinal scale 중증도		입원	산소/ 의학적치료	HF or IMV	MV or ECMO
		분류	정의				
1. 무증상	코로나19 검사에 대해 양성 반응은 보이지만 일치하는 증상이 없음	1	입원이 필요없고 활동의 제한이 없음	X			
2. 경증(Mild)	코로나19의 다양한 징후와 증상을 가지고 있지만 호흡 곤란, 기타 흉부촬영 검사상 이상소견없음	2	입원하지 않음 활동제약이 있거나 제택 산소치료를 받는 경우	X			
3. 중등도 (Moderate)	임상적인 평가 또는 영상검 사에서 호흡기질환 소견이면 서 산소포화도 94% 이상	3	입원, 산소치료 필요없음, 진행되는 의학적 치료없음	O	X/X		
4. 중증 (Severe)	산소포화도 94%미만, (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, 호흡빈도 분당 30회 초과 또는 폐실질 침투 50% 초과	4	입원, 산소치료 필요없음. 진행되는 의학적 치료는 있음	O	X/O		
		5	입원 산소치료(nasal, 마스크)	O	O/O		
		6	입원 비침습적 기계호흡 고유량 산소치료	O		O	
5. 심각 (Critical)	호흡부전, 패혈성 쇼크 그리 고/또는 다발성 장기기능상 실(장기부전)*	7	입원 침습적 기계호흡 또는 ECMO*	O			O

주: HF, High flow oxygen(고유량산소치료); NIV, Non Invasive Ventilation (비침습적 기계호흡), MV, Mechanical Ventilation (기계호흡); ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; 체외막산소요법
* 침습적기계호흡과 ECMO는 급성호흡부전과 관련된 치료에 한정적일 수 있고, 실제 패혈성 쇼크 및 다발성 장기기능상실에 따른 지지치료는 환자상태에 따라 다른 치료방법이 별도로 필요하기 때문에, 정확한 매칭을 하기는 어려움.

권고문 요약

표 4 GRADE 근거수준과 의미

근거수준	정의
높음 (high)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도 (moderate)	효과의 추정치에 대한 확신이 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음 (low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음 (very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

표 14 개정된 GRADE 권고등급과 의미

중증도 분류			Pediatric Infectious Diseases Society (미국)
근거 기반 권고	A	강하게 권고 (Strong for recommend)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
	B	조건부 권고 (Conditional for recommend)	해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
	C	조건부 시행 반대 (Conditional against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 일부 상황 또는 조건에서는 시행을 권고하지 않는다.
	D	시행 반대 (Strong against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 크고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 대부분의 임상상황에서 시행을 권고하지 않는다.
	I	권고 불류(inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의 판단을 따르도록 한다.
전문가 합의 권고 (Expert consensus)			임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용 여부를 권고한다.

지침의 사용 안내

본 권고안은 현재 국내 실정을 고려한 코로나바이러스 감염증-19 (COVID-19, 이하 코로나19) 환자의 치료에 대한 기본적인 원칙을 제시하는 것으로서, 모든 대상자에 대해서 본 지침을 일률적으로 적용하는 것보다는 기본적으로 참고하되 각 환자의 여러 상황들을 고려한 의사의 최종적인 판단에 의한 진료가 중요하다. 또한 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용될 수 있지만 상업적인 목적이나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없으며, 어떠한 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 지침 개발 운영위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 받아야 한다.

진료지침 개발 방법론

1. 진료지침 개발 배경 및 연혁

코로나19는 2021년 현재 전세계적으로 가장 많이 확산된 감염병으로서 예방백신은 비교적 신속하게 개발되었으나 각국의 방역 노력에도 불구하고 여러 변이 바이러스의 출현으로 인해 여전히 코로나19 이전의 일상회복이 어려운 상태이다. 한국은 성공적인 방역을 통해 국민의 건강을 보호해왔으나, 실제 임상 현장에서는 입원환자들의 폐렴 및 기타 장기 감염 관련 치료와 관련된 신속하고 근거에 기반한 임상진료지침 개발 요구가 높다. 실제로 주요 국제 기구, 국가단위의 임상진료지침들이 계속 발표 및 업데이트되고 있으나 아직 국내에서는 근거기반의 국가단위 임상 진료지침이 개발되지 않았다.

코로나19 직후 전세계에서 임상연구가 활발하게 이루어지고 있어, 코로나 감염 확산 초기에 비해 많은 임상적 결과에 대한 논문들이 매일 발표되고 있다. 따라서 방법론적인 측면에서는 근거에 기반하여 신속하게 개발해야 할뿐만 아니라 지속적인 추가 근거의 확인과 권고문 업데이트가 필요한 상황이다.

한국보건의료연구원에서는 대한감염학회와 함께 2020년 약물요법을 중심으로 했던 1차 가이드라인 개발(기간: 2020년 10월 15일부터 12월 31일)이 단기간에 이루어진 바 있으며, 2021년에는 대한의학회의 업무협력 하에 산하 7개 주요 학회(대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회, 대한영상의학회, 대한응급의학회, 대한중환자의학회, 대한진단검사의학회)와 함께 개발 범위를 약물, 호흡/중환자, 소아감염, 진단 및 영상분야까지 확대하여 개발이 이루어졌다. 그리고 지침과는 별도로 백신 이슈와 대하여서는 신속 보고서를 개발해서 외부 요구에 대응하였다.

진료지침 개발 방법론

2. 지침의 목적과 대상

코로나19로 입원하는 환자들의 치료를 담당하는 의료진을 위해 최신의 치료방법에 대한 근거들을 검토하여 국내 상황에 맞는 근거기반 임상진료지침을 신속하게 개발하는 것이다. 또한, 본 지침은 가이드라인 개발 방법론 측면에서 코로나19와 같은 긴급한 상황 속에서 신속하면서도 최신의 근거를 기반으로 하는 가이드라인 개발 방법론을 방법론 원칙을 최대한 엄격하게 적용하고자 하였다.

[1] 지침의 대상

본 지침은 코로나19로 확진된 환자를 대상으로 하고 성인, 소아도 포함한다. 2020년 성인 환자 중증도에 대한 분류는 각 국가 중증도 분류 비교 후 미국 NIH (National Institutes of Health) 중증도 분류를 수용하였고, 개별 임상질문별로 권고문을 작성하면서 중환자 등에 대한 세부 기준 정보가 추가 필요한 경우는 논의하여 권고문에 별도 표기하기로 하였다.

그리고 2021년 발표된 미국 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease) ordinal scale 중증도 분류에서는 각 단계의 환자에게 행해지는 임상적 치료가 같이 분류되어 있고 가장 가벼운 무증상(1점)부터 8점(사망)까지의 점수로 구성되어 있다. NIH의 기준이 호흡기 상태에 대한 명확한 정의를, ordinal scale은 호흡기 상태변화에 따르는 의학적 치료를 명시하고는 있어 환자 분류의 이해에 도움이 될 수 있어, 개별 문헌들이 각각 보고하고 있는 환자 상태를 재분류하는데 도움이 될 수 있어 매칭을 시도해보았다. 다만, NIH 기준 중 ‘중증’의 경우는 산소치료의 범위가 상당히 넓고 다양하며, ‘심각(critical)’에 해당되는 환자의 상태는 ordinal scale로 설명하기 힘든 패혈증, 다발성 장기부전 환자를 포함하고 있으므로, 해석에 주의를 요한다. 본 진료지침에서도 중증 이상의 환자와 관련하여 특정 권고문에서는 이 표의 중증도 분류를 따르지 않을 수 있다(별도 표 참고).

소아의 경우는 성인과는 달리 질병의 진행양상의 차이가 있어 별도의 중증도 기준이 필요하여 마찬가지로 여러 가이드라인(호주 가이드라인 미국 분류)을 검토한 후 미국소아감염학회 기준이 적절하다고 판단하고 경증, 중등도, 중증, 심각 4단계로 정의하였다(별도 표 참고)

[2] 지침의 사용자 및 적용환경

국내 코로나19 확진된 환자를 치료하는 의료인을 대상으로 한다. 대상 의료기관의 규모나 지정병원 여부에 대하여는 일단 제한하지 않았으나, 필요한 경우 ‘권고 고려사항’에 기술하도록 하였다.

3. 지침 개발 과정

본 지침은 가이드라인 개발 방법론 측면에서는 최신 근거를 지속적으로 반영하는 살아있는 가이드라인(living guideline) 개발 방법론을 적용하고자 하였다. 현재 주요 국가별 기구별로 상당한 수의 진료지침이 발표되고 있어, 일부 영역에서는 수용개작도 기본적으로 고려하였으나, 기존 지침에서 근거검색을 완료한 시점과 현재 시점과의 차이가 있어서 실제 개발에서는 모두 신규 직접 개발방식으로 결정하고 기존 진료지침은 권고문 작성에 참고하기로 하였다. 개발 과정은 다음과 같다.

[1] 진료지침의 범위 및 임상질문 개발

2020년 1차 진료지침의 범위는 코로나19 환자의 예후를 향상시키는 데에 도움이 되는 약물 치료와 항체 치료, 그리고 코로나19 감염이나 중증 진행 위험을 감소시키는 기타 혈장치료 등을 포함하였다.

2021년 2차 진료지침에서 중재의 범위는 약물 치료 대상도 확대되었고 호흡 및 중환자 치료, 진단검사, 영상검사, 소아감염 분야로 넓어졌다. 임상질문은 사전에 개발그룹의 브레인스토밍 과정 및 선행 진료지침이나 주요 가이드라인에서 다루어진 치료제들을 사전에 검토하였고 개발 그룹의 합의에 의해 각 치료제들의 우선순위를 결정하였다. 비공식적 합의에 의해 도출된 영역은 약물치료, 진단 및 영상 분야였고, 다수의 임상질문을 선정한 후 5점 척도에 의해 실무위원회 투표방식을 거쳐 우선순위의 임상질문을 선정한 영역은 호흡/중환자 영역과 소아감염 영역이었다. 특히 PCIO 요소 중에서 Outcome의 경우는 근거수준 평가 즉 GRADE 평가와도 관련이 있어, 실무위원회의 논의를 통해 임상질문별로 중요한 결과지표들을 나열하고 합의에 의해 핵심적(critical), 중요한(important) 결과지표로 분류하였고, 이는 결과요약표에 반영되었다.

[2] 검색원

2020년 1차 진료지침때는 수용개작을 기반으로 하여 신속한 개발을 위해 문헌검색DB를 PubMed와 KMBASE로 제한했으나, 2차 진료지침 개정에서는 포괄적 문헌검색을 계획하였다.

이번 포괄적 문헌검색의 검색원으로는 PubMed, EMBASE, Cochrane CDSR, 국내 DB는 KMBASE, KISS를 이용해 검색하고 수기검색을 통해 검색결과를 보완하였다. 코로나19가 현재 진행 중인 상황이므로preprint DB 중 MedRxiv, bioRxiv를 이용하는 부분은 근거가 매우 신속하게 변화하는 분야에 한정(예, 백신, 델타변이 이슈 등)해서 진행하였다.

[3] 검색 전략

검색전략 구성은 문헌정보검색전문가와 함께 진행하였다. 1차 진료지침 당시와 대비하여 COVID-19가 정식 MeSH 용어로 확정되는 등의 검색어 변화가 있었고, 약물명 등 추가되는 부분들이 있어 이를 반영하였다. 기본적으로는 임상질문별로 실무위원들의 검색어 제안과 이를 반영한 검색식 초안은 PubMed로 작성하였다. 이를 실무위원들이 검색된 결과와 함께 검토하여 추가적인 수정의견을 받아서 다시 문헌정보검색전문가가 수정된 전략을 송부, 최종적으로 검색전략이 확정되면 전체 데이터베이스를 검색하는 3단계 전략으로 진행하였다.

검색어는 코로나19와 관련된 용어들 예를 들어 ‘coronavirus’, ‘novel coronavirus’, ‘novel coronavirus 2019’, ‘2019 nCoV’, ‘COVID-19’, ‘Wuhan coronavirus’, ‘Wuhan pneumonia’, ‘SARS-CoV-2’ 및 각 중재나 치료제별로 검색어를 선별하였다. 통제어와 유사어를 고려한 자연어를 선정하여 검색전략을 마련하였고 각 DB별 특성에 따른 검색이 진행되었다. 검색기간은 1차 검색이 진행된바 있던 약물요법의 경우는 2020년 6월부터 최근시점까지(2021년 6월 14일 완료), 소아감염, 진단, 영상, 호흡 및 중환자 분야는 각 상황에 따라 시작시점을 논의하였으며, 2020년 3월부터 최근 시점까지(2021년 6월 29일~7월 14일까지 완료) 순차적으로 검색을 완료하였다.

[4] 지속적 근거검색 업데이트

코로나19 치료제에 대한 문헌이 지속적으로 업데이트되고 있어, 검색은 1개월 단위로 업데이트하여 주요 근거를 확

진료지침 개발 방법론

인하여 권고 개정에 반영하기로 하였다. 악물요법은 2021년 8월부터 매월 10일을 기준으로 매달 검색을 업데이트 하였고, 그 외 모든 임상질문들은 2021년 9월부터 매월 10일을 기준으로 매달 검색을 업데이트하였다. 검색업데이트를 위해서는 Ovid-MEDLINE을 검색원으로 변경하였고, 여기에는 Pre-print DB 검색 결과도 포함되고 있다. 지속적 근거 업데이트 관리를 위해 문헌 선별과정에는 유료 체계적 문헌고찰 반자동화 소프트웨어인 Covidence를 구매하여 활용하였다.

[5] 문헌 선택기준

각 임상질문별로 임상질문의 PICO요소와 연구설계를 기준으로 포함기준과 배제기준을 마련하였다. 이는 각 임상질문별로 실무위원회의 논의를 통해 마련하였다. 따라서 같은 주제의 임상질문에도 중재의 특성과 대상자 특성에 따라 별도의 선택배제 및 배제기준이 마련되었다. 문헌 검색이 지속적으로 진행되는 것을 반영하여 문헌선정흐름도 역시 이를 반영하여 수정하여 사용하였다.

[6] 선택한 문헌의 비뚤림 위험 평가

임상질문별로 최종 선택된 근거의 질평가는 연구디자인에 따라 맞는 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의하고 합의가 안 될 경우는 제3의 의견을 받아 재합의하였다. 두명의 연구자는 가급적 NECA 방법론 실무진 연구자 1인과 임상실무위원이 짝을 이루도록 배정하여 진행하였다.

- 무작위배정 비교임상시험연구 질 평가 도구: Cochrane의 Risk of Bias
Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어짐. 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, '낮음'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단함
각 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 다른 비뚤림 항목에 대해 평가함

- 비무작위 연구 질 평가 도구: RoBANS 2.0
비무작위 연구의 비뚤림 위험 평가 도구는 Risk of Bias for Nonrandomized studies(RoBANS)가 대표적임. 2009년 건강보험심사평가원의 “임상연구문헌의 질평가 도구 개발 연구”를 통해 개발되었고, 2013년 Cochrane 등 최신 연구동향을 반영하여 개정됨

- 진단검사평가 연구의 질 평가 도구: QUADAS 2.0
진단검사평가연구의 대표적 평가도구인 QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2) 도구(Whiting et al., 2011)는 크게 4가지 항목에서 각 연구의 영역별 비뚤림(bias)과 적용(applicability)에 대한 우려를 평가하며, 비뚤림 평가 영역은 환자 선정, 대상 검사법, 참고 검사법, 과정과 시기 로 총 4 영역임. 각 영역별로 비뚤림 위험도가 낮으면 '낮음', 높으면 '높음', 불확실하면 '불확실'로 평가함. 적용성은 환자 선정, 대상 검사법, 참고 검사법 3가지에서 시행하고 각 영역별로 비뚤림 위험도가 낮으면 '낮음', 높으면 '높음', 불확실하면 '불확실'로 평가함.

[7] 근거합성

임상질문별로 최종선택된 연구문헌들을 연구 설계별로 분류하고 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 해당 내용을 추출하였다. 기본적인 연구의 특성표 서식은 실무위원이 작성 후에 연구진이 검토 후 수정하였다. 사전에 정해진 결과지표는 합성에 필요한 미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행하고, 두 중재방법의 비교일 경우는 비교가능성을 평가할 만한 자료추출형식을 고려하였다. NECA의 방법론을 담당한 연구진이 자료를 추출하고 다른 동료연구자와 해당임상질문의 실무위원이 이를 검토하여 진행하였다. 검토가 끝난 자료추출 결과를 기반으로 양적 합성이 가능한 경우 메타분석 시행, 합성이 가능하지 않은 경우 질적 서술하였다.

메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 subgroup analysis, meta-regression을 추가로 시행하였다. 출판 비뚤림은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 egger test, trim-and-fill method를 적용하여 탐색하기로 하였다. 메타분석 통계 프로그램으로는 Review Manager (RevMan) 5.4을 주로 활용하였고, RevMan으로 분석이 어려운 single arm 분석 등에서는 R 4.1.1을 추가로 이용하였다. 진단메타분석에서는 STATA 14.0를 추가로 이용하였다.

[8] 근거수준과 권고등급

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하여 근거수준을 평가한다. GRADE 방법론에서는 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 '높음/중등도/낮음/매우 낮음' 중 하나로 결정한다. 권고등급은 GRADE 방법론에서 고려하는 4가지 요소 근거수준, 효과크기(이득과 위해의 저울질), 환자의 가치와 선호도, 자원을 고려하여 방향과 강도를 결정하였다. 시행을 권고하지 않는 것도 강도를 strong 과 conditional로 구분할 수 있으나, 기존 1차 진료지침에서는 현실적인 사용을 고려했을 때 권고하지 않는 것에서는 강도를 나누지 않는 것으로 결정하였다. 그러나 2차 진료지침 개정에서는 원래대로 권고하지 않는 것도 강도를 strong 과 conditional로 구분하는 것으로 수정하였다. GRADE 권고등급에서는 연구에서만 권고(only in research) 및 권고 보류(no recommendation)이 별도로 있으나, 본 권고등급에서는 권고 보류(Inconclusive)로 표현하고 근거불충분의 의미도 같이 담고 있다. 근거수준과 권고등급은 별도의 표에 요약되어 있다.

[9] 권고문 도출 과정

실무위원들이 근거를 검토하여 작성한 권고안 초안은 과반수 이상의 개발위원이 참석한 전체 회의에서 비공식적 합의를 시도하고, 논의를 통해 합의가 어려운 경우에는 2안으로 의견을 나눈 후 5점 척도를 이용한 투표를 통해 과반수 이상이 4점(동의), 5점(매우동의)로 찬성을 하는 경우로 합의하였다. 전문가 합의로 권고안을 도출한 경우에도 마찬가지로 비공식적 합의를 시도하고, 논의를 통해 합의가 어려운 경우는 5점 척도를 이용한 투표를 통해 과반수 이상이 4점(동의), 5점(매우동의)로 찬성을 하는 경우로 합의하였다. 권고안 개발단계에서는 심각한 비동의로 인한 공식적 합의의 사례는 발생하지 않았다.

[10] 동료검토 및 외부검토

동료검토는 2단계로 진행되었다. 실무위원들이 작성한 권고문은 분과별로 동료검토를 진행한 후 수정사항을 반영

진료지침 개발 방법론

하고, 수정된 권고문은 운영위원 및 각 분과별 실무간사들이 다른 분과의 작성 권고문에 대한 동료검토를 서면을 통해 추가로 실시하였다. 평가위원의 전문영역을 고려하여 1인당 2~5개 이내의 권고문을 검토하도록 배정하였다. 권고문별 동의정도를 1점(매우 비동의)부터 9점(매우 동의) 척도를 사용하여, 평균 및 중앙값, 변이계수를 산출하고, 주관적인 수정의견까지 수렴하여 최종 권고문 수정에 참고한다. 자문위원회는 최종결과물(권고문 및 근거자료 전체)에 대한 서면 검토를 사전에 정한 외부검토 서식에 따라 진행한다. 최종 검토와 수정이 끝난 권고문은 NECA 홈페이지 게시판에 공개하며, 2주간 공개 의견 수렴을 시행한다.

[11] 이해관계상충 관리

기존 이해관계상충 선언문 서식을 사전에 검토한 후 운영위원회에서 검토하여 개정하였다. 기존에는 기간에 대한 제한이 없었으나, 최근 3년 이내의 활동으로 기간을 부여하고, 비재정적 영역과 재정적 영역에 대한 구분을 두었다. 비재정적 영역에서는 지적재산권 및 고용(직접/비직접)을 구분하고 리더십 관련 항목을 신규로 추가하였다. 재정적 영역에서는 연구비와 사례금의 성격을 명확하게 구분하고 비용 상한에 대한 부분은 위원들의 논의하에 합의하여 결정하였다.

최종 수정된 서식을 모든 참여자가 작성하였고, 지침개발 초기 전체 확인 후 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 경우 및 개발과정 전체에서 변동이 있는 경우는 자발적인 보고 후 운영위원회에서 검토하기로 하였다. 만약 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 경우는 근거검토에만 참여하고 최종 권고문의 권고등급 결정시에는 논의에 참여하지 않기로 하였다. 위원들 중 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 의원은 없었고, 짧은 개발기간 중 이해관계상충에 대해 변동사항을 보고한 의원은 없었다.

[12] 재정 및 편집의 독립성

본 진료지침은 한국보건의료연구원의 연구비를 지원받아 수행되었다(과제번호: NECA-P-21-004). 연구비 지원과 관련하여 진료지침의 내용의 독립성에는 영향을 미치지 않았다.

[13] 진료지침의 개정

본 진료지침은 코로나19 연구의 동향을 반영하기 위한 living guideline으로 기획되었다. 따라서 매달 검색전략을 업데이트하여 결과를 반영하기로 하였다. 다만 근거선택과 근거 합성, 근거수준 평가에 소요되는 시간이 최소 3개월임을 고려하여 매달 권고문의 개정은 현실적으로 어렵다는 점이 논의되었다. 이는 국제적인 동향을 모니터링 해보았을 때도 호주 가이드라인 수준의 국가적 역량이 집중되지 않는 이상, 단일기관 차원에서의 발표는 현실적으로 최소 3개월이라는 점을 확인할 수 있었다. 따라서, 근거 모니터링은 매달 간격을 지속하되 향후 개정 권고문의 발표는 3개월 전후로 이루어질 예정이다. 또한 임상질문별로 약물요법처럼 매달 모니터링이 필요할 만큼의 논문발표가 신속하게 이루어지는 분야가 있는 반면, 호흡/중환자 치료 분야의 경우는 논문발표가 신속하게 이루어지지 않는 분야가 있었다. 또한 작년의 경우에도 하이드록시클로로퀸 같이 더 이상 논란의 여지가 없어, 근거검토를 더 이상 지속할 필요가 없는 경우 및 코로나19치료제로 새롭게 대두되는 경구치료제의 등장 등 상황을 고려해서 임상질문에 추가할 필요가 발생하기도 하였다. 따라서 다음 개정은 3개월 전후로 목표하되 이런 점을 고려한 개정이 이루어질 예정이다.

[14] 진료지침의 확산 및 실행

최종 권고문은 한국보건의료연구원 홈페이지 내 'COVID-19 living guideline'게시판을 통해 공지될 예정이고, 각 주제별로 참여 학회 게시판에 동일 내용을 홍보할 예정이다. 보건복지부, 질병관리청 등 유관기관에 안내하고, 보도자료를 통해 확산할 예정이고, 진료지침 발표 이후 확산정도는 보도자료 모니터링을 통해 가능하다. 또한 국제사회의 정보공유를 위해 국제가이드라인연합(Guideline International Network)에 영어 요약본을 제출할 예정이며, 방법론과 주제별 권고문은 학술지 발표를 진행할 예정이다. 임상현장에서 진료지침 발표 후 약물 등 중재법 사용의 변화를 모니터링 할 계획이며, 운영위원회의 논의를 거쳐 확정된 중재법에 대해 보건의료빅데이터 공개자료를 활용한 사용변화를 모니터링하고자 한다.

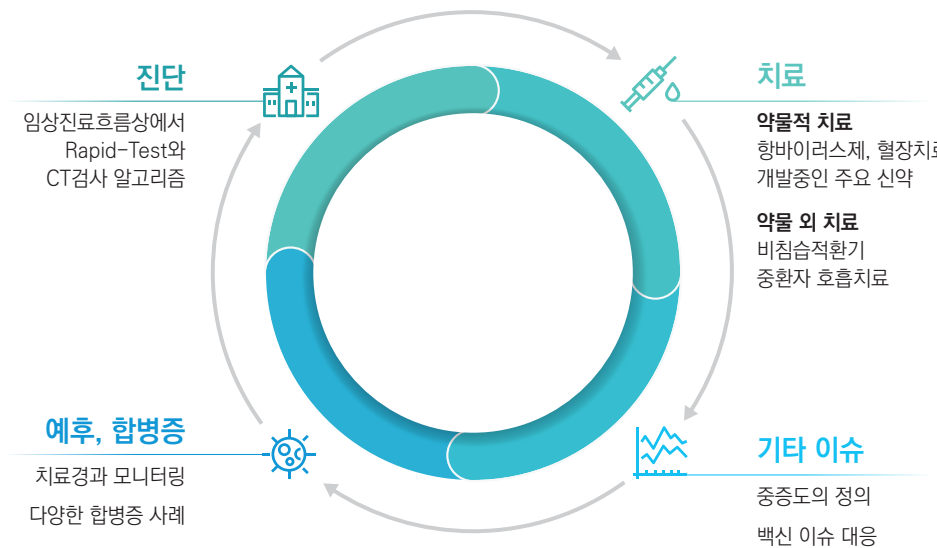


그림 1 코로나19 임상진료지침 개발 범위



지침개발 그룹 및 운영

운영위원회

개발위원회는 크게 운영위원회, 실무위원회, 자문위원회로 구성된다.

운영위원회는 대한의학회 추천 연구책임자 1인과 한국보건의료연구원 공동연구책임자 1인 및 대한의학회 산하 전문학회 및 기관에서 각 1인씩 추천된 전문위원으로 구성한다. 운영위원회는 지침 기획과 개발 방향성과 지속성 검토, 임상질문 우선순위 선정 및 권고문 검토 등 지침 개발의 전반적인 개발 운영을 담당한다. 정기적으로 화상 또는 대면회의를 통해서 개발단계에 따른 진행 방향과 문제점 및 해결방안 등을 전체회의에서 논의한다.

표1 지침개발 운영위원회

이름	소속기관	대표전문학회	지침 개발 시 역할
용환석	고려대의대 구로병원 영상의학과	대한의학회	기획 및 총괄
최미영	한국보건의료연구원	해당없음	공동기획 및 총괄
김예진	성균관대의대 삼성서울병원 소아청소년과	대한소아감염학회	운영 및 권고문 검토
김재석	한림대의대 강동성심병원 진단검사의학과	대한진단검사의학회	운영 및 권고문 검토
백진휘	인하대의대 인하대병원 응급의학과	대한응급의학회	운영 및 권고문 검토
염준섭	연세대의대 세브란스병원 감염내과	대한감염학회	운영 및 권고문 검토
조준성	국립중앙의료원 호흡기내과	대한결핵 및 호흡기학회	운영 및 권고문 검토
최치훈	충북대의대 충북대병원 영상의학과	대한영상의학회	운영 및 권고문 검토
홍석경	울산의대 서울아산병원 외과	대한중환자의학회	운영 및 권고문 검토
박동아	한국보건의료연구원	해당없음	운영, 방법론 검토

실무위원회

실무위원회는 각 학회에서 추천된 전문가로 구성하여, 주제별로 임상질문 개발 근거검토, 권고문 초안 작성 등의 실무를 담당한다. 임상질문별로 주 실무위원을 배정하였고, 한국보건의료연구원의 내부 연구진들도 같이 배치하여 임상질문별 문헌검색과 문헌선별, 질평가, 권고문 편집 등을 같이 담당한다. 또한 문헌정보검색을 위해 문헌정보전문가를 섭외하여 지침검색, 최신 문헌 검색전략 구성과 실행에 참여한다.

실무위원회는 효율적인 진행을 위해 ‘약물요법’, ‘호흡 및 중환자 치료’, ‘소아감염’, ‘진단검사’ 및 ‘영상검사’ 5개의 주제로 나눠서 진행하고, 실무위원들은 각 1~2개의 임상질문을 배정받아, 방법론 실무자들과 함께 근거검토 및 권고문을 도출한다.

표15 지침개발 운영위원회

학회	이름	소속기관	지침 개발 시 역할
대한감염학회	허경민	성균관대의대 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무간사(약물)
	김선빈	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	허중연	아주대의대 아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	주은정	성균관대의대 강북삼성병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	윤영경	고려대의대 안암병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	김윤정	가톨릭대의대 인천성모병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	정수진	연세대의대 세브란스병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
	서유빈	한림대의대 강남성심병원 감염내과	지침개발 실무(약물)
대한결핵 및 호흡기학회	김정현	국립중앙의료원 호흡기내과	지침개발 실무(약물)
	김주혜	국립중앙의료원 호흡기내과	지침개발 실무(약물)
대한소아감염학회	최수한	부산대의대 부산대학교병원 소아청소년과	지침개발 실무간사(소아감염)
	안중균	연세대의대 세브란스병원 소아청소년과	지침개발 실무(소아감염)
	김동현	인하대의대 인하대병원 소아청소년과	지침개발 실무(소아감염)
대한영상의학회	황성호	고려대의대 안암병원 영상의학과	지침개발 실무간사(영상)
	진광남	서울대의대 서울대병원 영상의학과	지침개발 실무(영상)
	남보다	순천향대의대 서울병원 영상의학과	지침개발 실무(영상)
	신재민	연세대의대 강남세브란스병원 영상의학과	지침개발 실무(영상)
대한응급의학회	정유진	전남대의대 전남대병원 응급의학과	지침개발 실무(호흡/중환자)
대한중환자의학회	이학재	울산의대 서울아산병원 외상외과	지침개발 실무(호흡/중환자)
	정인석	전남대의대 전남대병원 흉부외과	지침개발 실무(호흡/중환자)
	정재승	고려대의대 안암병원 흉부외과	지침개발 실무(호흡/중환자)
	최원일	한양대의대 명지병원 호흡기내과	지침개발 실무간사(호흡/중환자)
대한진단검사의학회	이혁민	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과	지침개발 실무간사(진단)
	정세리	한림대의대 강남성심병원 진단검사의학과	지침개발 실무(진단)
	허희재	성균관대의대 삼성서울병원 진단검사의학과	지침개발 실무(진단)
국보건의료연구원 (방법론그룹)	유수연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물)
	이현정	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(호흡/중환자)
	김지민	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(진단/영상)
	박정은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(소아감염)
	류승은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 방법론 실무(약물) 및 총괄
	박찬미	한국보건의료연구원 빅데이터협력팀	통계분석 협력
	고대협	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무지원
	김수연	한국보건의료연구원 정책연구팀	지침개발 실무지원
	박경하	원스글로벌 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색

지침개발 그룹 및 운영

자문위원회

자문 위원

자문위원은 진료지침에서 포괄하는 내용적인 부분에 대하여 개발과정에서의 자문, 그리고 권고문 검토역할을 한다. 대한의학회, 대한감염학회, 대한진단검사의학회에서 추천받은 위원 중 운영위원회의 추천을 받아 구성한다.

표17 지침개발 자문위원회

이름	소속	비고	검토분야
염호기	인제대의대 서울백병원 호흡기내과	대한의학회 코로나19 전문위원회 위원장	방법론/기획/호흡/중환자
백경란	성균관대의대 삼성서울병원 감염내과	대한감염학회	약물요법
최원석	고려대의대 안산병원 감염내과	대한감염학회	약물요법
홍기호	연세대의대 세브란스병원 진단검사의학과	대한진단검사의학회	진단검사

검토 위원

개발과정에는 직접적으로 참여하지 않고, 외부검토를 위해 권고안 초안을 검토할 위원은 대한의학회, 중환자의학회, 대한항균요법학회에서 추천받은 위원으로 운영위원회 최종추천을 통해 결정한다.

표18 지침개발 검토위원회

이름	소속	비고	검토분야
이유경	순천향의대 순천향대부천병원 진단검사의학과	대한의학회 임상진료지침 전문위원회	방법론
김수영	한림대의대 강동성심병원 가정의학과	대한의학회 임상진료지침 전문위원회	방법론
류호걸	서울대의대 서울대병원 중환자의학과	대한중환자의학회	호흡/중환자
추은주	순천향의대 순천향대부천병원 감염내과	대한항균요법학회	소아감염

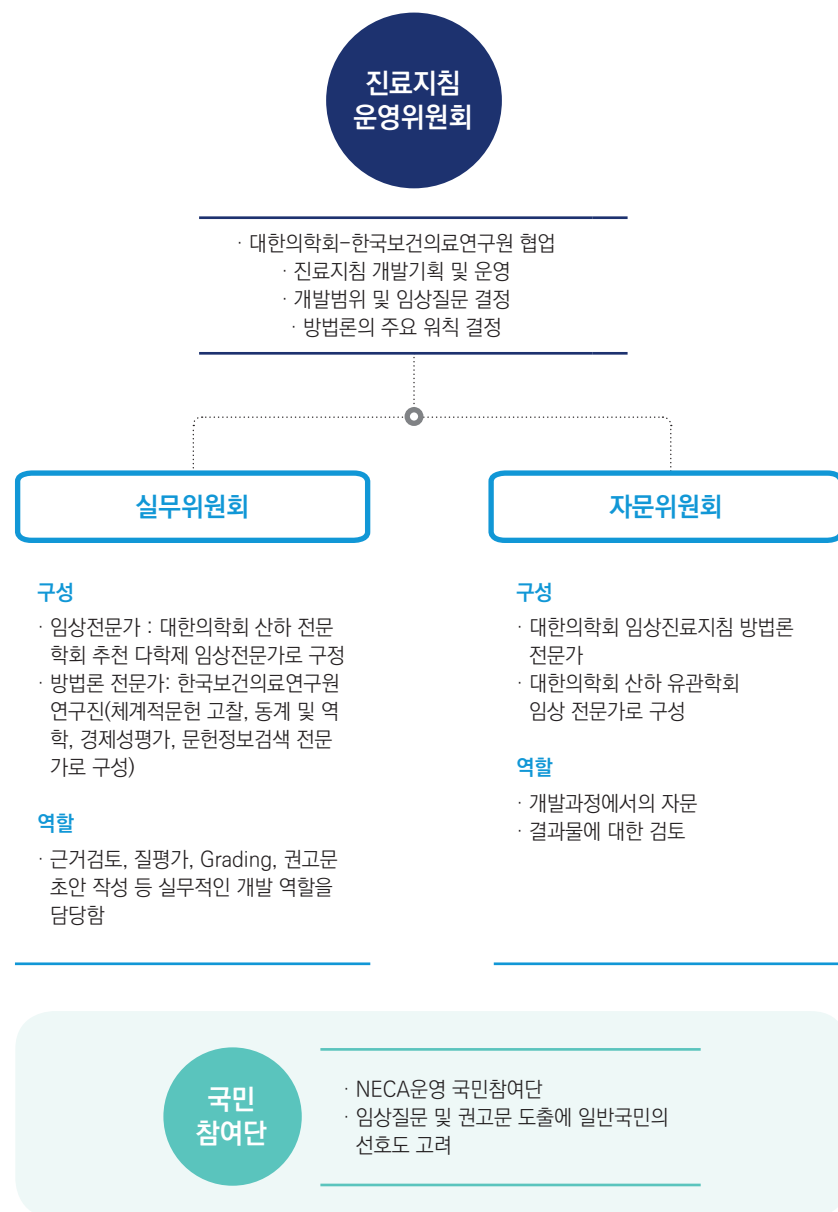


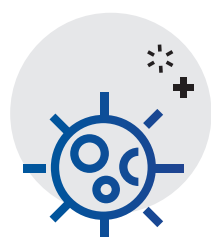
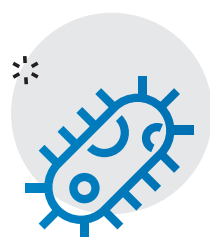
그림 2 임상진료지침 개발그룹 구성 모식도



코로나19 환자 치료를 위한
임상진료지침

Korean Academy of Medical Sciences

- National Evidence based Healthcare Collaborating Agency



약물

권고문 요약표 (약물)

약제 분류	경증 및 중등증	중증 SpO ₂ ≤94%	중증 고유량 산소 혹은 비침습적 기계환기	위중 기계환기나 ECMO
항바이러스제				
면역조절제				
항체				
상황에 따라 투여를 권고하는 약제				
Remdesivir		투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 낮음) ECMO 치료받는 환자는 제외		
스테로이드	권하지 않음 (시행 반대, 근거수준 중등도)	투여를 권고함 (강하게 권고, 근거수준 중등도)		
Tocilizumab	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 중 등도)		투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 중등도)	
Baricitinib Tofacitinib			투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거수준 낮음)	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음)
Regdanvimab	고위험군*에 투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
Bamlanivimab/ etesevimab	고위험군*에 투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
Casirivimab/ imdevimab	고위험군*에 투여할 수 있음 (조건부 권고, 근거 수준 낮음)			
투여를 권고하지 않거나 권고를 보류한 약제				
Camostat	권고 보류 (근거수준 낮음)			
Nafamostat	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
Ivermectin	권고 보류 (근거수준 낮음)	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)		
Favipiravir	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 매우 낮음)			
Umifenovir	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 매우 낮음)			
Baloxavir marboxil	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
흡입형 스테로이드	권고 보류 (근거수준 낮음)			
Ruxolitinib	권고 보류 (근거수준 매우 낮음)			
Sarilumab	권고 보류 (근거수준 중등도)			
Anakinra	권고 보류 (근거수준 낮음)			
인터페론	권하지 않음 (시행 반대, 근거수준 낮음)			
SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음) 단, 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 사용을 배제하지 말아야 한다.			
회복기 혈장	권고 보류 (근거수준 낮음)	권하지 않음 (조건부 시행 반대, 근거수준 낮음)		
SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 (hyperimmune globulin)	권고 보류 (근거수준 낮음)			

* 중증으로 진행될 가능성이 높은 고위험군의 정의는 권고문 본문 참조

CQ1 렘데시비르(Remdesivir)



문장형 임상질문

코로나19 환자에서 렘데시비르(Remdesivir)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 렘데시비르(Remdesivir)
Comparators: : Standard of Care (SOC) or placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전
 (혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기나 ECMO 치료까지 필요하지 않은 코로나19 환자에게 렘데시비르(remdesivir)를 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 2개 권고문 중, 조건부 권고에 해당하는 권고문과 권고등급은 유지하되, 근거수준은 '중등도'에서 '낮음'으로 낮추고, 권고보류했던 대상자(조건부 권고 외 대상자)에 대한 문장은 삭제함

렘데시비르 (remdesivir) 관련 기본 정보

렘데시비르(remdesivir, GS-5734)는 광범위 항바이러스 뉴클레오타이드(아데노신) 유사체 monophosphoramidate 전구약물로, 다양한 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 바이러스의 RNA 의존형 중합효소 억제제(RNA dependent RNA polymerase inhibitor)로서 작용한다(1). In vitro 실험에서 다양한 RNA 바이러스(Ebola virus, Marbug, MERS-CoV, SARS-CoV, 기타 coronavirus, respiratory syncytial virus, Nipah virus, Hendra virus)에 강력한 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려졌다(2). COVID-19 임상시험으로 경증/중등도 및 중증의 COVID-19 시험대상자에서의 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) 임상시험(NCT04280705)이 2020년 2월 21일부터 시작되었

CQ1 렘데시비르(Remdesivir)

근거 요약 (Evidence summary)

고(3), 임상회복까지의 시간을 단축시킨다는 중간 결과가 발표되면서 5월 1일에 미국 식품의약품안전처(Food and Drug Administration, FDA)는 렘데시비르(상품명: veklury)를 코로나19 치료제로 긴급 사용 승인하였다. ACTT-1 시험결과가 정식 보고된 이후인 2020년 10월 22일에는 코로나 19 치료제로는 최초로 렘데시비르가 정식 승인되었다.

본 임상질문은 2020년 10월~12월까지 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 5,055건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 5,211건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 4,225건을 screening하여 총 216편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구가 선택되었다(3-8). 시기별로는 초기 2편(3,4), 6월 3편(5-7), 7월에 1편 추가되었다(8). 가장 규모가 큰 연구는 WHO Solitary trial로 총 5,451명을 대상으로 한다(6). 중증(severe) 환자를 대상으로 한 연구가 2편(4,5), 중등도에서 중증(moderate to severe) 대상 1편(7), 입원환자 또는 경증에서 중증(mild to severe) 대상연구가 3편(3,6,8)이었다.



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

모든 원인 사망률(30일 이내 또는 입원) 6편의 문헌 모두에서 보고했으며 RR 0.94 (95% CI: 0.82, 1.07)로 중재군이 더 낮으나 두 군간 통계적 차이는 없었다. 사망률에 대해 중증도에 따라서 중증(severe) 대상 연구 3편과 대상자가 경증에서 중증(mild to severe)이 혼재된 군과 세부군 분석을 해보았으나 군간 통계적 차이는 없었다.

임상적 향상 건수(14일 간)에 대해 보고한 문헌은 2편으로 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 임상적 회복에 소요된 시간(일)은 2편에서 중재군이 MD -3.51 (95% CI -6.45, 0.57)로 더 짧게 소요되었다. 기계환기나 ECMO 필요 건수 역시 5편에서 보고되었으나 군간 차이가 유의하지 않았고, 재원일수, 기계환기 유지일수 역시 군간 차이는 유의하지 않았다.



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Remdesivir				
All-cause mortality (Critical)	111 per 1,000	104 per 1,000 (91 to 119)	RR 0.94 (0.82 to 1.07)	7532 (6 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	중증도에 따라서 Severe 대상 연구 3편과 대상자가 mild to severe로 mix 된 군과 세부군 분석을 해보았으나 군간 통계적 차이는 없었다.
New need for mechanical ventilation or ECMO (Critical)	120 per 1,000	99 per 1,000 (60 to 165)	RR 0.83 (0.50 to 1.38)	6513 (5 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{b,c}	
Time to recovery -days (Important)	The mean time to recovery (days) was 0	MD 3.51 lower (6.45 lower to 0.57 lower)	-	1298 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^c	
Clinical improvement by 14 days (Important)	500 per 1,000	560 per 1,000 (495 to 635)	RR 1.12 (0.99 to 1.27)	820 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
Serious adverse event (Important)	230 per 1,000	310 per 1,000 (170 to 561)	RR 1.35 (0.74 to 2.44)	129 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^e	
Duration of hospital stay -days (Important)	The mean duration of hospital stay (days) was 0	MD 2.25 lower (8.11 lower to 3.6 higher)	-	1298 (2 RCTs)	⊕○○ Very low ^{b,c,d}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Downgrade for risk of bias concern (randomization process)
- b. 대상자들의 중증도 차이가 있고, 일부 결과는 방향성이 반대의 결과의 보임
- c. Downgrade for risk of bias concern (randomization process, blinding, missing data)
- d. 95% 신뢰구간이 1을 지나면서 0.75-1.25구간을 지남.
- e. Small sample size and wide confidence interval

CQ1 렘데시비르(Remdesivir)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

근거수준은 핵심적인 결과지표인 ‘모든 원인 사망’ 및 ‘기계환기로의 진행’에서 비뚤림위험 또는 비일관성 항목에서 등급이 낮아져서 각 ‘낮음’ 및 ‘중등도’로 평가되었고, 종합 근거수준은 핵심적 결과지표 중 가장 낮은 근거수준인 ‘낮음’으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

RCT 연구에서 렘데시비르 투여군에서 회복까지의 기간을 단축시킨다는 보고와, 회복시간 단축이나 사망에 효과가 없었다는 보고가 있어서 결과가 일관되지 않았다. 지금까지의 근거를 바탕으로 판단할 때 모든 중증도의 환자에서 사망을 줄여줄 가능성은 낮겠으나, 일부 중증의 환자에서 임상 회복까지의 기간의 단축시킬 가능성이 있겠다.

모든 연구에서 항바이러스제에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다.

3. 가치와 선호도

한국에서 코로나 19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 하지만, 국내 식품의약품안전처에서 렘데시비르를 품목 허가하였고, 중증 환자에 한해서 국가에서 렘데시비르를 무상으로 공급하고 있고, 아직 렘데시비르 대체할 만한 항바이러스 약제가 없다는 점을 고려하면, 환자의 선호도는 높을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

중증 환자에 한해서 렘데시비르는 국가에서 무상으로 공급하고 있다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO 가이드라인에서는 코로나19 입원 환자에서 중증도에 관계없이 렘데시비르(remdesivir)를 사용하지 않도록 조건부로 권고하는 지침을 2020년 11월 20일 발표(conditional recommendation against the use of remdesivir, 근거수준: Low)했고, 최근 버전에서도 변경없이 유지하고 있다 (updated: 2021.9.24). 호주 가이드라인에서는 산소치료가 요구되지만 인공호흡기를 달지 않는 입원 환자에서 조건부로 권고(conditional recommendation)하였다 (v44.1, updated: 2021.10.21.)

미국 NIH에서는 적은 산소 보충치료가 필요한 환자에서 렘데시비르를 투약할 것을 권고(BIIa)하고, 산소요구량이 증가하는 상황일 때는, 렘데시비르와 텍사메사손을 같이 투여할 것을 권고하였다 (BIII). 미국 IDSA 가이드라인에서는 중증의 입원 환자에서 다른 항바이러스 치료제 보다는 렘데시비르 사용을 제안하였고 (조건부 권고, 중등 근거; conditional recommendation, moderate certainty of evidence), 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 환자에서 렘데시비르를 10일보다는 5일 투여할 것을 권고하였



다. (조건부 권고, 낮은 근거; conditional recommendation, low certainty of evidence). 입원환자이지만 산소 치료가 필요하지 않거나, 실내 공기로 산소포화도가 94%를 초과하는 경우에는 렘데시비르를 투여하지 않도록 제안하였다 (조건부 권고, 매우 낮은 근거; conditional recommendation, very low certainty of evidence) (updated: 2021.4.30)

6. 기타 고려사항

2021년 3월 렘데시비르의 임상적, 바이러스 치료 효과와 관련한 국내 데이터가 발표되었다 (9). 후향적 코호트 연구디자인으로, 렘데시비르 국내 사용이 가능하게 된 2020년 7월 1일을 기점으로, 7월 한달 동안 렘데시비르를 투여 받은 환자군(n=48)과, 6월 한달 동안 표준 치료를 받은 비투여군(n=38)의 임상 경과를 비교하였다. 연구 결과, 렘데시비르 투여군에서 기계환기를 받는 비율이 비투여군과 비교해서 유의하게 적었고 (22.9% vs. 44.7%, P = 0.032), 기계환기 유지 일수도 1.97일로, 비투여군의 5.37일과 비교하여 3일 가량 더 짧게 소요되었다 (1.97일 vs. 5.37일; P = 0.017). 임상적 효과 외에도 렘데시비르 투여 시 SARS-CoV2 바이러스 값(Ct)의 기울기가 더 가파른 것으로 나타나서, SARS-CoV2 바이러스 검출이 의미 있게 감소하는 효과를 보여주었다.

기준에 발표된 렘데시비르 해외 자료를 살펴보면 COVID-19 증상 발현 후 약제 투여까지 10일을 경과하거나, 그 기간을 알 수 없었던 게 대부분이었다면, 이 연구의 국내 환자는 증상 발현 후 10일 이내에 렘데시비르를 투여 받았던 차이를 보였다. 따라서 산소 보조치료가 필요한 중증 환자에서 렘데시비르를 증상 발현 후 비교적 초기에 투여한다면, 환자의 바이러스 배출을 의미 있게 감소시키고, 기계환기 진행을 예방하는 데 도움이 될 것으로 기대된다. 다만, 국내 다기관 소규모 연구이고, RCT로 진행된 대규모 연구가 아니라서 본 메타분석에는 제외되었다.

참고문헌

1. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, 3rd, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. Antiviral research. 2019;169:104541
2. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Science translational medicine. 2017;9(396)
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med. 2020.
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(11):1048–57.

CQ1 렘데시비르(Remdesivir)

- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet (London, England). 2020;395(10236):1569-78.
- Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO solidarity trial results. New England Journal of Medicine. 2021;384(6):497-511.
- Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. Indian J Anaesth. 2021;65(Suppl 1):S41-s6.
- Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kasine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine. 2021;13:13.
- Joo EJ, Ko JH, Kim SE, Kang SJ, Baek JH, Heo EY, et al. Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. J Korean Med Sci. 2021;36(11):e83

CQ2 기타 항바이러스제(other antivirals)



문장형 임상질문

코로나19 환자에서 기타 항바이러스제(other antivirals) 투여가 표준치료 혹은 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 기타 항바이러스제(remdesivir와 lopinavir+ritonavir 제외)
Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo
Outcomes
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간), 입원
 (2) 중요한(important): 입원기간, 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

2-1. 코로나19 환자에게 favipiravir는 임상시험을 제외하면 투여를 권하지 않는다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).
 2-2. 코로나19 환자에게 umifenovir는 임상시험을 제외하면 투여를 권하지 않는다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).
 2-3. 코로나19 환자에게 baloxavir marboxil 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류).

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문은 근거불충분으로 모든 성분에 대해 조건부 시행 반대(권고등급 C)를 했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 성분을 구분하여 권고문을 개정함

항바이러스제 (antivirals) 관련 기본 정보

Favipiravir (Avigan®, T-705)는 다양한 RNA 바이러스에 대해 효과가 있는 것으로 알려진 약제로서, 그 기전이 확실치 않으나 아마도 퓨린 유사체로 작용하여 바이러스의 RNA 의존성 RNA 중합효소의 작용을 억제하는 것으로 생각된다(1, 2). SARS-CoV-2에 대해서는 억제 실험 결과 비교적 높은 농도(half-maximal effective concentration, EC50=61.88 μM, selectivity index >6.46)에서 바이러스 감염을 억제하는 것으로 보고된 바 있다(3). Ribavirin은 몇몇 in vitro 연구에서 고농도에서 SARS-CoV나 MERS-CoV의 증식을 억

CQ2 기타 항바이러스제(other antivirals)

제하였다(4-7). 그러나 임상에서 사용하는 일반적인 농도로는 SARS-CoV나 MERS-CoV 증식이 억제되지 않고, 인체에 독성이 나타날 정도의 농도에서야 억제가 되었다. Ribavirin과 interferon의 병합요법의 경우 몇몇 in vitro 연구에서 SARS-CoV에 대해 사용할 경우 ribavirin의 필요 농도를 낮추고 상승 효과가 나타나는 것이 확인되었다(8-10).

Umifenovir (Arbidol®)는 러시아에서 개발된 항바이러스제로서, 러시아와 중국에서 인플루엔자 감염의 예방과 치료 목적으로 승인되어 있다. 이 약제는 indole 유도체로서 바이러스와 숙주 세포의 막융합을 억제하는 것을 포함하여 다양한 기전을 통해 광범위한 항바이러스 효과를 가진다고 알려져 있다(11). Vero E6 세포를 이용한 실험에서는 SARS-CoV-2에 대해서도 바이러스의 부착과 내복소체(endolysosome)로부터의 방출을 방해하여 감염을 억제하는 것으로 보고된 바 있다(12).

Baloxavir marboxil (Xofluza®)의 대사 산물인 baloxavir는 인플루엔자 바이러스의 중합효소 complex 중 polymerase acidic (PA) 단백질 서브유닛의 억제제로서, 이 단백질에 의한 cap-의존형 핵산내부핵산분해효소(endonuclease) 활성을 억제하여 인플루엔자 바이러스의 복제를 막는다(13). 세포 실험(Vero E6)에서 baloxavir가 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효과가 있다고 보고된 바 있으나(14), 반대로 그렇지 않다는 보고도 있다(12).

근거 요약 (Evidence summary)

본 임상질문은 2020년 10월~12월까지 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색 전략을 통해 2020년 12월 최초 검색완료(총 3,614건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 112건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색 결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,120건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 143편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구가 선택되었다. 최종 선택한 연구에서 항바이러스제 중재군으로 favipiravir, umifenovir, baloxavir가 포함되었고 ribavirin은 포함되지 않았다.



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황



근거 요약 (Evidence summary)

Udwadia 등(2020)의 연구는 코로나19로 진단받은 경증 및 중등도 성인 환자를 대상으로 favipiravir를 투여하는 것을 대조군(미치료)과 비교한 연구로 중재군 72명과 대조군 75명을 대상으로 포함하고 있다(15).

Ivashchenko 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 및 중증 성인 환자를 대상으로 favipiravir 1600/600mg(20명)과 1800/800mg(20명)을 표준치료(20명)와 함께 경구 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교하였다(16).

Khodashahi 등(2020)의 연구는 코로나19로 진단받고 입원한 중증 성인 환자를 대상으로 표준치료(hydroxychloroquine)와 함께 umifenovir를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 50명과 대조군 50명을 대상으로 포함하고 있다(17).

AlaviDarazam 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 및 중증 성인 환자를 대상으로 umifenovir를 표준치료(hydroxychloroquine + LPV/r + IFN- β 1a)와 함께 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 51명과 대조군 50명을 대상으로 포함하고 있다(18).

Li 등(2020)의 연구에서는 코로나19로 진단받고 입원한 경증 및 중등도 성인 환자를 대상으로 umifenovir(35명) 혹은 lopinavir+ritonavir(34명)를 투여하는 것을 대조군(미투여, 17명)과 비교하였다(19).

Lou 등(2021)의 연구에서는 코로나19로 진단받은 환자를 대상으로 baloxavir marboxil(10명) 혹은 favipiravir(9명)를 투여하는 것을 대조군(미투여, 10명)과 비교하였다(20).

종합된 근거 합성 결과는 성별(favipiravir, umifenovir, baloxavir)로 구분하여 제시하였다.

Favipiravir에 대한 근거 문헌은 3편이었고, 사망 발생 환자수(3편), 기계적 환기가 필요한 환자수(3편), 심각한 이상반응 발생 환자수(2편), 중환자실 치료 환자수(2편), 퇴원 환자수(2편)는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 1.00, 95%CI: 0.11, 8.82; 기계적 환기, RR 1.14, 95%CI: 0.44, 2.93; 심각한 이상반응, RR 0.99, 95%CI: 0.36, 2.69; 중환자실, RR 3.79, 95%CI: 0.47, 30.55; 퇴원, RR 1.00, 95%CI: 0.82, 1.23). 임상적 호전에 걸린 시간(2편)은 favipiravir 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았다(임상적 호전, Mean difference -2.00, 95%CI: -3.00, -0.99).

CQ2 기타 항바이러스제(other antivirals)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): favipiravir

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with favipiravir			
Mortality (Critical)	10 per 1,000	104 per 1,000 (91 to 119)	RR 1.00 (0.11 to 8.82)	227 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Invasive mechanical ventilation (Critical)	67 per 1,000	76 per 1,000 (29 to 195)	RR 1.14 (0.44 to 2.93)	226 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Discharge from Hospital (Important)	895 per 1,000	895 per 1,000 (734 to 1,000)	RR 1.00 (0.82 to 1.23)	207 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Transferred to ICU (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.79 (0.47 to 30.55)	79 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Serious Adverse Events (Important)	59 per 1,000	58 per 1,000 (21 to 158)	RR 0.99 (0.36 to 2.69)	167 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Time to Clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement was 0	MD 2 lower (3 lower to 0.99 lower)	–	181 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. risk of bias concern (blinding)

b. 적은 표본수

c. 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

Umifenovir에 대한 근거 문헌은 3편이었고, 사망 발생 환자수(3편)와 기계적 환기(1편)는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었고(사망, RR 0.62, 95%CI: 0.15, 2.63; 기계적 환기 RR 1.19, 95%CI: 0.66, 2.15), 심각한 이상반응(2편)은 두 군에서 발생하지 않았다. 입원기간(2편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았고(Mean difference -3.46, 95%CI: -4.64, -2.28), 중환자실 치료 환자수(1편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 적었으며(RR 0.05, 95%CI: 0.00, 0.88), 임상적 호전까지 기간(1편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 길었다(Mean difference 2.00, 95%CI: 0.56, 3.44).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): umifenovir

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with favipiravir			
Mortality (Critical)	188 per 1,000	117 per 1,000 (28 to 495)	RR 0.62 (0.15 to 2.63)	253 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Invasive mechanical ventilation (Important)	280 per 1,000	333 per 1,000 (185 to 602)	RR 1.19 (0.66 to 2.15)	101 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Length of hospital stay, days (Important)	The mean length of hospital stay, days was 0	MD 1.28 lower (2.19 lower to 0.37 lower)	–	201 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Transferred to ICU (Important)	180 per 1,000	9 per 1,000 (0 to 158)	RR 0.05 (0.00 to 0.88)	100 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	not pooled	not pooled	not pooled	153 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Time to Clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement (days) was 0	MD 2 higher (0.27 higher to 3.73 higher)	–	101 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. risk of bias concern (blinding)

b. 적은 표본수

c. 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

Baloxavir marboxil에 대한 근거 문헌은 1편이었고, 기계적 환기가 필요한 환자수, 중환자실 전원 환자수, 입원기간은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(기계적 환기, RR 3.00, 95%CI: 0.14, 65.90; 중환자실, RR 3.00, 95%CI: 0.14, 65.90; 입원기간, Mean difference -1.00, 95%CI: -22.4, 20.4).

CQ2 기타 항바이러스제(other antivirals)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): baloxavir marboxil

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects * (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with umifenovir			
Invasive mechanical ventilation (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.14 to 65.90)	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Transfer to ICU in Day 14	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 3.00 (0.14 to 65.90)	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
Time to Clinical improvement	The mean time to Clinical improvement was 0	MD 1 lower (22.4 lower to 20.4 higher)	–	20 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. risk of bias concern (blinding)

b. 적은 표본수

c. 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

**권고
고려사항**

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19 환자에서 favipiravir 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비플림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수, 넓은 신뢰구간, null effect 구간 포함으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘매우 낮음’이므로, 종합 근거수준은 ‘매우 낮음’로 판정하였다.

코로나19 환자에서 umifenovir 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비플림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수, 넓은 신뢰구간, null effect 구간 포함으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘매우 낮음’이므로, 종합 근거수준은 ‘매우 낮음’로 판정하였다.

코로나19 환자에서 baloxavir marboxil 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망)은 눈가림을 하지 않아 비플림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수와 null effect 구간 포함으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘매우 낮음’이므로, 종합 근거수준은 ‘매우 낮음’로 판정하였다.



**권고
고려사항**

2. 이득과 위해

Favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil의 효과에 대해서는 각각 3개 미만의 RCT가 보고되어 있으며, 개별 연구의 표본수가 작고 방법론적인 제한점이 많아서 이득과 위해에 대한 높은 수준의 근거를 도출하기 어려웠다. 다만, favipiravir와 umifenovir는 각 3건의 연구 결과를 분석한 결과 비록 신뢰구간이 넓기는 하지만 중요한 임상 지표에 유의한 차이가 관찰되지 않았기 때문에 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄일 가능성이 낮다고 판단된다. 마찬가지로 위해에 대해서도 근거 수준이 높지는 않으나 분석한 문헌의 범위에서는 상기 약제의 투여에 의한 중대한 부작용의 증가가 관찰되지 않았다.

3. 가치와 선호도

코로나 19의 치료에 있어 이미 환자의 중증도에 따라 단계별로 효과가 입증된 치료 전략이 존재한다. 따라서, favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil과 같이 효과가 불분명한 약제를 투여하는 것은 대부분의 경우 환자나 의사 모두 선호하지 않을 것으로 생각된다.

4. 자원(비용 포함)

Favipiravir와 umifenovir는 국내에서 사용 승인이 되어있지 않아 임상시험 외의 경로로는 사용이 불가능하다. Ribavirin은 사용이 승인되어 있고 가격도 전체 입원 비용에 비해 적은 편이다. Baloxavir marboxil은 비급여 약제이고 코로나19 환자에 투여한 연구에서 2~3회 투여하였으므로 비용 부담이 큰 편이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO, 미국 국립보건원(NIH) 지침에서는 이들 약제에 대해 언급하지 않고 있다. 호주 지침에서는 favipiravir, umifenovir, baloxavir marboxil에 대해 적절한 윤리적 검토를 거친 임상 연구 외에는 사용하지 않도록 권고하고 있다. 미국감염학회(IDSA) 지침에서는 ribavirin, favipiravir에 대해서 연구 중인 약물로 권고 없이 언급하고 있다.

참고문헌

1. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther. 2020;107512.
2. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smees DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Research. 2013;100(2):446-54.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. 2020;30(3):269-71.
4. Ströher U, DiCaro A, Li Y, Strong JE, Aoki F, Plummer F, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon-α. Journal of Infectious Diseases. 2004;189(7):1164-7.

CQ2 기타 항바이러스제(other antivirals)

5. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
6. Tan EL, Ooi EE, Lin C-Y, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(4):581.
7. Chan JF, Chan K-H, Kao RY, To KK, Zheng B-J, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection*. 2013;67(6):606-16.
8. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9).
9. Chen F, Chan K, Jiang Y, Kao R, Lu H, Fan K, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of Clinical Virology*. 2004;31(1):69-75.
10. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, Doerr HW, Cinatl Jr J. Ribavirin and interferon- β synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;326(4):905-8.
11. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014;107:84-94.
12. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:28.
13. Shirley M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs*. 2020;80(11):1109-18.
14. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur J Pharm Sci*. 2020:105631.
15. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. *Int J Infect Dis*. 2020.
16. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(3):531-4.
17. Khodashahi R, Naderi H, Bojdy A, Heydari AA, Sani AT, Ghabouli MJ, et al. Comparison the effect of arbidol plus hydroxychloroquine vs hydroxychloroquine alone in treatment of COVID-19 disease: a randomized clinical trial. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2020;16(4):252-62.
18. Alavi Darazam I, Shokouhi S, Mardani M, Pourhoseingholi MA, Rabiei MM, Hatami F, et al. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *International Immunopharmacology*. 2021;99:107969.



참고문헌

19. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y)*. 2020;1(1):105-13.e4.
20. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;157:105631.

CQ3 이버멕틴(Ivermectin)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 이버멕틴(ivermectin) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 이버멕틴(ivermectin)
Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo
Outcomes
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

3-1. 경증 또는 중등도 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)
 3-2. 중증 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

이버멕틴 (ivermectin) 관련 기본 정보

이버멕틴 (ivermectin)은 기생충 감염병에 사용하는 구충제이다. 실험실 연구에서는 ivermectin이 SARS-CoV-2 바이러스 스파이크 단백질에 부착하여 세포 감염을 예방하는 효과가 있다고 보고된 바 있다.(1) 또한, ivermectin이 항염증 효과가 있어 코로나19 감염병의 후기에 유용할 수 있다는 의견도 제시되었다.(2) 이러한 실험실적 연구 결과를 바탕으로 코로나19 감염병 환자에서의 치료 효과에 대한 임상연구가 진행되었고 일부 관찰 연구에서는 효과가 있다고 보고되기도 했다.(3)

근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 3,614건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 112건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,120건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 143편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 9편의 RCT 연구가 선택되었다.



근거 요약 (Evidence summary)



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

Abd-Elsalam 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 20-65세 경증 및 중등증 환자(약물 금기 환자와 임신부, 수유부, 심질환자는 제외)를 대상으로 ivermectin을 표준치료와 함께 3일간 매일 12mg 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 82명과 대조군 82명을 대상으로 포함하고 있다.(4)

Ahmed 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18-65세 입원 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin 12 mg를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 22명과 대조군 23명을 대상으로 포함하고 있다.(5)

Okumuş 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중증의 18세 이상 입원 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin 200 µg/Kg 를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 36명과 대조군 30명을 대상으로 포함하고 있다.(6)

López-Medina 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 경증 환자를 대상으로 ivermectin 300 µg/Kg를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 200명과 대조군 198명을 대상으로 포함하고 있다.(7)

Samaha 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 무증상 성인 환자를 대상으로 ivermectin single dose를 체중45-64 kg은 9mg, 65-84 kg은 12 mg, 체중 85 kg 이상은 150 µg/kg 을 표준치료와 함께 경구 투여하는 것을 대조군(위약+표준치료)과 비교한 연구로 중재군 50명과 대조군 50명을 대상으로 포함하고 있다.(8)

Shahbaznejad 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 5세 초과 전연령 입원 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin single weight-based dose (0.2 mg/kg)를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 35명과 대조군 34명을 대상으로 포함하고 있다.(9)

Chaccour 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받고 중증이 아니며 위험 인자 없이 응급실 방문한 성인 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin (400µg/kg) single dose를 경구 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 12명과 대조군 12명을 대상으로 포함하고 있다.(10)

Ravikirti 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 경증 및 중등도 환자를 대상으로 ivermectin 12mg을 경구투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 32명과 대조군 57명을 대상으로 포함하고 있다.(11)

CQ3 이버멕틴(Ivermectin)

근거 요약 (Evidence summary)

Vallejos 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상(48kg 이상) 입원하지 않은 환자를 대상으로 ivermectin (80kg 미만 24mg, 80-110kg 36mg, 110kg 이상 48mg)을 경구투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 250명과 대조군 251명을 대상으로 포함하고 있다.(12)

종합된 근거 합성은 경증에서 중등도 환자, 중증 환자의 결과를 구분하여 제시하였다. 경증에서 중등도 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 8편이었다. 사망 발생 환자수(5편), 기계적 환기가 필요한 환자수(3편), 임상 개선을 보인 환자수(1편), 심각한 이상반응 발생 환자수(5편)는 ivermectin 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.72, 95%CI: 0.28, 1.85; 기계적 환기, RR 0.81, 95%CI: 0.30, 2.19; 임상개선, RR 1.04, 95%CI: 0.94, 1.15; SAE, RR 0.99, 95%CI: 0.14, 6.96). 입원기간(3편)은 ivermectin 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았다(입원기간, Mean difference -1.32, 95%CI: -1.57, -1.06).

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): mild to moderate disease for COVID-19

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC	Risk with ivermectin				
Mortality (Critical)	20 per 1,000	14 per 1,000 (6 to 37)	RR 0.72 (0.28 to 1.85)	1199 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	중증도에 따라서 Severe 대상 연구 3편과 대상자가 mild to severe로 mix 된 군과 세부군 분석을 해보았으나 군간 통계적 차이는 없었다.
Need for mechanical ventilation (Critical)	28 per 1,000	23 per 1,000 (8 to 62)	RR 0.81 (0.30 to 2.19)	777 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Clinical improvement (Important)	788 per 1,000	819 per 1,000 (741 to 906)	RR 1.04 (0.94 to 1.15)	398 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Serious adverse events (Important)	4 per 1,000	4 per 1,000 (1 to 26)	RR 0.99 (0.14 to 6.96)	1077 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Hospitalization (Important)	85 per 1,000	34 per 1,000 (6 to 198)	RR 0.40 (0.07 to 2.32)	581 (2 studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	



Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC	Risk with ivermectin				
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization (days) was 0	MD 1.32 lower (1.57 lower to 1.06 lower)	-	275 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

a. high or unclear risk of bias in blinding

b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간

중증 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 1편이었다. 사망 발생 환자수, 임상 개선 환자수, 심각한 이상반응 발생 환자수에서 ivermectin 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.67, 95%CI: 0.27, 1.64; 임상개선, RR 1.38, 95%CI: 0.92, 2.05; SAE, not estimable)

CQ3 이버멕틴(Ivermectin)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): severe disease for COVID-19

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC	Risk with ivermectin				
Mortality (Critical)	300 per 1,000	201 per 1,000 (81 to 492)	RR 0.67 (0.27 to 1.64)	60 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	중증도에 따라서 Severe 대상 연구 3편과 대상자가 mild to severe로 mix 된 군과 세부군 분석을 해보았으나 군간 통계적 차이는 없었다.
Clinical improvement (Important)	533 per 1,000	736 per 1,000 (491 to 1,000)	RR 1.38 (0.92 to 2.05)	60 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Serious adverse events (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	Not estimable	60 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
 Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
 Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
 Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. high or unclear risk of bias in randomization, concealment, and blinding
 b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

경증 및 중등도 코로나19환자에서 ivermectin 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비틀림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이므로, 종합 근거수준은 '낮음'으로 판정하였다.

중증 코로나19환자에서 ivermectin 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림, 은폐, 무작위 배정을 하지 않아 비틀림 위험 항목에서 2단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '매우 낮음'이므로, 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 판정하였다.



권고 고려사항

2. 이득과 위해

Ivermectin의 효과에 대한 RCT 연구 결과를 살펴보면 사망이나 기계환기로의 진행, 임상증상 호전에 뚜렷한 이득은 없었으나 경증 또는 중등증 환자에서는 입원기간을 단축시키는 효과가 있었다. 그러나 분석에 포함된 연구들의 질 평가 상 모집인원이 적고, 눈가림이 명확하지 않으며, 정보의 선택적 보고의 편향이 있어 연구의 신뢰도가 떨어지는 문제가 있다. 따라서, 대규모 인원으로 높은 수준의 연구 설계로 된 임상연구가 이루어지기 전까지는 코로나19 환자에게 사용과 관련하여 이득에 대한 평가는 보류한다. 위해성과 관련하여 오심과 설사, 어지러움에 대한 보고가 있지만 대조군과 차이를 보이지 않아 안전성에 대해서는 수용할 수 있지만, 영유아와 임신부, 수유부에 대한 평가는 아직 없어 이들 군에 대한 안전성 평가를 판단할 수 없다.

3. 가치와 선호도

Ivermectin은 이미 기생충 감염병에 사용되고 있는 약제로 이미 임상 현장에서 경험이 풍부하여 환자들의 거부감은 낮은 상태이다. 따라서, 환자들의 입장에서는 구입과 복용이 선호될 수 있다. 국내에서는 인체 내 투약이 가능한 약제는 유통되고 있지 않아 동물용 구충제나 국외에서 약물을 직접 구입하고 있는 상황이다. 그러나 ivermectin 효과와 관련한 대부분의 연구는 연구설계의 질이 낮고, 모집 인원이 적어 치료 이득에 대한 객관적인 판단을 내릴 수 없다. 따라서 향후 보고될 질 높은 연구들의 결과에 따라 환자와 의료진의 선호도는 달라질 것이다. 현재 영국 Oxford 대학교에서 주도하고 있는 대규모 임상연구(Platform Randomised Trial of Treatments in the Community for Epidemic and Pandemic illnesses, PRINCIPLE)에 ivermectin이 추가되었으며 이 연구 결과를 추후 살펴보아야 할 것으로 보인다.

4. 자원(비용 포함)

아직까지 ivermectin과 관련하여 치료 비용-효과 분석은 없는 상태이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

세계보건기구 가이드라인(updated on 2021.3.31)과 호주 가이드라인(updated on 2021.10.21)에서는 아직까지 충분하지 않은 근거를 토대로 임상시험 이외 사용을 제한하고 있다. 미국 가이드라인(updated on 2021.2.11)에서는 충분한 모집 인원의 질 높은 연구가 나오기 전까진 COVID-19 환자의 치료와 관련하여 투약 여부에 대해 권고의 판단을 보류하고 있다.

6. 기타 고려사항

현재까지 보고된 임상연구를 살펴보면 ivermectin 사용 용량에 대한 표준화된 의견은 없는 상태이다. 일반적으로 기생충 감염병에 사용되는 용량으로는 항바이러스 효과가 없는 것으로 예상되기 때문에 향후 보고될 임상연구 결과를 해석할 때 이에 대해서도 면밀히 살펴보아야 한다.(13)

CQ3 이버멕틴(Ivermectin)

참고문헌

1. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020;34(5):3023-6.
2. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart*. 2020;7(2).
3. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021;159(1):85-92.
4. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol*. 2021.
5. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;103:214-6.
6. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İ, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):411.
7. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: a Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(14):1426-35.
8. Samaha AA, Mouawia H, Fawaz M, Hassan H, Salami A, Bazzal AA, et al. Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon. *Viruses*. 2021;13(6).
9. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, et al. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Ther*. 2021.
10. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;32 (no pagination)(100720).
11. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2021;24:343-50.
12. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):635.
13. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(10):1122-33.



CQ4 흡입형 스테로이드 (Inhalant steroids) - Budesonide, Ciclesonide

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 흡입형 스테로이드 (Inhalant steroids) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 흡입형 스테로이드 (Inhalant steroids)
 -Budesonide, Ciclesonide
Comparators: Standard of Care (SOC) or placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전
 (혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

4. 흡입형 스테로이드는 코로나19 확진된 초기 환자에게 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

흡입형 코르티코 스테로이드 관련 기본 정보

흡입형 코르티코스테로이드 (Budesonide)는 합성, 흡입형 코르티코스테로이드로써 강력한 글루코코르티코이드 활성도와 약한 미네랄코르티코이드 활성도를 가지고 있다. 광범위 항염증 효능을 가지고 있으며 천식, 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는 만성 호흡기 질환 치료에 허가된 약제이다.

근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 3,614건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 112건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,120건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 143편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 9편의 RCT 연구가 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

Ramakrishnan 등(1)의 연구는 영국에서 시행된 2상 RCT로 코로나19증상 발현된 지 7일이 내 18세이상 성인 대상자를 28일간 추적한 연구로 budesonide와 표준치료(대증적 치료)를 비교한 연구로 총 146명을 대상으로 포함하고 있다. Yu 등(2)의 연구는 영국에서 이루어진 대규모 RCT로 65세 이상 또는 50세 이상의 동반질환이 있는 코로나19 환자 4700명을 대상으로 중재군에 Budesonide를 대조군에 표준치료를 수행하여 비교한 연구이다. Ciclesonide에 대한 연구는 한국에서 수행되었고, 경증-중등도 코로나19 환자 총 61명을 대상으로 하며 중재군에 Ciclesonide, 대조군에 표준치료를 수행한 연구이다. 세 연구 모두 최대 28일까지 추적 관찰한 연구이다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다. 참고로 대상자 특성이 경증 또는 고위험으로 다르고, 투여한 약물이 달라서 메타분석을 통한 합성은 시행하지 않았다.

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

초기 코로나19 환자 치료시 Budesonide의 경우 임상적 회복에 걸린 시간은 중재군이 평균 8일, 대조군이 평균 12일로 유의하게 짧았다(Mean difference: -4.00, 95% CI: -6.16 to -1.84), 그리고 코로나19 증상으로 인한 응급 병원 방문 횟수도 중재군에서 유의하게 적었다 (RR 0.18, 95% CI 0.04 to 0.79). <표 1>

CQ4 흡입형 스테로이드 (Inhalant steroids)
- Budesonide, Ciclesonide

[표1] GRADE 결과요약표-초기 코로나19 환자에서 Budesonide와 표준치료 비교
Budesonide compared to Standard care for early COVID-19

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care for early COVID-19	Risk with Budesonide				
Clinical recovery time (days)	The mean clinical recovery time (days) was 0	MD 4 lower (6.16 lower to 1.84 lower)	-	146 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Urgent hospital visit	151 per 1,000	27 per 1,000 (6 to 119)	RR 0.18 (0.04 to 0.79)	146 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Small sample size

고위험 코로나19 환자(65세 이상 또는 50세 이상의 동반질환이 있는 환자)를 대상으로 한 Budesonide와 표준치료와의 비교연구 1편(표 2)에서 사망은 두 군간 유의한 차이가 없었고, 임상적 회복에 걸린 시간은 중재군이 유의하게 짧았으나(MD -1.00 [95% CI -1.58 to -0.42], 그 외 주요 결과지표인 모든 증상으로부터의 회복 건수, 중환자실 입실, 기계환기 필요 역시 군간 차이는 유의하지 않았다.

[표2] GRADE 결과요약표- 고위험 코로나19 환자에서 Budesonide와 표준치료 비교
Budesonide compared to Standard care for high risk COVID-19 patients

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care for high risk patients	Risk with Budesonide				
Death	13 per 1,000	8 per 1,000 (3 to 21)	RR 0.61 (0.22 to 1.67)	1586 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Clinical recovery time (days)	The mean clinical recovery time (days) was 0	MD 1 lower (1.58 lower to 0.42 lower)	-	1433 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	



Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care for high risk patients	Risk with Budesonide				
Alleviation of all symptoms	910 per 1,000	901 per 1,000 (873 to 928)	RR 0.99 (0.96 to 1.02)	1433 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
Intensive care unit admission	27 per 1,000	13 per 1,000 (6 to 27)	RR 0.48 (0.23 to 1.01)	1550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Mechanical ventilation	18 per 1,000	17 per 1,000 (8 to 35)	RR 0.94 (0.44 to 1.98)	1560 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	

Explanations

a. Unblinded, concern on detection bias

b. Only one study and rare events

c. only one study

경증-중증 위험도의 코로나19 환자에서 Ciclesonide과 표준치료를 비교한 연구 1편에서는(표 3) 초기 14일간 임상적 회복 건수, 병원 재원일수 모두 두 군간 유의한 차이가 없었다.

[표3] GRADE 결과요약표- 경증-중증도 코로나19 환자에서 Ciclesonide 와 표준치료 비교
Ciclesonide compared to Standard care for Mild to Moderate COVID-19 patients

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard care for high risk patients	Risk with Budesonide				
Clinical improvement 14days	538 per 1,000	743 per 1,000 (495 to 1,000)	RR 1.38 (0.92 to 2.07)	61 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Duration of hospitalization (days)	The mean duration of hospitalization (days) was 0	MD 0.4 lower (4.22 lower to 3.42 higher)	-	61 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	

Explanations

a. Some concern on blinding and data interpretation

b. Small sample size, wide CI interval and crossing null effect

CQ4 흡입형 스테로이드 (Inhalant steroids) - Budesonide, Ciclesonide

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

근거수준은 핵심적인 결과지표인 '임상적인 회복에 걸린 시간' 및 '임상적 회복 건수', '사망'에서는 불확실한 눈가림 영향으로 인한 비뚤림위험 또는 적은 표본수로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '낮음'으로 평가되었고, 따라서 Budesonide 및 Ciclesonide 각각 종합 근거수준은 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

흡입형 코르티코스테로이드는 budesonide RCT 2편을 포함하여 소수의 연구가 보고되었으나 환자군이 경증 또는 고위험 군, 투여한 약물도 budesonide 또는 ciclesonide로 차이가 있고, 코로나 19 감염 초기 응급치료의 필요성을 감소시키거나 회복 시기를 단축시키는 것 외에 주요 임상 지표인 사망, 중환자 입실, 기계환기 필요 등에서 중재군에서 일관된 이득이 관찰되지 않았다. 비임상지표는 ciclesonide의 경우에만 바이러스 유출 기간을 단축시켰으나 단일 소규모 연구로 이득을 판단하기에는 근거가 부족하다. 현재까지 연구 결과를 볼 때, 코로나19 치료를 위해 흡입형 코르티코스테로이드 사용은 이득을 판단할 수 없다. Budesonide 경우 중재군에서 증상의 정도를 감소시키고 입원을 줄이며, 대조군에 비해 감염이 늘거나 항생제 투여가 늘지 않았고 ciclesonide 경우 35명 투여군에서 3명이 흡입 후 오심, 연하통, 두통을 호소했지만 심하지 않아 안전성에 대해서는 수용 가능할 수 있지만 대규모 인원의 다양한 중증도의 환자와 임신부를 포함한 다른 집단에 대한 평가는 없어 안전성에 대한 평가는 보류한다.

3. 가치와 선호도

흡입형 코르티코스테로이드는 이미 천식, 만성폐쇄성 폐질환 등을 치료에 사용되고 있는 약제로 임상적 경험이 많고 경구나 정주 스테로이드 제제에 비해 전신 부작용이 적어 임상 적용에 선호도가 높을 가능성이 있다. 그런데, Ramakrishnan 등 (1)의 연구 중재군에서 심하진 않지만 4명이 연하통, 한명이 두통 소견을 보이고 Song 등 (3)의 연구에서 중재군에서도 3명이 흡입 후 오심, 연하통, 두통을 보였던 것으로 보아 안정성에서 문제가 되진 않지만 흡입형 약제 투여 특징상 환자에게 적용 시 순응도가 떨어질 가능성은 있다. 그리고, 흡입형 코르티코스테로이드 효과와 관련한 연구는 주요 임상 지표에 대해서는 뚜렷한 효과를 보이지 못해 이득에 대해서 판단을 내릴 수 없다.

4. 자원(비용 포함)

흡입형 코르티코스테로이드 제제는 국내에서 만성폐질환 환자에서 사용 승인은 되어있으나 코로나19 환자에서 치료 비용-효과 분석은 없는 상태이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인에서는 코로나 19 치료를 위해서 흡입형 코르티코스테로이드 (budesonide)



사용은 권고 여부를 판단하기에는 근거가 부족하다고 언급하고 있으며, 호주 가이드라인에서는 임상시험 외에는 투여하지 않도록 권고하고 있다.

참고문헌

1. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. 2. Haugen BRM, Alexander EK, Bible
2. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398(10303):843-55.
3. Song JY, Yoon JG, Seo YB, Lee J, Eom JS, Lee JS, et al. Ciclesonide Inhaler Treatment for Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):12.

CQ5 스테로이드(Steroids)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 스테로이드의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 스테로이드(Steroids)
Comparators: Standard of Care (SOC) or placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

5-1. 중증(severe) 또는 심각(critical)한 코로나19 환자에게 스테로이드(Steroid) 투여를 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: A, 강하게 권고)

임상적 고려사항	스테로이드 투여 용량은 하루 덱사메타손 6mg을 7~10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여할 수 있다. (하이드로코티손 160mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg)
-------------	---

5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다. (근거수준: 중등도, 권고등급: D, 시행 반대)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 2개 권고문 중, 5-1은 권고문과 권고등급은 유지하되, '임상적 고려사항'에서 역가가 같은 스테로이드 용량을 수정 제시함. 5-2는 근거수준은 유지하나 권고등급을 개정된 등급 정의를 반영하여 'D, 시행반대'로 수정함

스테로이드 관련 기본 정보

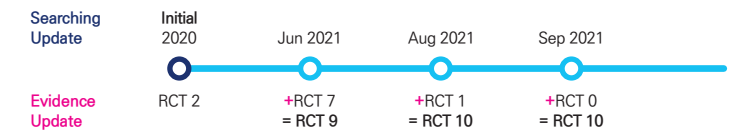
스테로이드는 강력한 항 염증, 면역 억제, 항 종양성 효과를 가지고 있으며 자가면역질환, 알레르기 반응, 천식 악화, 만성 폐쇄성 폐질환, 악성 종양 등을 포함하는 여러 상태를 치료하는데 주요 역할을 한다 특히, 패혈증과 같은 중증 감염에서는 스테로이드가 이상 조절 면역반응 개선에 도움을 줄 가능성이 있다 중증 코로나19 환자에서도 전신 면역 과반응이 생기면 이로 인



해 폐손상, 다발성 장기 부전이 생길 수 있어 강력한 항 염증성 효과를 가지고 있는 스테로이드를 투여 시 이런 유해한 반응을 막거나 완화 시킬 수 있을 것이라는 의견이 있다.

근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 11일 최초 검색완료(총 7,573건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 7,849건이 검색되었다. 이번 권고문에서는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 6,315건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 308편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 10편의 RCT 연구가 선택되었다(1~10). 코로나19 폐렴 또는 입원환자 대상이 4편(1~4), 6편은 중증도가 심각한 환자 대상이었다. 약제별로는 dexamethazone이 3편, methylprednisolone이 4편, hydrocortisone이 3편이었다.



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

모든 원인 사망률(all-cause mortality)은 10편의 문헌에서 보고했으며, 기간은 28일이 대부분이며 병원 내 사망률(in hospital mortality)도 포함되었다. 모든 원인사망률에서는 RR 0.88, 95% CI: 0.76, 1.02 로 스테로이드 투여군에서 위험도가 낮았으며 통계적으로 유의하였다. 대상자의 중증도가 중등도 (moderate)의 경우 사망률은 1편의 RCT에서 중재군이 낮았지만 (RR 0.33, 95% CI: 0.01, 7.96) 통계적으로 유의하지 않았다. 중증 (severe)군에서는 표준치료 대비 스테로이드 치료 시 0.88배 사망률이 낮으며 RR 0.88, 95% CI: 0.76, 1.03 로 통계적으로 유의하였다.

약제별 세부분석에서 dexamethasone이 2편에서 사망률이 유의하게 낮았으나, hydrocortisone(3편), methylprednisolone(4편)의 경우 군간 유의한 차이가 없었다. 임상적 회복, ICU 입원 건수는 각 2편에서 보고되었는데 통계적으로 군간 차이는 유의하지 않았다. 기계호흡이나 ECMO 치료 필요 건수 역시 RR 0.86, 95% CI: 0.68, 1.09로 군간 차이는 유의하지 않았다. Ventilator free day는 2편에서 MD 2.44, 95% CI: 0.44, 4.44로 유의하게 중재군에서 길었다.

심각한 부작용 보고 건수, 임상적 회복에 걸린 시간, 병원 재원 일수 등에서도 보고 편수가 적어 합성된 표본수가 작으면서 통계적으로는 유의하지 않았다.

CQ5 스테로이드(Steroids)

결과 요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Steroids				
All-cause mortality (Total) (Critical)	272 per 1,000	240 per 1,000 (207 to 278)	RR 0.88 (0.76 to 1.02)	7887 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	28일이 대부분이며 in-hospital도 포함됨. 중증도 moderate 군과, severe 군 모두 군간 차이가 유의하지는 않았으나, severe 군의 결과에서는 표본수가 크고 신뢰구간이 좁음 약제별로는 dexamethason이 2편에서 사망률이 유의하게 낮았으나, hydrocortisone, methylprednisolone의 경우 군간 차이가 없었음
(1) All-cause mortality – moderate	23 per 1,000	8 per 1,000 (0 to 185)	RR 0.33 (0.01 to 7.96)	86 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	
(2) All-cause mortality – severe or critical ill	275 per 1,000	242 per 1,000 (209 to 283)	RR 0.88 (0.76 to 1.03)	7801 (8 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
Need for IMV or ECMO (Critical)	85 per 1,000	73 per 1,000 (58 to 93)	RR 0.86 (0.68 to 1.09)	5805 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
Clinical recovery (14 days) (Important)	577 per 1,000	699 per 1,000 (375 to 1,000)	RR 1.21 (0.65 to 2.26)	148 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	대상자가 위중한 경우는 효과가 있는 방향, 위중하지 않은 경우(Tang 2021)는 효과가 없는 방향임
ICU admission (Important)	139 per 1,000	94 per 1,000 (40 to 219)	RR 0.68 (0.29 to 1.58)	150 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	대상자가 위중한 경우는 입원건수가 적은 방향, 위중하지 않은 경우(Tang 2021)는 효과차이가 없음
Serious Adverse Events (Important)	56 per 1,000	36 per 1,000 (13 to 98)	RR 0.64 (0.23 to 1.77)	329 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,e}	
Time to Clinical improvement (Important)	The mean time to Clinical improvement was 0	MD 1.26 lower (7.72 lower to 5.21 higher)	–	148 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	대상자가 위중한 경우는 회복시간이 적게 걸리는 방향, 위중하지 않은 경우(Tang 2021)는 회복시간이 많이 걸리는 방향임
Length of hospital stay (Important)	The mean length of hospital stay was 0	MD 1.5 higher (1.1 lower to 4.1 higher)	–	529 (3 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	



Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SOC or Placebo	Risk with Steroids				
ventilator-free day (Important)	The mean ventilator-free day was 0	MD 2.44 higher (0.44 higher to 4.44 higher)	–	329 (2 studies)	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	

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

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. downgrade of risk of bias in the randomization process
- b. Wide 95% Confidence interval
- c. Small sample size and wide 95% Confidence interval
- d. different direction
- e. different definition

권고
고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

근거수준은 핵심적인 결과지표인 ‘모든 원인 사망’은 ‘높음’이었으나, ‘기계호흡필요’에서 이질성의 크기는 작았으나, 연구결과의 방향성에서 차이가 있어 ‘중등도’로 평가하였고, 종합 근거수준은 핵심적 결과지표 중 가장 낮은 근거수준인 ‘중등도’로 판정하였다.

2. 이득과 위해

산소치로나 기계환기 치료를 받는 중증 코로나19 환자에서 스테로이드 치료는 사망률을 개선시키는 이득이 있다(2). 투여된 스테로이드 용량이 다르고 사망률 개선까지는 확인하지 못하였지만, methylprednisolone 체중당 1mg을 하루 한번 7일간 투약한 코로나19 폐렴 환자 연구에서도 스테로이드 조기 사용은 코로나19 증상을 지연시킬 가능성을 보고하기도 하였고(1), 중등~위중증 코로나19 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자에서 dexamethasone 투여(20mg/d 5일 투여 후 10mg/d 5일 투여)가 ventilator-free days를 유의하게 증가시키기도 하였다(5). 또한 연구에 참여한 수는 적지만, 중증 코로나19 환자에서 3일간의 methylprednisolone 250mg/d의 총격요법이 사망률을 포함한 임상 지표를 개선시키기도

CQ5 스테로이드(Steroids)

권고 고려사항

하였다(6). 고혈당이 중재군에서 21% (12/57), 대조군에서 0% 보고된 연구도 있었지만(4), 대부분의 심각한 부작용은 보고 건수가 적고 중재군, 대조군에서 차이가 작아 통계적으로 유의하지 않았다(1, 3, 5-9). 스테로이드 종류에 따라 결과는 차이가 있지만, 중등도 이상의 코로나19 환자 연구에서 보고된 사망률의 개선 경향을 볼 때, 스테로이드 사용이 잠재적인 위해보다 이득이 크다고 본다.

3. 가치와 선호도

코로나19 환자 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 그러나, 이전에도 중증 패혈증, 급성호흡곤란증후군 등에서 스테로이드 임상적 투여 경험은 많고, 스테로이드 투여 무작위 환자-대조군 코로나19 환자 연구에서 사망률 개선 결과도 있으며(2), 부작용은 보고 건수가 적고 중재군, 대조군에서 통계적으로 유의하지 않아 임상 적용에 선호도가 높을 가능성이 있다.

4. 자원(비용 포함)

스테로이드 사용은 승인 되어있고 가격도 다른 치료에 비해 적은 편으로 비용 부담은 적을 것으로 예상되나, 코로나19 환자에서 치료 비용-효과 분석은 없는 상태이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO와 IDSA 가이드라인에서는 중증환자(severe) 또는 심각한 환자(critical)에게 전신 스테로이드 사용을 추천하고 있으며 심각하지 않은 코로나19 환자(non-severe) 환자에 대해서는 스테로이드 사용을 제안하지 않고 있다. WHO에서는 dexamethasone 이 없는 경우 hydrocortisone 150mg (50mg q8h) 또는 prednisone 40mg 또는 methylprednisolone 32mg (8mg q6h 또는 16mg q12h) 투여를 제시하고 있으며, IDSA에서는 dexamethasone 6mg과 동가인 methylprednisolone 32mg과 prednisone 40mg을 제시하고 있다. 호주 가이드라인에서는 산소 치료가 필요한 경우 dexamethasone 6mg IV 또는 PO를 추천하며, dexamethasone이 없는 경우 hydrocortisone IV 50mg q6h, prednisolone PO 50mg, methylprednisolone 투여 (용량 추천 없음) 가능성을 언급하고 있다.



참고문헌

1. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2021;100(2):116-26.
2. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704.
3. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(9):e373-e81.
4. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : an open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021;133(7-8):303-11.
5. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1307-16.
6. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020.
7. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1298-306.
8. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(13):1317-29.
9. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjaer MN, Granholm A, Hjortso CJS, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2021;17:17.
10. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947.

CQ6 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 - Tocilizumab, sarilumab

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 투여가 표준치료에 비해 임상적 안전성 및 효능이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제
Comparators: 표준 치료(Standard of Care, SOC) 혹은 대조군
Outcomes:
(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
(2) 중요한(important): 입원기간, 퇴원(재원 기간), 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 산소치료 유지기간, 중대한 이상반응
Study design: 무작위 배정 임상 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)

권고문

1. 6-1. Tocilizumab은 고유량 산소나 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다 (근거수준: 중등도, 권고등급: B, 조건부 권고).
2. 6-2. Tocilizumab은 경증 코로나19 환자들에게 투여를 권고하지 않는다 (근거수준: 중등도, 권고등급: C, 조건부 시행 반대).
3. 6-3. 코로나19 환자에게 Sarilumab 투여는 국내 상황 및 국외 지침을 고려하여 권고를 보류한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: I, 권고 보류).

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문은 약제별로 구분하지 않았고, 중증도를 구별하여 중증에서는 임상시험 범위에서 사용할 수 있다는 조건부 시행권고, 경증에서는 권고하지 않았다. 이번 개정에서는 약제별로 구분하여 권고하였으나, sarilumab은 최근 다른 진료지침에서 대체치료제로 언급되고 있는 점을 고려하여 권고결정은 보류한다.

인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 관련 기본 정보

IL-6 상승은 중증 코로나19 환자의 중증도 지표로 알려져 있다. 수용성 수용체나 세포막 수용체의 gp130과 반응하여 세포 내로 신호를 전달하며 T세포 및 B세포의 활성화 등 여러 병리적 현상과 관련이 있다. Tocilizumab은 인간화된 항 IL-6 수용체와 결합하는 단일클론 항체로 IL-6의 염증발현을 억제한다. 주로 류마티스성 관절염과 키메라 항원 수용체 T세포 (Chimeric Antigen Receptor-T-cell) 치료 후 발생한 사이토카인 방출 증후군 치료에 사용되고 있다. 흔한 부작용은 간수치 상승, 백혈구와 혈소판 수치 감소, 콜레스테롤 수치 증가, 감염 증가 등이 있다.



근거 요약 (Evidence summary)



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 4,585건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 111건이 검색되었다. 이번 권고문에는 10월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,811건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 284편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 11편의 RCT 연구가 선택되었다. 중재군은 tocilizumab 혹은 sarilumab이 포함되었고, 대조군은 위약 혹은 표준치료(SOC, standard of care)이었다.

Gordon 등(2021; REMAP-CAP 연구)의 연구는 중환자실에 입원한 18세 이상 환자로, 호흡기 혹은 순환기계 보조 치료를 받는 코로나19 중증 환자를 대상으로 tocilizumab (8mg/kg) 혹은 sarilumab (400mg) 투여와 대조군(SOC)을 비교하였다 (1).

다음 3 개의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자를 대상으로, 산소치료가 필요하지 않은 환자를 포함하였고, 적어도 tocilizumab 군에서 침습적 인공호흡기 치료가 요구되는 환자를 제외한 연구로, tocilizumab 1회 혹은 2회 투여(8mg/kg, 161명)와 대조군(위약)을 비교하였다. Salama 등(2021; EMPACTA 연구)의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중 산소 치료가 필요하지 않은 환자 혹은 산소 치료는 필요하나 침습적 인공호흡기치료 혹은 체외막산소공급 치료는 하지 않은 환자를 대상으로 tocilizumab 투여와 대조군(SOC)을 비교하였다 (2).

Salarani 등(2020)의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료 및 체외막산소공급 치료 환자는 제외하였다 (3).

Stone 등(2020; BACC Bay 연구)의 연구는 COVID-19로 입원이 요구되는 환자 중 산소치료가 필요하지 않은 환자까지 포함하였고 침습적 인공호흡기 치료를 한 환자는 tocilizumab 투여군에는 없었고 대조군에서 단 한 명만 포함하였다 (4).

Hermine 등(2021)의 연구는 산소 치료는 요구되지만 고유량산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않는 중등도 코로나19 폐렴 환자를 대상으로 tocilizumab 1회 혹은 2회 투여(8mg/kg, 161명)와 대조군(위약)을 비교하였다 (5).

CQ6 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 - Tocilizumab, sarilumab

근거 요약 (Evidence summary)

Soin 등(2021; COVINTOC 연구)의 연구, Rosas 등(2021; COVACTA 연구)의 연구, Veiga 등(2021)의 연구, 그리고 Horby 등(2021; Recovery 연구)의 연구 모두 코로나19로 입원이 요구되는 모든 환자를 대상으로 (6-9) tocilizumab 1회 혹은 2회 투여(8mg/kg)와 대조군(SOC)을 비교하였다. Zhao 등(2021)의 연구도 18세 이상 코로나19 입원 환자를 대상으로 tocilizumab+favipiravir 투여와 대조군(favipiravir)을 비교하였다 (10).

Lescure 등(2021)의 연구는 COVID-19으로 입원치료가 요구되는 18세 이상 중등도 이상 코로나19 환자를 대상으로 sarilumab(200mg 혹은 400mg) 투여와 대조군(위약)을 비교하였다 (11).

종합된 근거 합성 결과는 tocilizumab과 sarilumab의 결과를 구분하여 제시하였다.

Tocilizumab에 대한 근거 문헌은 9편이었으며, 연구에 포함된 환자의 특성을 다음과 같이 구분하여 근거를 합성하였다: 산소 치료가 필요 없는 환자, 산소 치료가 필요한 환자(고유량 산소치료 혹은 인공호흡 치료 제외), 인공 호흡기 혹은 순환기계 보조 치료를 받는 중증 환자, 기타 입원 환자.

산소 치료가 필요 없는 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 3편이었으며, 28일 사망(3편), 기계적 환기(3편), 퇴원(1편), 중환자실 치료(1편), 임상적 호전에 걸린 시간(2편)은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 1.31, 95%CI: 0.74, 2.34; 기계적 환기, RR 0.76, 95%CI: 0.48, 1.21; 퇴원, RR, 0.98, 95%CI: 0.87, 1.09; 중환자실 RR, 1.26, 95%CI: 0.41, 3.91; 호전 시간, MD 0.00, 95%CI: -0.99, 0.99). 반면, 중대한 이상반응(3편)은 중재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR, 0.59, 95%CI: 0.42, 0.84).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, not requiring oxygen therapy

Outcomes(Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	55 per 1,000	72 per 1,000 (41 to 129)	RR 1.31 (0.74 to 2.34)	743 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	103 per 1,000	79 per 1,000 (50 to 125)	RR 0.76 (0.48 to 1.21)	741 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	921 per 1,000	902 per 1,000 (801 to 1,000)	RR 0.98 (0.87 to 1.09)	123 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
ICU admission (Important)	79 per 1,000	100 per 1,000 (33 to 310)	RR 1.26 (0.41 to 3.91)	123 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	239 per 1,000	141 per 1,000 (100 to 201)	RR 0.59 (0.42 to 0.84)	743 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Time to clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement (days) was 0	MD 0 (0.99 lower to 0.99 higher)	-	619 (2 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 적은 event 수, 신뢰구간이 넓거나 null effect 구간 포함

b. 적은 표본수

산소 치료가 요구되면서 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않은 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 28일 사망, 중환자실 치료, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 0.93, 95%CI: 0.36, 2.42; 1.21; 중환자실, RR, 0.53, 95%CI: 0.28, 1.00; 이상반응, RR 0.73, 95%CI: 0.47, 1.16). 반면, 기계적 환기는 중재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR, 0.38, 95%CI: 0.15, 0.99).

CQ6

인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제
- Tocilizumab, sarilumab

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, requiring oxygen therapy

Outcomes(Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	119 per 1,000	111 per 1,000 (43 to 289)	RR 0.93 (0.36 to 2.42)	130 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	209 per 1,000	79 per 1,000 (31 to 207)	RR 0.38 (0.15 to 0.99)	130 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
ICU admission (Important)	344 per 1,000	182 per 1,000 (96 to 344)	RR 0.53 (0.28 to 1.00)	124 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Serious Adverse Events (Important)	433 per 1,000	316 per 1,000 (203 to 502)	RR 0.73 (0.47 to 1.16)	130 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 적은 표본수, 적은 event 수, 넓은 신뢰구간, null effect 포함

호흡기 혹은 순환기계 보조치료를 받는 중증 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 1편이었으며, 기계적 환기, 퇴원, 중대한 이상반응은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(기계적 환기, RR, 0.78, 95%CI: 0.63, 0.97; 1.21; 퇴원, RR, 0.87, 95%CI: 0.70, 1.07; 이상반응, RR 0.93, 95%CI: 0.39, 2.22). 반면, 28일 사망은 중재군은 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다(RR, 0.78, 95%CI: 0.63, 0.97).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, severe

Outcomes(Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	358 per 1,000	279 per 1,000 (225 to 347)	RR 0.78 (0.63 to 0.97)	747 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	425 per 1,000	348 per 1,000 (276 to 433)	RR 0.82 (0.65 to 1.02)	515 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate a
Discharge (Important)	672 per 1,000	746 per 1,000 (685 to 819)	RR 1.11 (1.02 to 1.22)	755 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
Serious Adverse Events (Important)	27 per 1,000	25 per 1,000 (11 to 61)	RR 0.93 (0.39 to 2.22)	755 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 적은 event 수, 신뢰 구간이 넓거나 null effect 포함

입원 환자를 대상으로 tocilizumab에 대한 치료에 대한 근거 문헌은 5편이었으며, 28일 사망(4편), 사망 혹은 기계적 환기(3편), 중환자실 치료(2편), 중대한 이상반응(3편)은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망 RR, 0.96, 95%CI: 0.73, 1.26; 사망 혹은 기계적 환기 RR, 0.99, 95%CI: 0.47, 2.09; 중환자실 RR, 0.82, 95%CI: 0.44, 1.56; 이상반응, RR, 0.0.95, 95%CI: 0.75, 1.19). 반면, 기계적 환기(3편), 퇴원(1편)과 임상적 호전에 걸린 시간(2편)은 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다(기계적 환기, RR 0.80, 95%CI: 0.70, 0.91; 퇴원, RR, 1.14, 95%CI: 1.08, 1.21, 호전 시간, MD -2.69, 95%CI: -5.34, -0.04)

CQ6 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 - Tocilizumab, sarilumab

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): tocilizumab, hospitalized

Outcomes(Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with tocilizumab			
Mortality at 28 days (Critical)	326 per 1,000	313 per 1,000 (238 to 410)	RR 0.96 (0.73 to 1.26)	4862 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Mechanical ventilation Progress (Critical)	195 per 1,000	157 per 1,000 (138 to 179)	RR 0.80 (0.70 to 0.91)	4006 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
mortality or the incidence of invasive mechanical ventilation (Critical)	409 per 1,000	405 per 1,000 (192 to 856)	RR 0.99 (0.47 to 2.09)	3704 (3 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	499 per 1,000	568 per 1,000 (538 to 603)	RR 1.14 (1.08 to 1.21)	4116 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
ICU admission (Important)	572 per 1,000	469 per 1,000 (252 to 893)	RR 0.82 (0.44 to 1.56)	370 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Serious Adverse Events (Important)	263 per 1,000	250 per 1,000 (197 to 313)	RR 0.95 (0.75 to 1.19)	746 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Time to clinical improvement, days (Important)	The mean time to Clinical improvement (days) was 0	MD 2.69 lower (5.34 lower to 0.04 lower)	-	567 (2 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 신뢰구간이 넓거나 null effect 구간을 포함함

b. 가중치 50% 이상 연구에서 non-blindness에 따른 risk of bias가 존재함

Sarilumab에 대한 근거 문헌은 2편이었다. 사망 발생 환자수(2편), 이상반응(2편), 중환자실 입원(1), 임상적 호전에 걸린 시간(1편)은 중재군 대비 대조군은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR, 0.71, 95%CI: 0.44, 1.14; SAE, RR 1.20, 95%CI: 0.77, 1.87; 중환자실, RR 1.18, 95%CI: 0.51, 2.73; 호전 시간, MD 2.00, 95%CI: -5.12, 1.12). 기계적 환기(1편)과 퇴원(1편)은 중재군이 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하게 개선되었다(기계적 환기, RR 0.38, 95%CI: 0.18, 0.80; 퇴원, RR 1.24, 95%CI: 1.05, 1.46).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): sarilumab

Outcomes(Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with sarilumab			
Mortality (Critical)	310 per 1,000	220 per 1,000 (136 to 353)	RR 0.71 (0.44 to 1.14)	699 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Mechanical ventilation (Critical)	425 per 1,000	161 per 1,000 (76 to 340)	RR 0.38 (0.18 to 0.80)	310 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Discharge (Important)	639 per 1,000	793 per 1,000 (671 to 933)	RR 1.24 (1.05 to 1.46)	450 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
ICU admission (Important)	83 per 1,000	98 per 1,000 (42 to 227)	RR 1.18 (0.51 to 2.73)	257 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious Adverse Events (Important)	64 per 1,000	77 per 1,000 (49 to 119)	RR 1.20 (0.77 to 1.87)	707 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Time to clinical improvement, days (Important)	The mean time to clinical improvement was 0	MD 2 lower (5.12 lower to 1.12 higher)	-	257 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 적은 표본수 혹은 넓은 신뢰구간

CQ6 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 - Tocilizumab, sarilumab

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

산소 치료가 필요하지 않은 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 3편이었다. 권고 등급은, 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 넓어 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 사망과 기계적 환기에서 각각 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

산소 치료가 요구되면서 고유량 산소치료 혹은 인공호흡기 치료를 하지 않은 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다. 권고 등급은, 표본수와 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 넓고 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 12단계 등급을 낮춰 사망과 기계적 환기에서 각각 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

중증(호흡기 혹은 순환기계 보조치료를 받는) 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다. 권고 등급은, 이벤트 발생수가 적고 신뢰구간이 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

입원 환자 대상 tocilizumab 치료의 핵심적 결과지표인 사망과 기계적 환기에 대한 근거문헌은 1편이었다. 권고 등급은, 사망에서 신뢰구간이 넓거나 무효 구간(0.75-1.25)과 겹쳐 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

Sarilumab의 핵심적 결과지표에 대한 근거문헌이 사망 2편, 기계적 환기 1편이며, 두 결과지표에서 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이며, 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Tocilizumab의 투약과 관련하여 대조군 대비 중재군에서 중증 부작용의 유의한 증가가 확인되지 않아 안전성이 확인되었다. 임상적 효과에 대해서는 사망 및 중증 경과로의 진행에 관한 중요한 임상 지표가 일차 지표로 제시된 연구들이 있었다. 하지만, 각 연구마다 대상 환자들의 임상적 중증도가 일관되지 않았다. Salama 등(2021; EMPACTA 연구)의 연구, Salarani 등(2020)의 연구, 그리고 Stone 등(2020; BACC Bay 연구)의 연구는 COVID-19으로 인한 입원 환자 중 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 환자는 제외하였다는 공통점은 있으나 모두 산소 치료가 필요하지 않은 환자를 포함하였으며 비침습적 인공호흡기 치료군 포함 여부는 연구마다 차이를 보였다. 이들 중 스테로이드 및 항바이러스제 병합 치료 빈도가 상대적으로 높았던 EMPACTA 연구를 제외하면, 나머지 2개의 연구 모두 대조군에 비해 중재군에서 사망이나 인공호흡기 치료가 요구되는 상태로 질환 악화의 유의한 감소가 확인되지 못하였다. 심지어, 산소치료가 요구되는 COVID-19 입원 환자를 대상으로 한 Hermine 등(2021)의 연구 역시 인공호흡기 치료가 필요한 중증 환자를 제외한 연구로 tocilizumab의 투약이 사망이나 인공호흡기 치료가 발생하는 빈도를 유의하게 낮추지 못하였다. 중증 환자들을 포함한 Gordon 등(2021; REMAP-CAP 연구)의 연구와 Soin 등(2021; COVINTOC 연구)의 연구는 중재군



에서 대조군 대비 임상적 악화나 사망을 유의하게 줄인 결과를 확인하였으며, 스테로이드나 항바이러스제 병합 투여 빈도가 상대적으로 높았던 Soin 등(2021; COVINTOC 연구)의 연구와 Horby 등(2021; Recovery 연구)의 연구 역시 tocilizumab의 투여가 사망 및 중증 경과로의 진행을 유의하게 줄일 수 있다는 결과를 확인하였다. 하지만, 중증 환자 비율이 상대적으로 낮은 Veiga 등(2021)의 연구와 스테로이드나 항바이러스제 병합 투여 빈도가 상대적으로 낮았던 Rosas 등(2021; COVACTA 연구)의 연구에서는 중재군에 대한 긍정적인 결과를 확인할 수 없었다.

반면, sarilumab의 경우에는 단 2개의 무작위배정임상연구가 보고되어 있었고, 유의한 부작용은 확인되지 않았으나 임상 지표를 보고한 연구들에서 약물 투여군에서 일관된 이득이 관찰되지 않아 추가 연구가 요구된다.

3. 가치와 선호도

대부분의 연구에서 tocilizumab이나 sarilumab에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었으며, 이들 약제로 인해 중증 감염의 발생이 유의하게 증가한다는 근거는 명확하지 않았다. 하지만, 일반적으로 이들 약제로 인한 중증 부작용의 발생 비율은 15-20% 내외로 확인되었다. 최근까지의 연구 결과를 근거로 tocilizumab은 중증 COVID-19 환자에서 스테로이드나 항바이러스제와 병합 투여가 선호된다.

4. 자원(비용 포함)

Sarilumab은 국내에서 사용 승인이 되어있지 않아 임상시험 외의 경로로는 사용이 불가능하다. Tocilizumab은 국내에서 사용 승인이 되어있으나 급여 대상 약제는 아니다. 행정 절차를 거쳐 인정 비급여 품목으로 분류되며 환자가 비용 부담을 해야 하지만 약물의 접근성이 낮지는 않다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인에서는 고유량 산소 치료, 비침습적 혹은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 중증 COVID-19 환자에서 스테로이드 혹은 항바이러스제와 tocilizumab을 병합투여하는 것을 중등도 강도로 권유하고 있다. WHO 가이드라인에서 역시 중증 및 위중증 COVID-19 환자에서 스테로이드와 병합 치료를 권고한다. 미국감염학회 가이드라인은 중증 및 위중증 COVID-19 환자에서 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우 낮은 근거 수준으로 약하게 권유하고 있다. 호주 가이드라인은 산소치료가 필요한 COVID-19 환자 중 전신 염증의 근거가 있는 경우 사용을 권고하였다.

CQ6 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제 - Tocilizumab, sarilumab

참고문헌

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. New England journal of medicine. 2021;384(16):1491-502.
2. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine. 2021;384(1):20-30.
3. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020.
4. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020.
5. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40.
6. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. New England journal of medicine. 2021;384(16):1503-16.
7. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet Respiratory medicine. 2021;9(5):511-21.
8. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ (Clinical research ed). 2021;372:n84.
9. Horby PW, Campbell M, Staplin N, Spata E, Emberson JR, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Medrxiv. 2021.
10. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: a multicenter trial in a small sample size. Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]. 2021;133:110825.
11. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(5):522-32.



CQ7 Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)
Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo
Outcomes
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

7. 코로나19 환자에게 anakinra(인터루킨-1 억제제)투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문의 중재는 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제였으나, 'anakinra(인터루킨-1 억제제)'로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'I, 권고 보류'를 유지함

Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제) 관련 기본 정보

심한 코로나19 환자에서 인터루킨 1(interleukin-1, IL-1)등의 사이토카인 분비가 증가하는 것으로 알려져있다(1). IL-1 억제제(예, Anakinra)는 류마티스 관절염, cryopin-associated periodic syndrome(특히, 신생아기에 발생하는 다기관 염증 증후군)등에 허가를 받은 약이다. 또한, 키메라 항원 수용체 T 세포(chimeric antigen receptor T cell, CAR T-cell)에 의한 심한 사이토카인 분비 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 대식세포활성화 증후군(macrophage activation syndrome, MAS)/이차성 혈구탐식성림프조직구성종증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)의 치료에 시도된 바 있다(2). 코로나19 환자에서 과도한 사이토카인 분비에 의한 심한 염증반응이 있는 중환 경과를 보이는 경우에 anakinra의 사용이 사이토카인 폭풍을 가라앉히고 회복에 도움을 준 보고가 있었다(3-6).



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 1,069건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 30건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 929건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 53편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 2편의 RCT 연구가 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

CORIMUNO-19 Collaborative group (2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 환자를 대상으로 anakinra를 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 59명과 대조군 57명을 대상으로 포함하고 있다(7).

Kyriazopoulou 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 환자를 대상으로 anakinra를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 189명과 대조군 405명을 대상으로 포함하고 있다(8).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

코로나19 환자 대상 anakinra 치료의 근거 문헌은 2편이었다. 사망 발생 환자수(2편), 기계적 환기가 필요한 환자수(2편), 28일째 퇴원 환자수(2편), 중대한 이상반응 발생 환자수(2편), 퇴원기간(1편)는 anakinra 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.67, 95%CI: 0.34, 1.33; 기계적 환기, RR 0.73, 95%CI: 0.43, 1.22; 퇴원, RR 1.05, 95%CI: 0.99, 1.11; 이상반응, RR 0.92, 95%CI: 0.58, 1.49; 퇴원기간 Mean difference -1.00, 95%CI: -2.43, 0.43).

프랑스에서 2020년 4월 8일부터 26일까지 인공호흡기 치료를 받지 않으나 마스크 혹은 비강 캐뉼러최소 3L/min 의 산소가 필요하며, WHO-임상 척도 점수 5점과 혈청 CRP 수치가 25mg/L 이상이나 중환자실 입실이 필요하지 않은 경증중도 코로나 19 환자 116명을(59명의 anakinra 투약군, 57명의 표준 치료군) 대상으로 한 CORIMUNO-ANA-1 연구 결과는 다음과 같다. 4일차 WHO-임상 척도 점수가 5점 이상인 경우 anakinra 투약군에서 36%(21/59), 표준 치료군에서 38%(21/55)였다(median posterior absolute risk difference [ARD] -2.5%, 90% credible interval [CrI] -17.1 to 12.0). 14일째 anakinra 투약군의 47%(28/59), 표준 치료군의 51%(28/57) 에서 인공호흡기 치료가 필요하거나 사망하였으며, 90일 때 anakinra 투약군의 27%(16/59), 표준 치료군의 27%(15/57)에서 사망하였다. 중대한 이상 반응은 anakinra 투약군에서 46%(27/59), 표준 치료군에서 38%(21/57) 로 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

CQ7 Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)

근거 요약 (Evidence summary)

2020년 12월 23일부터 2021년 3월 31일까지 유럽의 37개 의료기관에서 혈청 soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)의 수치가 6ng/ml 이상인 호흡 부전으로 진행될 위험이 있는 594명(anakinra 투약군 : 405명, 표준치료군 : 189명)을 대상으로 시행한 SAVE-MORE 연구에서 85.9%(510/594)에서 dexamethasone 을 함께 투여 받은 것으로 확인되었다. 28일째 WHO-임상 척도 점수로 평가한 임상 상태가 악화될 수 있는 adjusted proportional odds 비는 표준치료군과 비교하여 anakinra 투약군에서 0.36 이었다 (95% CI. 0.26-0.5). 연구 시작 시점부터 28일째 WHO-임상 척도 점수의 중간값은 anakinra 투약군에서 3점, 표준치료군에서 4점이었으며(odds 비=0.4, P<0.0001), 7일째 SOFA score 감소의 중간값은 anakinra 투약군에서 1점, 표준치료군에서 0점이었다 (odds 비= 0.63, P=0.004). 28일 사망률도 anakinra 투약군에서 감소하였으며 (위험 비율, hazard ratio= 0.45, P=0.045), 입원 기간도 단축되었다.

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with anakinra			
Mortality at day 28 (Critical)	107 per 1,000	71 per 1,000 (36 to 142)	RR 0.67 (0.34 to 1.33)	708 (2 RCTs)	⊕○○○ low ^{ab}
Mechanical ventilation (Critical)	123 per 1,000	90 per 1,000 (53 to 150)	RR 0.73 (0.43 to 1.22)	708 (2 RCTs)	⊕○○○ low ^{ab}
Discharged from hospital at day 28 (Important)	832 per 1,000	874 per 1,000 (824 to 923)	RR 1.05 (0.99 to 1.11)	708 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious adverse events (Important)	254 per 1,000	234 per 1,000 (147 to 379)	RR 0.92 (0.58 to 1.49)	708 (2 studies)	⊕⊕○○ Low ^{ab}
Time to hospital discharge, days (Important)	The mean time to hospital discharge, days was 0	MD 1 lower (2.43 lower to 0.43 higher)	-	594 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

a. high or unclear risk of bias in blinding

b. 적은 표본수, 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함



권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19환자에서 anakinra 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈 가림을 하지 않아 비틀림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이므로, 종합 근거수준은 '낮음'로 판정하였다.

2. 이득과 위해

중증 코로나 19 환자에서 anakinra의 사용은 과도한 염증 반응을 줄일 것이 예상되는 약물이나 2차 감염의 위험도는 높지 않아 당뇨 환자에서의 스테로이드 투여로 인한 혈당이상증 등의 합병증이 우려되는 상황에서 대체 약제로 고려해볼 수 있을 것으로 생각된다.

3. 가치와 선호도

코로나 19 환자 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 코로나 19 환자에서 급격한 악화 시 싸이토카인 폭풍에 대한 치료제로서 다양한 면역 조절제가 치료 약제로 시도되고 있는 상황이며, 다른 기전의 IL-6 수용체 억제제, JAK 억제제 등의 치료 성적에 대한 보고가 anakinra보다 많은 상황으로 이에 대한 약제들보다는 선호도가 낮을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

본 약제는 1병에 100mg/ 0.67mL 이며 일반 약가는 76.392원이다. 반면 스테로이드의 약가는 anakinra 에 비하여 약가 부담이 적은 편으로서, anakinra의 사용은 비용적 고려가 필요하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국 국립보건원 가이드라인에서는 anakinra의 투여를 찬성 혹은 반대하는 권고하는 것에 대한 증거가 불충분하다고 언급하고 있으며(2), 호주 가이드라인에서는 임상 시험 수행 하에서만 anakinra를 투여하는 것을 언급하고 있다(9).

CQ7 Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)

참고문헌

1. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, et al. Immunomodulation in COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(6):544-6.
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>. Accessed [2021 December 08].
3. Navarro-Millán IA-O, Sattui SA-O, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CA-O, Crow MA-O. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. (2326-5205 (Electronic)).
4. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. (1097-6825 (Electronic)).
5. Aouba AA-O, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. (1468-2060 (Electronic)).
6. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. (1934-6069 (Electronic)).
7. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
8. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*. 2021;03:03.
9. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Available at <https://appmagicapp.org/#/guideline/5790>. Accessed [2021 November 26].



CQ8 인터페론 (Interferon)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 인터페론(interferon) 투여가 표준치료 혹은 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: interferon
Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계 환기로의 진행
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 중환자실 치료로의 진행, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

8. 코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 투여를 권고하지 않는다(근거수준: 낮음, 권고 등급: D, 시행 반대)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문은 근거불충분으로 임상 시험 범위 내에서 사용으로 권고하였으나(근거수준: 낮음, 권고등급: B), 개정하면서 확인된 근거에 따라 권고문을 개정함

인터페론 (interferon) 관련 기본 정보

interferon은 항바이러스 특성을 보이는 면역 조절 물질로 과거 SARS-CoV-1 및 MERS-CoV 환자에서 치료제로 사용되었으며 바이러스 감염, 암, 다발성 경화증과 같은 다양한 질환에서 치료제로 사용되고 있다. interferon은 세포 실험에서 SARS-CoV-2 증식을 억제하는 것으로 확인되었다. 또한 중증 코로나-19 환자에서는 type I interferon 분비가 감소된 것으로 알려져 있으며 interferon 분비를 중화시키는 자가 항체는 중증 코로나-19 진행과 관련된 위험 요인으로 보고되었다. 현재 사용되고 있는 interferon은 type I interferon으로 C형과 B형 만성 간염 치료제로 사용되는 interferon- α 2a와 interferon- α 2b 및 다발성 경화증의 치료제로 사용되는 interferon- β 가 있다. interferon- λ 는 최근에 알려진 type III interferon으로 interferon- α 나 interferon- β 와 유사한 항바이러스 특성을 보이지만 결합하는 수용체가 달라 약물 이상반응이 적은 것으로 알려져 있으며 아직까지는 임상시험에서만 사용되고 있다.



근거 요약 (Evidence summary)

문본 임상질문은 2020년 10월~12월까지 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색 전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 8,305건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 140건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 7,362건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 123편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 9편의 RCT 연구가 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

중재군은 interferon β -1a, Interferon β -1b, Peg-interferon α -2b, Peg-interferon λ , Peg-interferon λ -1a, Inhaled nebulised interferon- β -1a가 포함되었고 중재군은 표준치료(Standard of Care, SOC) 혹은 위약군이었다.

Davoudi-Monfared 등(2020)의 연구는 코로나19로 진단받은 중증 환자를 대상으로 interferon β -1a 을 표준치료(National protocol medications, HCQ + LPVr)와 함께 2주간 주 3회 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 42명과 대조군 39명을 대상으로 포함하고 있다(1).

Arder 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 환자(산소 치료가 필요하지 않은 입원환자)를 대상으로 대조군(LPVR + SOC)과 함께 interferon β -1a를 주 3회 투여하는 것을 대조군(LPVR + SOC)과 비교한 연구로 중재군 145명과 대조군 145명을 대상으로 포함하고 있다(2).

AlaviDarazam 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중증 환자(CT에서 폐렴이 확인된 환자)를 대상으로 표준치료와 interferon β -1a(주 3회 12,000IU) 혹은 interferon β -1b(주 3회 18,000IU)를 피하주사하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군으로 interferon β -1a 20명, interferon β -1b 20명과 대조군 20명을 대상으로 포함하고 있다(3).

Rahmani 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중증 환자를 대상으로 interferon β -1b를 주3회 2주간 표준치료(National protocol medications, HCQ + LPVR)와 함께 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로, 중재군 33명과 대조군 33명을 대상으로 포함하고 있다(4).

CQ8 인터페론 (Interferon)

근거 요약 (Evidence summary)

Feld 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 경증에서 중등도 외래 환자를 대상으로 표준 치료와 함께 Peg-interferon λ 를 피하주사하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 30명과 대조군 30명을 대상으로 포함하고 있다(5).

Jagannathan 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 경증에서 중등도 외래 환자를 대상으로 Peg-interferon λ -1a를 진단 72시간 내에 180 μ g 주사하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 60명과 대조군 60명을 대상으로 포함하고 있다(6).

Pandit 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 환자를 대상으로 표준치료와 함께 Peg-interferon α -2b(1mcg/kg, single dose)를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 20명과 대조군 20명을 대상으로 포함하고 있다(7).

Monk 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 성인 입원 환자를 대상으로 14일간 inhaled nebulised interferon beta-1a를 투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 50명과 대조군 50명을 대상으로 포함하고 있다(8).

Pan 등(2021, WHO Solidarity Trial Consortium)의 연구는, 코로나19로 진단받은 18세 이상 입원 환자를 대상으로 interferon β -1a를 투여하는 것을 대조군(SOC)과 비교한 연구로 중재군 2,063명과 대조군 2,064명을 대상으로 포함한다(9).

종합된 근거 합성은 경증에서 중등도 환자, 중증에서 심각한 환자의 결과를 구분하여 제시하였다. 경증에서 중등도 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 5편이었다. 사망 발생 환자수(5편), 기계적 환기가 필요한 환자수(1편), 중대한 이상반응 발생 환자수(5편), 입원기간(1편)은 interferon 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 1.77, 95%CI: 0.39, 1.51; 기계적 환기, RR 2.07, 95%CI: 0.53, 8.01; 이상반응, RR 1.01, 95%CI: 0.82, 1.24; 입원기간, Mean difference -1.00, 95%CI: -4.36, 2.36).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): mild to moderate disease for COVID-19

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with interferon			
Mortality (Critical)	29 per 1,000	23 per 1,000 (11 to 44)	RR 0.77 (0.39 to 1.51)	1355 (5 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Mechanical ventilation (Critical)	32 per 1,000	66 per 1,000 (17 to 256)	RR 2.07 (0.53 to 8.01)	185 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Serious adverse events (Important)	303 per 1,000	306 per 1,000 (248 to 376)	RR 1.01 (0.82 to 1.24)	609 (5 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}
Time to hospital discharge, days (Important)	The mean hospital stay (days) – Moderate was 0	MD 1 lower (4.36 lower to 2.36 higher)	–	185 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. unclear risk of bias in blinding

b. 신뢰구간이 null effect 구간(0.75~1.25)과 겹침

c. 적은 이벤트수 혹은 적은 표본수

중증에서 심각한 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 6편이었다. 사망 발생 환자수(5편), 기계적 환기가 필요한 환자수(4편), 중대한 이상반응 발생 환자수(2편), 입원기간(3편)에서 interferon 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.79, 95%CI: 0.50, 1.24; 기계적 환기, RR 0.99, 95%CI: 0.83, 1.17; 이상반응, RR 0.56, 95%CI: 0.25, 1.24; 입원기간, Mean difference -0.74, 95%CI: -1.84, 0.35).

CQ8 인터페론 (Interferon)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): severe to critical disease for COVID-19

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with interferon			
Mortality (Critical)	143 per 1,000	113 per 1,000 (71 to 177)	RR 0.79 (0.50 to 1.24)	3440 (5 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Mechanical ventilation (Critical)	111 per 1,000 (93 to 132)	RR 0.99 (0.83 to 1.17)	4143 (5 studies)	312 (4 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Any serious adverse events (Important)	774 per 1,000	433 per 1,000 (193 to 959)	RR 0.56 (0.25 to 1.24)	126 (2 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Hospital stay (days) (Important)	The mean hospital stay (days) – Severe was 0	MD 0.74 lower (1.84 lower to 0.35 higher)	–	231 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. unclear risk of bias in blinding

b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간, 신뢰구간이 null effect 구간(0.75~1.25)과 겹침

경피용 interferon β -1a의 경우(4편), 중등도 혹은 중증 코로나19 환자 치료에서 사망, 기계적 환기가 필요한 입원, 중대한 이상반응, 입원기간 및 임상 호전에 걸리는 시간의 결과에서 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.99, 95%CI: 0.75, 1.31; 기계적 환기, RR 1.02, 95%CI: 0.86, 1.20; 이상반응, RR 1.01, 95%CI: 0.78, 1.30; 입원기간, Mean difference -0.18, 95%CI: -1.12, 0.75; 임상적 호전 시간, Mean difference -0.37, 95%CI: -3.70, 2.96). Interferon β -1b의 경우(2편), 중증 코로나19 환자 치료에서 사망, 기계적 환기가 필요한 입원 및 중대한 이상반응 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(사망, RR 0.57, 95%CI: 0.28, 1.18; 기계적 환기, RR 1.00, 95%CI: 0.43, 2.33; 이상반응, 0.55, 95%CI: 0.26, 1.20), 입원기간과 임상 호전에 걸리는 시간은 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다(입원기간, Mean difference -1.38, 95%CI: -2.64, -0.12; 임상적 호전 시간, Mean difference -2.00, 95%CI: -3.31, -0.69). Peg-interferon α -2b의 경우(1편), 중등도 코로나19 환자 치료에서 사망 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(각 군에서 사망 0건), 15일째 임상적 호전 환자수는 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다(RR 1.39, 95%CI: 1.01, 1.92). 흡입용 interferon β -1a의 경우(1편),



입원한 코로나19 환자 치료에서 사망, 28일째 회복 및 중대한 이상반응 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.15, 95%CI: 0.01, 2.80; 회복, RR 1.72, 95%CI: 1.09, 2.70; 이상반응, RR 0.52, 95%CI: 0.23, 1.18). Peg-interferon λ 의 경우(2편), 경증에서 중등도 코로나19 환자 치료에서 사망, 입원, 중대한 이상반응, 및 응급실 방문 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각 군에서 사망 0건; 입원, RR 1.00, 95%CI: 0.21, 4.82; 이상반응, RR 1.00, 95%CI: 0.21, 4.82; 응급실 방문 RR 0.77, 95%CI: 0.12, 4.85).

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19 환자에서 interferon 치료에 대한 핵심적 결과지표에 대한 근거수준은, 사망과 기계 환기에서 눈가림을 하지 않아 비틀림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'으로, 종합 근거수준은 '낮음'으로 판정하였다. 이는 중증도를 구분(경증 및 중등도, 중증)한 경우에도 동일한 결과를 보였다.

2. 이득과 위해

interferon의 효과에 대해 보고한 소규모의 개별 RCT와 메타분석에서 사망, 기계 환기가 필요한 중증 경과로의 진행, 입원 기간과 같은 주요 임상 지표를 의미있게 단축시킨 결과는 없었다. 대규모의 RCT 연구인 solidarity trial에서도 interferon은 사망, 기계 환기 여부, 입원 기간에 대한 효과를 보여주지 못하였다. 따라서 지금까지의 근거를 바탕으로 코로나19 환자에게 interferon이 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄이거나 입원 기간을 단축시킬 가능성은 낮다. 약물의 부작용은 만성간염 환자에서 사용되었던 interferon α 에서 주로 알려져 있으며 발열, 근육통, 피로감, 혈구감소증 및 우울감과 같은 신경정신병 문제이다. interferon β 는 interferon α 보다 부작용은 적은 것으로 알려져 있으며 코로나-19 환자의 RCT 연구에서 interferon β 는 표준 치료와 비교시 부작용 빈도의 차이는 없었다.

3. 가치와 선호도

코로나19 유행 초기 치료제에 대한 정보가 부족한 상황에서 interferon은 과거 SARS-CoV-1 및 MERS-CoV 환자에서 치료 경험을 바탕으로 코로나19 환자에게 다른 항바이러스제와 병용 투여시 보충이 인정되었다. 그러나 현재까지 제시된 interferon 연구 결과를 고려할 때 임상 시험의 범위 내에서 사용을 고려할 수 있다.

4. 자원(비용 포함)

국내에서 사용가능한 interferon 제제는 다발성 경화증 환자에게 치료제로 사용되는 interferon β -1a, Interferon β -1b 및 peginterferon β -1a가 있다. 흡입용 interferon β -1a는 바이러스성 하기도감염 환자에게 치료제로 개발되었으나 국내에서 승인되지 않았다

CQ8 인터페론 (Interferon)

권고 고려사항

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국 NIH 가이드라인에서는 interferon은 중증 코로나-19 환자에서 임상시험 외에는 투여하지 않도록 권고하고 있으며 그 외에 WHO, 영국 및 호주 가이드라인에서 interferon는 치료제로서 더 이상 언급되지 않고 있다.

6. 기타 고려사항

코로나-19 환자를 대상으로 interferon에 대한 소수의 임상시험이 국외에서 진행되고 있다.

참고문헌

1. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9).
2. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Diallo A, et al. An open-label randomized, controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- β -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021.
3. Alavi Darazam I, Shokouhi S, Pourhoseingholi MA, Naghibi Irvani SS, Mokhtari M, Shabani M, et al. Role of interferon therapy in severe COVID-19: the COVIFERON randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):8059.
4. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, Khalili H, Hajizadeh N, Jalalabadi NZ, et al. Interferon beta-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2020;88 (no pagination)(106903).
5. Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, Kozak RA, Zahoor MA, Lemieux C, et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):498-510.
6. Jagannathan P, Andrews JR, Bonilla H, Hedlin H, Jacobson KB, Balasubramanian V, et al. Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *Nat Commun*. 2021;12(1):1967.
7. Pandit A, Bhalani N, Bhushan BLS, Koradia P, Gargiya S, Bhomia V, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int J Infect Dis*. 2021;105:516-21.
8. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):196-206.
9. Consortium WHOST, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.



CQ9

Janus Kinase (JAK) 선택적 억제제 (selective Inhibitor)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 JAK inhibitor의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효능이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: Janus Kinase (JAK) selective inhibitor (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib)
Comparators: 표준 치료(Standard of Care, SOC) 혹은 대조군
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간)
 (2) 중요한(important): 기계환기(급성호흡부전)로의 진행, 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: 무작위 배정 임상 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)

권고문

9-1. baricitinib과 tofacitinib은 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)
 9-2. baricitinib과 tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료가 필요한 코로나19 환자들에게 투여가 권고되지 않는다. (근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)
 9-3. 코로나19 환자에게 ruxolitinib 투여는 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

JAK 억제제 (inhibitor) 관련 기본 정보

야누스 인산화효소(Janus kinase, JAK) 억제제는 경구 의약품으로 투여할 수 있는 약 400 Da의 작은 분자량으로, 세포 내부에 도달하기 쉽고 세포 내 신호 분자를 직접 억제한다. 이들 약제는 토파시티닙(tofacitinib), 바리시티닙(baricitinib) 및 룩소리티닙(ruxolitinib)이 있으며, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염, 골수섬유증, 진성 적혈구 증가증 및 스테로이드 불응성 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)치료에 사용된다. 많은 사이토카인 수용체는 인산화효소 활성이 결여되어 있기 때문에 JAK과 같은 티로신 인산화효소(tyrosine kinase)에 의존하여 세포 외 환경에서 핵으로 신호를 전송한다. 즉, 사이토카인이 세포면수용체와 결합하면 수용체 관련 JAK이 활성화되어 인산화된다. 활성화된 JAK은 signal transducers and activators of transcription (STAT)를 활성화시켜 면역세포의 분열, 생존, 활성화와 관련된 유전자의 전사를 유발한다. 이렇게 JAK-STAT 경로는 여러 가지



사이토카인과 성장인자들의 세포 내 신호 전달 체계에 관여한다. JAK은 두 개의 인산화효소 도메인을 가지는데 진정한 인산화효소와 허위의 인산화효소로 구성되어 로마의 신인 야누스로부터 이름이 유래되었다.

JAK tyrosine kinase family에는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 4가지 유형이 있다. 다른 JAK 억제제는 서로 다른 목표 부위에 작용한다. JAK1과 JAK2는 IL-6, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-23과 같은 염증을 유발하는 사이토카인의 신호 전달에 관여한다. 반면, JAK3는 T 세포와 natural killer (NK) cell의 신호 전달에 관여한다. 따라서 JAK1과 JAK2만 선택적으로 억제하면 JAK3의 작용은 억제되지 않으므로 정상적인 면역 체계에 대한 해로운 영향을 줄일 수 있다. Baricitinib과 ruxolitinib은 JAK1/2 선택적 억제제이며, tofacitinib은 JAK1/3 선택적 억제제인 동시에 JAK2 기능적 억제제이다.

Jak 억제제 치료로 가장 흔히 보고되는 부작용은 감염이다. 일반적인 감염의 발생률은 JAK 억제제를 투약 받은 환자들에서 높지만, 종양괴사인자 억제제, 리툽시맙 및 토실리주맙 같은 생물학적 제제를 사용하는 환자들과 중증 감염의 발생률은 유사하다. 이 외에도 대상포진, 혈구감소증, 정맥혈전증 등의 부작용이 있다.

근거 요약 (Evidence summary)



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

문헌검색전략을 통해 중복을 제외하고 총 1,118건의 연구를 찾았고, 문헌선별과정에서 995건을 평가하여 총 64편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 4편의 RCT 연구(baricitinib 2편, ruxolitinib 1편, tofacitinib 1편)가 선택되었다.

Marconi 등(2021)의 연구(COV-BARRIER)는 코로나19를 진단받고 입원 치료가 요구되는 환자 중 침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)이 필요한 환자들을 제외한 환자들(National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale [NIAID-OS] score 4,5,6)을 대상으로 baricitinib을 1일 4 mg 경구 복용(2-mg 알약 두 알)과 대조군(위약)을 총 14일 간 혹은 퇴원 시까지 투약 후 치료 결과를 비교하였다. 중재군 764명과 대조군 761명을 대상으로 포함하였으며, 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(1). Kalil 등(2021)의 연구(ACCT-2)는 코로나19를 진단받고 입원 치료가 필요한 환자(NIAID-OS score 4,5,6,7)들을 대상으로 baricitinib을 1일 4 mg 경구 복용(2-mg 알약 두 알)과 함께 remdesivir의 병용 투약군과 대조군(위약+remdesivir)

CQ9 Janus Kinase (JAK) 선택적 억제제
(selective Inhibitor)

근거 요약
(Evidence
summary)

을 비교한 연구로 중재군 515명과 대조군 518명을 대상으로 포함하고 있다(2). 이들은 앞의 COV-BARRIER 연구와 달리 침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급 치료군을 포함하였다. Guimarães 등(2021)은 진단 후 72시간 내 입원이 요구되는 코로나19 환자들 중 침습성 또는 비침습성 인공호흡기 혹은 체외막산소공급이 필요한 환자들을 제외한 환자들(National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale [NIAID-OS] score 4,5,6)을 대상을 대상으로 tofacitinib 10mg 1일 2회 복용군과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 144명과 대조군 145명을 대상으로 포함하였다. 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(3). Cao 등(2020)의 연구는 중증 코로나19환자(중국 코로나19 진료지침 기준; 호흡수 ≥ 30 회/분, SaO₂ $\leq 93\%$, 혹은 PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg)들 중 인공호흡기 치료가 요구되거나 쇼크 혹은 폐 이외의 장기부전이 확인된 환자들을 제외한 나머지 환자들을 대상으로 ruxolitinib 1일 2회 5mg 복용과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 20명과 대조군 21명을 대상으로 포함하고 있다. 중재군과 대조군 모두 표준치료가 병행되었다(4).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

28일 사망 발생 환자수(4편), 심각한 이상반응(4편), 임상적 호전(3편), 기계적 환기 혹은 ECMO의 새로운 사용(1편)은 대조군 대비 중재군에서 통계적으로 유의하게 긍정적인 치료 효과가 확인되었다(사망, RR, 0.62, 95%CI: 0.50, 0.77; 심각한 이상반응, RR 0.82, 95%CI: 0.67, 0.99; 임상적 호전, RR 1.06, 95%CI: 1.02, 1.10; 기계적 환기 등, RR 0.66, 95%CI: 0.46, 0.93). 비침습적 기계적 환기 또는 고유량 산소 치료의 새로운 사용, 고유량 산소/비침습적 기계적 환기/ECMO/사망으로의 진행, 입원기간, 비침습적 기계적 환기 사용 기간의 경우에는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(비침습적 기계적 환기/고유량 산소, RR 0.83, 95%CI: 0.63, 1.10; 고유량 산소/비침습적 기계적 환기/ECMO/사망, RR 0.91, 95%CI: 0.78, 1.07; 입원, MD 0.52, 95%CI: -1.27, 0.23; 기계적 환기 기간, MD -3.00, 95%CI: -6.87, 0.87).

분석에 포함된 3가지 연구는 침습성 인공 호흡기나 체외막산소공급 치료가 요구되는 환자가 대상자에서 제외되었거나, 나머지 한 가지 연구에서도 침습성 인공 호흡기나 체외막산소공급 치료가 요구되는 환자에서는 JAK 억제제의 긍정적인 치료 효과가 확인되지 않았다. Baricitinib과 tofacitinib은 RCT 연구에서 사망률의 유의한 감소 혹은 임상적 호전과의 연관성이 확인되었으나, 1개의 RCT 연구만 포함된 ruxolitinib의 경우 사망률 감소 혹은 임상적 호전이 확인되지 않았다. 특히, baricitinib에 관한 Marconi 등의 연구는 baricitinib은 스테로이드가 투약되지 않은 환자에서도 투약된 환자화 60일 사망률에서 유의한 차이를 보이지 않아 스테로이드를 투약 받지 못하는 환자에서 사용이 가능할 수 있음을 제시하였다.



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with JAK inhibitors			
All-cause mortality at 28d (Critical)	126 per 1,000	78 per 1,000 (63 to 97)	RR 0.62 (0.50 to 0.77)	2888 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Serious adverse events (Important)	183 per 1,000	150 per 1,000 (123 to 181)	RR 0.82 (0.67 to 0.99)	2865 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Clinical improvement (Important)	749 per 1,000	794 per 1,000 (764 to 824)	RR 1.06 (1.02 to 1.10)	2599 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
New use of mechanical ventilation or ECMO (Critical)	152 per 1,000	100 per 1,000 (70 to 141)	RR 0.66 (0.46 to 0.93)	922 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
New use of noninvasive ventilation or high-flow oxygen (Critical)	236 per 1,000	196 per 1,000 (148 to 259)	RR 0.83 (0.63 to 1.10)	706 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation (including ECMO), or death (Critical)	306 per 1,000	278 per 1,000 (238 to 327)	RR 0.91 (0.78 to 1.07)	1518 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Duration of hospitalization (Important)	The mean duration of hospitalisation was 0	MD 0.52 lower (1.27 lower to 0.23 higher)	-	2490 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d
Duration of invasive mechanical ventilation (Critical)	The mean duration of invasive mechanical ventilation was 0	MD 3 lower (6.87 lower to 0.87 higher)	-	41 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{b,d}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- a. 신뢰구간에 null effect (0.75-1.25) 포함
- b. 적은 표본수, 1개 연구
- c. 1개 연구
- d. 통계적인 유의성이 없으며 신뢰구간이 넓음

CQ9 Janus Kinase (JAK) 선택적 억제제 (selective Inhibitor)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19 환자에서 JAK 억제제 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Baricitinib, tofacitinib, 그리고 ruxolitinib의 효과와 안전성에 대해서는 총 4개의 RCT가 보고되어 있었다. 사망이나 중증 경과로의 진행 등 중요한 임상 지표가 일차 지표인 연구를 보고한 연구들에서 baricitinib 투여가 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료를 받는 환자들에서 일관된 이득이 관찰되었으며, tofacitinib는 1개의 RCT 연구만 확인되었는데, 이 약제는 침습적 인공호흡기 치료 혹은 체외막산소공급이 요구되는 환자를 제외한 입원이 필요한 코로나19 환자에서 28일 사망률이나 급성호흡부전으로의 진행을 유의하게 줄일 수 있다는 결과가 확인하였다. 하지만, ruxolitinib과 관련된 RCT는 1개가 확인되었는데 ruxolitinib의 투약 프로토콜이 명확하지 않고, 이 약제를 통해 사망률을 유의하게 감소시키지 못하였으며 전반적 임상적 호전에도 유의한 도움을 주지 못하였다. 따라서 지금까지의 근거를 바탕으로 판단할 때 코로나19 환자들 중 baricitinib이 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기 치료를 받는 환자들에게 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄이거나 임상적 호전까지의 기간을 단축시킬 가능성이 있고, tofacitinib은 침습적 인공호흡기 치료 혹은 체외막산소공급이 요구되는 환자를 제외한 입원이 필요한 코로나19 환자에서 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄일 가능성이 있다.

3. 가치와 선호도

분석에 포함된 4개의 RCT 연구에서 JAK 억제제가 대조군보다 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도를 유의하게 높인다는 근거는 없었다. 한편, baricitinib을 투약 받은 환자에서 중증 부작용의 발생빈도가 약 15%로 확인되었으며, 통계적으로 유의하지는 않았으나 오히려 baricitinib 투여군에서 그 빈도가 적었다. 특히, 시험군과 대조군 사이에 중증 감염이나 정맥혈전증의 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다. Tofacitinib의 경우 중증 감염 발생이 시험군과 대조군에서 각각 3.5%와 4.2%로 확인되었으나, 약물 중단을 유발한 가장 흔한 부작용은 간기능 이상(4.2% vs 0.7%)이나 림프구 감소(2.8% vs 1.4%)로 시험군에서 그 빈도가 더 높았다. 한 개 RCT 연구가 있는 ruxolitinib의 경우 관련된 중증 이상 반응은 시험군에서는 발생하지 않았다.

4. 자원(비용 포함)

Baricitinib은 이미 다른 질환 환자를 대상으로 국내에서 사용 승인이 되어있고, 코로나19로 입원한 환자에서 스테로이드를 투여할 수 없는 경우 remdesivir와 baricitinib을 병용 투여할 수 있는 보험 급여가 인정되고 있어 비용적 부담도 적은 편이다. Tofacitinib 또한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 국내에서 사용 승인은 되어있으나 코로나19에서 보험 급여는 인정되고



있지 않으며, ruxolitinib은 골수섬유화증 등에 대한 국내 급여기준 적용 약물이나 코로나19에서 보험 급여가 인정되어 있지 않다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO 가이드라인에서는 JAK 억제제에 대한 언급은 확인할 수 없었으나 미국감염학회 진료지침에서는 명시적으로, 염증 지표가 상승된 중증 환자에서 투약이 중등도 근거를 기반으로 조건부로 권고되고 있었다. 특히, 미국감염학회 지침에서는 스테로이드를 투약할 수 없는 중증 코로나19 환자에서 remdesivir와의 병합 투약이 낮은 근거 수준으로 조건부로 권고되고 있었다. NIH 가이드라인에서는 고유량 산소 혹은 비침습적 인공호흡기치료가 필요한 코로나19 입원 환자 초기에 전신 염증이 빠르게 진행되는 경우 baricitinib을 스테로이드 혹은 remdesivir와 함께 병합 치료제로 권고하고 있었다.

참고문헌

1. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2021.
2. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;384(9):795-807.
3. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. New England Journal of Medicine. 2021;385(5):406-15.
4. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;146(1):137-46. e3.

CQ10 SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린 (non-specific intravenous immunoglobulin)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2) 비특이적 면역글로불린(Conventional IVIG)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 코로나19 비특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 non-specific intravenous immunoglobulin)
Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo
Outcomes
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

10. 코로나19 비특이적 면역글로불린은 코로나19 환자에게 일반적으로 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문의 중재는 일반적인 정맥용 면역 글로불린(Conventional intravenous immunoglobulin)이었으나, '비특이적 면역글로불린'으로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'C, 조건부 시행반대'를 유지함

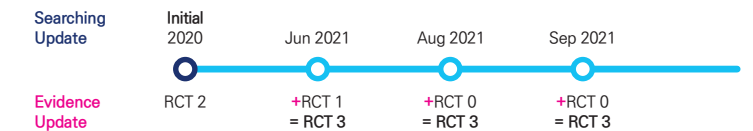
면역글로불린 관련 기본 정보

이론적으로 환자의 혈장에서 추출한 항체를 면역글로불린으로 제조하면 바이러스를 억제하고 염증 반응을 조절할 수 있다. 예를 들어 거대세포 바이러스 감염 예방을 위한 거대세포 바이러스 면역 글로불린은 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있다. 일반적으로 비특이면역글로불린이 면역 조절에 도움이 될 수는 있겠으나 코로나 19 환자에 도움이 될 것인지는 명확하지 않다



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2020년 12월 최초 검색완료(총 8,635건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 217건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 7,079건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 339편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 3편의 RCT 연구가 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

Gharebaghi 등(2020)의 연구는 이란에서 시행된 RCT로 코로나19로 진단받고 초기 치료에 반응하지않는 중증 환자를 대상으로 IVIG를 매일 4 바이알을 3일동안 투여하는 것과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 30명과 대조군 29명을 대상자로 포함하고 있다(1). 중재군과 대조군에는 oxygen and fluid support, lopinavir/ritonavir (200/50 mg), hydroxychloroquine 200 mg의 치료가 병행되었다(1).

Tabarsi 등(2020)의 연구는 이란에서 수행한 RCT 연구로 코로나19로 진단받은 중증의 환자를 대상으로 IVIG 400 mg/Kg 를 3 dose 투여하는 것을 대조군과 비교한 연구로 중재군 52명과 대조군 32명을 대상자로 포함하고 있다(2). 중재군과 대조군에는 oxygen and fluid support, lopinavir/ritonavir (200/50 mg), hydroxychloroquine 200 mg의 치료가 병행되었다(2).

Raman 등(2020)의 연구는 인도에서 수행한 RCT 연구로 코로나19로 진단받은 중증도의 환자를 대상으로 IVIG 400 mg/Kg 를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군과 비교한 연구로 중재군 47명과 대조군 49명을 대상자로 포함하고 있다(3). 중재군과 대조군에는 azithromycin, lopinavir/ritonavir, piperacillin + tazobactam, acetaminophen, pantocid의 치료가 병행되었다(3).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

중증 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 3편이었다. 사망 발생 환자수, 기계적 환기가 필요한 환자수, 기계적 환기 기간, ICU 입원 필요 환자수, 입원기간은 IVIG 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 1.56, 95%CI: 0.69, 3.50; 기계적 환기, RR 1.29, 95%CI: 0.70, 2.38; ICU 필요, RR 0.89, 95%CI: 0.72, 1.10; 입원기간, Mean difference 1.60, 95%CI: 9.77, 6.58). 기계적 환기가 필요한 기간은 IVIG 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았고, ICU 기간은 IVIG 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 길었다(기계적 환기 기간, Mean difference -2.05, 95%CI: -3.37, -0.73; ICU 기간, Mean difference 0.92, 95%CI: 0.12, 1.71).

CQ10 SARS-CoV-2 비특이적 정맥용 면역글로불린 (non-specific intravenous immunoglobulin)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC for individuals with severe disease	Risk with non- specific IVIG + SOC			
Mortality (Critical)	75 per 1,000	117 per 1,000 (52 to 262)	RR 1.56 (0.69 to 3.50)	360 (3 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
The need for mechanical ventilation (Critical)	313 per 1,000	403 per 1,000 (219 to 744)	RR 1.29 (0.70 to 2.38)	84 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Duration of mechanical ventilation (days) (Critical)	The mean duration of mechanical ventilation (days) was 0	MD 2.05 lower (3.37 lower to 0.73 lower)	–	31 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
The need for admission to the ICU (Important)	844 per 1,000	751 per 1,000 (607 to 928)	RR 0.89 (0.72 to 1.10)	84 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization (days) was 0	MD 1.6 lower (9.77 lower to 6.58 higher)	–	236 (3 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Duration of stay in ICU (days) (Important)	The mean duration of stay in ICU (days) was 0	MD 0.92 higher (0.12 higher to 1.71 higher)	–	148 (3 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 맹검이 실시되지 않음

b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간



권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

중증 및 중등도 코로나19 환자에서 비특이적 IVIG 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 눈가림을 하지 않아 비돌림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

비특이적면역글로불린 효과에 대한 소수의 RCT만 보고되었으며 포함된 대상자수가 적고, 투여된 비특이적 면역글로불린의 용량과 기간이 표준화되지 않았다. 비특이적 면역글로불린과 관련된 이미 알려진 부작용은 감기 증상, 피부반응, 부정맥, 저혈압, 수혈과 관련된 급성 폐 손상 등이 있다.

3. 가치와 선호도

한국에서 코로나 19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다.

4. 자원(비용 포함)

코로나 19 환자에서 비특이적면역글로불린의 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 국내에서는 일반적인 사람면역글로불린이 유통되고 있으며 중증 감염증에서 하루 5g, 7일을 보험 인정해 주고 있으며 허가사항 범위를 초과하여 메르스 및 코로나 19 환자에서 패혈증 또는 급성 호흡곤란 증후군일 경우에 요양 급여를 인정하고 있다. 또한 제시된 연구에서 투여된 비특이적면역글로불린의 용량과 기간이 각각 다르고 표준 용량은 정해지지 않았다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인과 에서는 호주 가이드라인에서는 비특이적 면역글로불린은 윤리적 승인을 받은 임상 연구를 제외하고는 사용하지 말 것을 권고하고 있다. 다만 소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), 가와사키병, 독성 쇼크 증후군 등의 합병증이 있는 경우 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다고 하였다.

참고문헌

- Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi S-R, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. BMC infectious diseases. 2020;20(1):1-8.
- Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, Haseli S, Marjani M, Moniri A, et al. Evaluating the effects of intravenous immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: a randomized controlled trial. International immunopharmacology. 2021;90:107205.
- Raman RS, Bhagwan Barge V, Anil Kumar D, Dandu H, Rakesh Kartha R, Bafna V, et al. A Phase II Safety and Efficacy Study on Prognosis of Moderate Pneumonia in Coronavirus Disease 2019 Patients With Regular Intravenous Immunoglobulin Therapy. J Infect Dis. 2021;223(9):1538-43.

CQ11 회복기 혈장치료(Convalescent plasma)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 혈장치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 회복기 혈장치료제(Convalescent plasma)
Comparators: Standard of Care (SOC) or placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

11-1. 중등도 이상의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료를 권고하지 않는다. (근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)
 11-2. 경증의 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료는 근거가 부족하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문은 근거불충분으로 모든 대상자에게 권고를 보류(권고등급 I)했으나, 개정하면서 확인된 근거에 따라 대상자를 구분하여 권고문을 개정함

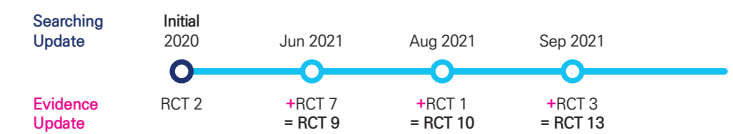
혈장치료제 관련 기본 정보

회복기 혈장은 100년 이상 감염 예방과 치료를 이한 수동 면역 요법으로 사용되어 왔다. 항바이러스 중화 항체가 주요 메커니즘으로 생각되며 항체 의존 세포 독성, 보체 활성화, 식세포작용(phagocytosis)와 같은 면역 반응을 통해 감염성 질환의 치료 옵션 중 하나로 여겨져왔다. 회복기 혈장은 에볼라, 사스, 메르스에서 고무적인 연구 결과를 보였으나 연구 대상이 적고 무작위 연구가 아니라는 한계가 있었다(1-3).



근거 요약 (Evidence summary)

2021년 6월 28일 최초 검색완료 이후 8월 12일, 9월 10일 2번의 검색 업데이트가 있었다. 문헌검색전략을 통해 총 2,998건의 연구를 찾았고, 문헌선별과정에서 중복을 제외한 2,188건을 screening하여 총 144편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 13편의 RCT 연구가 선택되었다. 대상자는 코로나19로 확진되어 입원한 환자들을 대상으로 하고 있는 연구가 5편 (4-8), moderate 이상의 중증도를 가진 대상자를 한 연구가 8편 있었다(9-16). 이중에서 대상자 중증도를 경증으로 명시하고 있는 논문은 1편이었다(5).



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table) 1

중증도가 중등도(moderate) 이상으로 보고된 연구들의 메타분석 결과에서는 사망(28일), 퇴원, 임상적 회복(시간), 기계 호흡 적용, 중환자실 입원, 재원기간, 중대한 이상반응 등을 합성했으나 군간 통계적 차이는 없었다.

CQ11 회복기 혈장치료(Convalescent plasma)

[표1] GRADE 결과요약표-중증도 이상의 코로나19 환자 (moderate to severe)

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or standard care alone for individuals with moderate to severe disease	Risk with Convalescent plasma				
28-day mortality (Critical)	229 per 1,000	227 per 1,000 (213 to 241)	RR 0.99 (0.93 to 1.05)	13625 (9 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Mechanical ventilation(non- invasive or invasive) (Critical)	131 per 1,000	128 per 1,000 (117 to 139)	RR 0.97 (0.89 to 1.06)	12408 (6 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Discharge (Important)	665 per 1,000	665 per 1,000 (645 to 678)	RR 1.00 (0.97 to 1.02)	12635 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Clinical improvement (Important)	639 per 1,000	709 per 1,000 (620 to 811)	RR 1.11 (0.97 to 1.27)	1193 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Time to clinical improvement (Important)	0 per 1,000	NaN per 1,000 (-- to --)	HR 1.04 (0.68 to 1.59)	(2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Admission to ICU (Important)	444 per 1,000	422 per 1,000 (360 to 493)	RR 0.95 (0.81 to 1.11)	816 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
SAE(serious adverse event) (Important)	198 per 1,000	218 per 1,000 (162 to 291)	RR 1.10 (0.82 to 1.47)	816 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{b,c}	
Length of stay (Important)	The mean length of stay was 0	MD 0.13 higher (3.15 lower to 3.42 higher)	–	641 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

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

CI: confidence interval; HR: hazard Ratio; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. High risk of bias in blinding
b. 연구결과와 방향성이 비일관적임
c. low event rate



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table) 2

중증도가 경증(mild)로 보고된 연구는 1편이었고, 28일 사망률, 중요한 이상반응, 중환자실 입원, 기계호흡 적용 등의 결과지표에서 군간 통계적 차이는 없었다.

[표2] GRADE 결과요약표- 경증 코로나19 환자

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or standard care alone for individuals with mild disease	Risk with Convalescent plasma				
28-day mortality (Critical)	50 per 1,000	25 per 1,000 (5 to 133)	RR 0.50 (0.09 to 2.65)	160 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a	
Mechanical ventilation(non- invasive or invasive) (Critical)	200 per 1,000	88 per 1,000 (38 to 202)	RR 0.44 (0.19 to 1.01)	160 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a	
Admission to ICU (Important)	75 per 1,000	25 per 1,000 (5 to 120)	RR 0.33 (0.07 to 1.60)	160 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a	
SAE(serious adverse event) (Important)	75 per 1,000	62 per 1,000 (20 to 197)	RR 0.83 (0.27 to 2.62)	160 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a	

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

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Only 1 study, small sample size, low event rate

CQ11 회복기 혈장치료(Convalescent plasma)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

회복기 혈장 투여 효과에 대해 연구한 RCT는 14편이 있었으며 환자의 중증도, 항체 역가, 혈장 투여 시점이 각기 연구마다 다르다는 제한점이 있었고 결과의 방향도 연구들간 일치하지 않았다. 따라서 환자 중증도가 중등도(moderate)에서 위중 이상인 환자들을 대상으로 한 연구들에서의 종합근거수준은 핵심적 결과지표 중 가장 낮은 수준인 '낮음(Low)'으로 최종 평가하였다. 그리고 경증 환자를 대상으로 한 연구는 1편만으로 표본수 및 사건수가 작고 신뢰구간이 넓어, 비정밀성에서 2단계를 낮추어 최종 근거수준은 '낮음(Low)'로 평가하였다.

2. 이득과 위해

회복기 혈장 투여 효과에 대한 RCT는 14개였으며 회복기 혈장 투여가 코로나19 환자에서 임상적 호전이나 사망률 감소에 이득이 없었다. 혈장 선택의 기준과 투여 시점 등에 대해서도 연구마다 달라 중화 항체의 적절한 타이머가 있는지에 대해서는 불명확하다. 프로그램 일환으로 현재의 유행에서 코로나19에서 회복된 환자에서 얻은 회복기 혈장을 중등도 이상의 감염 환자 75,000여명 이상에서 사용되어왔다(17). 프로그램 결과는 높은 역가의 항체가 있는 회복기 혈장을 투여 받는 경우 역가가 낮은 회복기 혈장을 받은 사람에 비해 사망률이 감소하였고 진단 후 첫 3일 이내의 회복기 혈정을 주었을 때 가장 이득이 좋았다. 20,000명을 대상으로 한 안전성 연구에서 혈장 수혈 완료 후 4시간 이내에 저자들은 수혈과 관련된 심각한 부작용을 1% 미만 (146건)을 보고했으며 0.3% (63명)가 사망했고 13명이 수혈 가능성이 있다고 보았다. 치명적이지는 않으나 심각한 부작용으로 37건의 수혈 관련 순환기계 과부하, 20건의 수혈 관련 급성 폐손상, 26건의 심각한 알레르기 반응이 있었다(18). 수혈 후 7일 이내에 1711명 (8.56%)의 사망자가 보고되었고 심각한 부작용은 1,136건이 보고되었다.

3. 가치와 선호도

국내에서 코로나19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 국내에서는 2명의 급성 호흡 부전 코로나19 폐렴 환자에서 스테로이드와 혈장 치료를 시행하여 예후가 좋았다는 증례 보고가 있다(11).

기존 문헌은 초기에 항체를 중화시키는 높은 역가를 가진 회복기 혈장이 가장 유용한 것으로 되어 있고, FDA에서는 고역가의 회복기 혈장에 제한하여 회복기 혈장 긴급 사용을 승인한 것으로 개정하였다. 하지만 코로나19 환자에서 회복기 혈장의 선택(항체의 역가, 공여 시점)의 표준화, 투여시기 등에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

4. 자원(비용 포함)

어떤 환자의 회복기 혈장을 공여자로 선택하느냐에 따라 중화항체의 효과가 다를 수 있어 공여자 선택의 기준, 수혈 방법에 대한 기준이 필요하다.



5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

IDSA 가이드라인에서는, 코로나19 입원환자에서 회복기 혈장을 권하지 않으며 경증 환자에서는 임상시험의 경우에 한하여 권하였다. ACPG에서는 코로나19 환자에서 회복기 혈장 투여를 강하게 권하지 않는다. NIH에서는 코로나19 치료에서 저역가의 회복기 혈장 치료는 권하지 않는다.

6. 기타 고려사항

2020년 8월 FDA는 입원 환자의 COVID-19 치료를 위한 연구용 회복기 혈장 치료에 대한 비상사용허가(EUA)를 하였고 2021년 2월 초 COVID-19 질병 초기에 입원하거나 면역이 떨어진 코로나19 입원 환자의 치료를 위해 높은 역가의 회복기 혈장 사용을 제한할 것을 개정하였다 (19, 20).

참고문헌

- Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-6.
- Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3340-50.
- Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect*. 2017;74(3):302-9.
- Bennett-Guerrero E, Romeiser JL, Talbot LR, Ahmed T, Mamone LJ, Singh SM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial. *Crit Care Med*. 2021.
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-8.
- Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ open respiratory research*. 2021;8(1):08.
- Devos T, Van Thillo Q, Compennolle V, Najdovski T, Romano M, Dauby N, et al. Early high antibody-titre convalescent plasma for hospitalised COVID-19 patients: DAWn-plasma. *European Respiratory Journal*. 2021;26:26.
- Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cicolatt MM, Machado RRG, Durigon EL, et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2021;08:08.
- Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et

CQ11 회복기 혈장치료(Convalescent plasma)

참고문헌

- al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
10. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. *Intern Emerg Med*. 2021:1-11.
11. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049-59.
12. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021.
13. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):9927.
14. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(5):460-70.
15. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj*. 2020;371:m3939.
16. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;02:02.
17. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv*. 2020:2020.08.12.20169359.
18. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
19. Food and Drug Administration (FDA). Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma.[Accessed 28 August 2020](Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>).
20. Food and Drug Administration (FDA). FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data. (Available at: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data>).



CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 단클론항체치료제의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: 단클론항체치료제 (Monoclonal antibody)
 - 단일제: Regdanvimab, Bamlanivimab
 - 복합제: Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab
Comparators: Standard of Care (SOC) or placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

12-1. 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자에게 단클론 항체 치료제를 투여할 수 있으며, 복합제 (근거 수준: 중등도, 권고 등급: B, 조건부 권고), 혹은 단일제 (regdanvimab) 투여를 고려한다 (근거 수준: 낮음, 권고 등급: B, 조건부 권고).

*임상적 고려사항

1)중증으로 진행될 가능성이 높은 환자군은 본문 <표 1> 참고
 2)단클론 항체치료제는 SARS-CoV 바이러스에 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 한다.

12-2. 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게 단일제 (regdanvimab) 또는 복합제의 항체 치료제는 투여를 권고하지 않는다. 단, (1) 일반적인 산소 치료만을 하는 중증 환자나 (2) SARS-CoV-2 항체 검사 음성인 중증 및 심각한 코로나19 환자에게는 임상 시험 하에서 투여할 수 있다. (근거 수준: 낮음, 권고 등급: C, 조건부 시행 반대).

혈장치료제 관련 기본 정보

[권고문 개정 관련 정보]

[1] 단일제와 복합제를 구분하되 단일제 중 Bamlanivimab 은 약제 내성을 보이는 새로운 변이 바이러스의 지속적인 출현으로 2021년 4월 16일 미국 식품 의약국에서 긴급 투여 승인을 철회한 것을 고려하여 권고 약물에서 제외하였다.



[2] 기존 2개 권고문 중, 2번째, 중증 내지 심각한 코로나19 환자에게서의 항체 치료제 투여는 일반적으로 권고되지 않으나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하거나 코로나19 백신 접종 혹은 감염된 후 일정 시간이 지났음에도 항체 생성이 되지 않은 환자의 경우에 한해 임상 시험 내에서 투여할 수 있도록 항체 검사의 음성 소견의 조건을 추가로 명기하였다.

미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군은 다음과 같으며(1, 2), 본 권고안 1항의 중증으로 진행될 가능성이 높은 경증등도 코로나19 환자군 대상 선정에 이를 참고하였다.

표 1. 미국 식품의약국 긴급 사용 허가 기준에 따른 중증 코로나19로 진행될 고위험군

[1]	체질량 지수가 35 이상인 환자
[2]	만성 신질환/당뇨 환자
[3]	면역 저하 질환을 가지고 있거나 현재 면역 억제제를 복용 중인 환자
[4]	65세 이상의 고령자
[5]	- 심혈관 질환 혹은 - 고혈압 혹은 - 만성호흡기 질환을 가진 환자
[6]	12세에서 17세이면서 - 체질량 지수가 나이/성별 대비 85% 이상인 환자 혹은 - 겸상 적혈구 빈혈증 환자 혹은 - 선천성/후천성 심장병 환자 혹은 - 신경발달 장애가 있는 환자 혹은 - 기관절개술/ 위루형성술을 시행받은 환자 혹은 - 인공호흡기 치료를 받고 있는 환자 혹은 - 약물 복용이 필요한 천식/만성 호흡기 질환을 가진 환자

CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

단일항체치료제 관련 기본 정보

코로나바이러스 중화 항체는 발병 후 10일 후부터 생성되기 시작하며, 주로 숙주 세포로의 진입을 매개하는 바이러스 표면의 트리머 스파이크 당단백질을 목표로 한다. 스파이크 당단백질은 세포 부착 (S1A 부터 S1D 까지 4개의 주 도메인을 형성하는 S1)과 바이러스 및 세포막의 융합(S2)을 매개하는 두 개의 기능적인 하위 단위를 가지고 있다(3). 코로나 19 환자 혈장 내의 중화 항체력은 SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질 및 핵산을 둘러싸고 있는 단백질(nucleocapsid protein)에 대한 항체 반응의 크기와 상관 관계가 있는 것으로 밝혀져 스파이크 당단백질의 수용체 결합 도메인에 대한 단클론 항체를 질병 초기에 투여하는 것이 치료 후보 물질로 부상하였다(4). 이와 관련하여 미국 릴리사의 밤라니비맵(Bamlanivimab, LY-CoV555 and LY3819253), 에테세비맵(Etesevimab, LY-CoV016 and LY3832479), 리제네론사의 카시리비맵(Casirivimab, REGN10933)과 임데미맵(Imdevimab, REGN10987)의 복합 제형인 REGN-COV2, 국내 셀트리온 사의 레그단비맵(Regdanvimab, CT-P59)이 개발되어 임상 시행이 진행되었다.

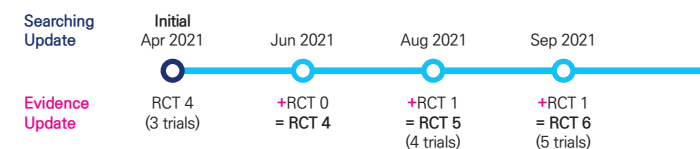
근거 요약 (Evidence summary)

본 임상질문은 2021년 4월 이전 권고문에서 검색된 바 있고, 수정된 문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 728건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 781건이 검색되었다.

이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 463건을 screening하여 총132편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 6편의 RCT 연구 (5편의 trial)가 선택되었다(5-10).

외래 또는 경증 환자를 대상으로 한 BLAZE-1은 2상(7, 8) 및 3상 연구(9)가 발표되었고, 중재군은 Bamlanivimab 단독과 Bamlanivimab+ Etesevimab 병합이 있고, 대조군은 위약이다. BLAZE-2(Cohen 2021)는 전문 요양시설 거주자 및 종사자를 대상으로 하고 Bamlanivimab 단독과 위약을 비교하였다.

셀트리온그룹은 Regdanvimab (CT-P59)를 위약과 비교한 결과를 보고했으며 (10) 대상자는 경증-중증으로 보고했으나, 외래 및 경증 환자로 분류하여 분석하였다. REGEN-COV는 Casirivimab / imdevimab 복합제를 위약과 비교한 임상시험이며 외래 코로나19환자를 대상으로 한다(5). ACTIV-3 임상시험은 Bamlanivimab을 중재군으로 하고 위약과 임상결과를 비교했으며 대상자는 중증도가 moderate 이상인 환자들이다(6).



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

1) 외래 환자 대상: 4편의 trial

모든 원인 사망률이 보고된 문헌은 2편으로 1편(6)은 단일제 bamlanivimab, 다른 1편은 복합제(9)였으며, 또 다른 단일제 regdanvimab 1편(10)에서는 중재군에서는 사망이 발생하지 않았다. 복합제에서 사망률은 중재군에서 유의하게 낮았다 (RR 0.05, 95% CI: 0.00, 0.81).

임상적 회복에 대해서는 단일제 2편(7,10)에서 14일 이내 임상적 회복 건수는 중재군에서 RR 1.22 (95% CI: 1.07, 1.38)로 높았다. 회복에 걸린 시간은 단일제 1편(10)에서 중재군이 평균 3.05일 적었으나 통계적으로 유의하지는 않았으며(MD -3.05, 95% CI: -3.52, 0.22), 복합제 1편(9)에서 중재군이 평균 1일 적었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. (MD -1, 95% CI: -2.12, 0.12)

입원 또는 병원 방문 횟수는 4편에서 보고되었고, 단일제인 경우는 RR 0.39 (95% CI: 0.20, 0.78), 2가지 약을 혼합제의 경우도 RR 0.35 (95% CI: 0.20, 0.62)로 모두 중재군에서 낮게 발생했다.

심각한 부작용에 대해서는 4편에서 보고했고, 단일제 2편 및 복합제 2편 모두 유의한 군간 차이가 없었다.

CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): outpatient with COVID-19

Therapy character	Outcomes	Therapeutics	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
			Risk with placebo	Risk with Outpatient with COVID-19			
Mono Therapy	All-cause mortality (Critical)	regdanvimab	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	325 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^a
	Clinical recovery (Important)	regdanvimab, bamlanivimab	552 per 1,000	673 per 1,000 (590 to 761)	RR 1.22 (1.07 to 1.38)	700 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	Duration clinical recovery to day 14 (Important)	regdanvimab	-	MD 3.05 lower (3.52 lower to 0.22 higher)	-	307 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
	Hospitalization or hospital visit (Important)	regdanvimab, bamlanivimab	71 per 1,000	28 per 1,000 (14 to 55)	RR 0.39 (0.20 to 0.78)	768 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b
	serious adverse event (Important)	regdanvimab, bamlanivimab	165 per 1,000	177 per 1,000 (86 to 362)	RR 1.07 (0.52 to 2.19)	790 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a
Combination Therapy	All-cause mortality (Critical)	Bamlanivimab & etesevimab	19 per 1,000	1 per 1,000 (0 to 16)	RR 0.05 (0.00 to 0.81)	1035 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b
	Duration clinical recovery to day 14 (Important)	Bamlanivimab & etesevimab	-	MD 1 lower (2.12 lower to 0.12 higher)	-	1035 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High
	Hospitalization or hospital visit (Important)	Bamlanivimab & etesevimab, casirivimab & imdevimab	69 per 1,000	24 per 1,000 (14 to 43)	RR 0.35 (0.20 to 0.62)	1310 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	serious adverse event (Important)	Bamlanivimab & etesevimab	70 per 1,000	55 per 1,000 (27 to 111)	RR 0.79 (0.39 to 1.59)	1303 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

a. event 수가 너무 적고, 95% 신뢰구간이 무효구간(RR=1)을 통과하면서 너무 넓은

b. event 수가 너무 적음.



2) 입원환자 대상: 1편의 trial (중재군: Bamlanivimab)

모든 원인 사망률(RR 1.67, 95% CI 0.57, 4.86)으로 군간 차이가 없었다. 퇴원 건수 역시 군간에 통계적 차이가 없었다 (RR 0.97, 95% CI: 0.90, 1.05). 임상적 회복 역시 군간 통계적 차이가 없었다(RR 1.03, 95% CI: 0.89, 1.20).

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): moderate to severe COVID-19

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with Monoclonal antibodies			
All cause mortality (Critical)	33 per 1,000	55 per 1,000 (19 to 161)	RR 1.67 (0.57 to 4.86)	314 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}
Discharge from hospital (Important)	901 per 1,000	874 per 1,000 (811 to 946)	RR 0.97 (0.90 to 1.05)	314 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}
Clinical recovery (Important)	790 per 1,000	816 per 1,000 (674 to 905)	OR 1.18 (0.55 to 2.52)	168 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

a. downgrade for unclear randomization process

b. low event, wide confidence interval

이 연구는 2020년 8월 5일부터 10월 13일까지 31개의 의료기관(미국 23개, 덴마크 7개, 싱가포르 1개)에서 총 326명의 환자가 등록되어 314명의 환자가 최종 참여하였으며, 163명의 환자가 Bamlanivimab 단독 투여군에 151명의 환자가 위약군에 배정되었다(6). 이 중 95%(298/314)의 환자가 랜덤 배정 전 혹은 당일에 remdesivir를 투약하고 있었으며, 이 중 40%에서는 랜덤 배정 시점에 이미 투여 중이었다.

게다가 연구 시작 시점에 49%의 환자에서 glucocorticoid를, 51%의 환자에서 헤파린 계열 약제를 투여 중이었다. 일차 평가 변수는 90일 동안 임상적인 회복의 유지 유무였으며, 연구 시작 5일째 폐기능에 관한 7등급 ordinal scale 값의 변화량으로 중간 평가를 하였다. 본 연구에 참여한 환자들에서 증상 발생의 중간값은 7일이었으며(사본

CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

범위, 5~9일), 5일 때 Bamlanivimab 단독 투여군의 50%(81/161), 위약군의 54%(81/150)에서 7등급 ordinal scale 의 가장 좋은 값인 1 혹은 2의 범주에 속했으며, 위약군에 비해 Bamlanivimab 단독 투여군에서 더 좋은 수치를 보일 odds 비는 0.85였다(95% CI, 0.56~1.29; P=0.45). 최소 28일 간 추적 관찰한 167명의 환자들 중 Bamlanivimab 단독 투여군의 82%(71/87), 위약군의 79%(64/81)에서 임상적인 호전이 유지되는 소견을 보였으며(rate ratio, 1.06; 95% CI, 0.77~1.47), 314명 전체 환자들 중 퇴원한 경우는 Bamlanivimab 단독 투여군의 88%(143/163), 위약군의 90%(136/151)였다 (rate ratio, 0.97; 95% CI 0.78~1.2). 1차 안전성 변수 평가(5일 때 사망, 심각한 이상 반응, 혹은 3 혹은 4단계 임상적인 이상 반응)는 두 군이 유사하였다(19% and 14%, odds ratio, 1.56; 95% CI, 0.78 to 3.10; P = 0.20).

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

외래 경증환자에 대한 근거수준은 핵심적 결과지표인 '모든 원인 사망' 에서 단일제의 경우는 비정밀성에서 낮은 사건발생률과 넓은 신뢰구간으로 '낮음'의 근거수준으로 판정되었고, 복합제의 경우는 낮은 사건발생률에 의해 '중등도'로 평가되었다.

입원한 중등도 코로나19 환자의 경우는 문헌이 1편이면서 비돌림위험과 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성에서 등급이 낮아져 종합 근거수준은 핵심적 결과지표인 모든원인 사망률에 따라 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

이득

경증등도의 외래 환자를 대상으로 한 임상 연구를 통해 코로나 19에 있어 항체치료제는 사망률과 입원 또는 병원 방문의 횟수를 낮추는 이점을 보였으나 입원 환자를 대상으로 한 임상 연구에서는 중증 환자의 사망률을 낮추는 데 있어서는 효과가 없었다. 모든 연구에서 항체 치료제에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다.

위해

Bamlanivimab/etesevimab 에 대한 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 팩트 시트에 따르면, 메스꺼움, 어지럼증, 발진, 프루염, 화농증 등의 부작용이 보고되었으며, BLAZE-1 3상 연구에서 참여자 중 1%가 주입 관련 반응, 발진, 염증 등 과민 반응을 경험했으나 모두 해결되었다고 보고하였다(2).

Casirivimab/imdevimab 에 대한 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 팩트 시트에 따르면, R10933-10987-COV-2067 시험에서 Casirivimab/imdevimab 을 투여받은 533명의 참가자 중 1명은 에피네프린으로 치료를 받아야 하는 아나필락시스 반응을 보였고, 이 중



권고 고려사항

4,000 mg를 투여받았던 4명은 2등급 이상의 주입 관련 반응을 보였으며, 이 중 두 케이스에서 약물 주입이 영구 중단되는 결과를 보고하였다(1).

325명의 경증 및 중등증 COVID-19 환자들을 대상으로 Regdanvimab 또는 위약을 투여한 임상시험에서 이 약 투여군의 27%, 위약 투여군의 31%에게서 이상 사례가 확인되었다. 이 중 이 약과 관련된 것으로 보고된 이상 사례는 약 투여군의 5.6% 에게서 나타났으며, 중대한 이상사례, 사망 및 임상 시험 중지로 이어진 이상 사례는 보고되지 않았다(11).

3. 가치와 선호도

현재까지 코로나19 환자 치료제의 선택은 매우 제한되어 있으며 치료 효과를 증명한 약제 또한 드물다. 2021년 2월 5일 국내 식품의약품안전처(식약처)에서 Regdanvimab (렉키로나 주)의 임상 3상의 결과 제출을 조건으로 60세 이상이거나 기저 질환(당뇨, 고혈압, 심혈관 및 만성 호흡기 질환 등)을 가진 고위험군 경증 환자 및 18세 이상의 중등증 환자를 대상으로 조건부 승인을 받았으며, 2021년 9월 17일 고위험군 경증 및 모든 중등증 환자의 치료제로 정식 품목 허가를 받았다. 하지만 최근 델타, 오미크론 변이를 비롯한 다양한 변이들이 출현하고 있어 코로나 19 유행 초기 바이러스 주를 타겟으로 만든 렉키로나가 현 상황에서 임상적인 유효성이 있을지에 대해 국내 변이주 유행 상황에서의 투약 성적에 관한 실제 데이터 확인이 필요할 것으로 생각된다.

4. 자원(비용 포함)

릴리사와 리제네론 사의 항체 치료제는 2400 달러로 (원화 약 270만원) 알려져 있으며, 렉키로나 주의 국내 공급가는 원가에 가까운 약 60만원대로 알려져 있다. 중증으로 진행될 위험이 있는 환자들에 대한 선호도는 있으나, 상당히 고가로 형성되어 있어, 비용 측면에서 보험급여와 같은 국내 수용가능성 측면은 심도있는 논의가 필요해 보인다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 8월 WHO living guideline 에서는 현재 중증 상태가 아니나 중증으로 이환될 가능성이 높은 환자군 및 현재 중증에서 위중증 상태이나 항체 형성이 되지 않은 환자군에서의 투여를 조건부로 권고하고 있다(12).

미국 국립보건원 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 미국 식품의약국 긴급 사용 승인의 기준에 합당하는 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증등도 코로나19 환자에서 Bamlanivimab 단독 치료는 권고하지 않고 있으며, Bamlanivimab 700mg/etesevimab 1400mg 혹은 Casirivimab 600mg/imdevimab 600mg 복합 제형 및 Sotrovimab 500mg의 투여를 권고하고 있다. 또한 현재 중증으로 입원 중이나 고유량 산소가 아닌 일반적인 산소 치료를 하는 경우 혹은 코로나 19 감염 후 일정 시간이 경과하였음에도 항체가 형성되지 않았거나 형성되지 않을 것으로 예상되는 환자군에서 예외적으로 투여를 고려해볼 수 있다고 언급하고 있다(13).

CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

권고 고려사항

미국 감염학회 가이드라인에서는 입원을 요하지 않으나 중증 질환으로 진행될 위험성이 높은 경증증도의 코로나19 환자에서 Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab 또는 Sotrovimab 투여를 조건부로 권고하고 있으나 입원을 요하는 중증 코로나19 환자에서 Bamlanivimab 단독 치료는 권고하지 않고 있다(14).

영국 가이드라인에서는 항체가 형성되지 않은 입원 환자에서 12세 이상의 청소년 및 성인에서 Casirivimab/imdevimab 복합제 투여가 가능하다고 권고하고 있다(15).

호주 가이드라인에서는 증상 발생 7일 이내에 중증 코로나19로 이환할 위험인자 1개 이상을 가진 환자 및 입원 중인 중등도에서 위중증 환자에서 항체 형성이 되지 않았을 경우 Casirivimab/imdevimab 투여하는 것을 조건부로 권고하고 있다(16).

6. 기타 고려사항

2020년 11월 21일 미국 식품의약국에서는 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 투여제로서 Casirivimab/imdevimab 복합제의 긴급 사용을 승인하였다(17).

2021년 2월 9일 미국 식품의약국에서는 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 투여제로서 Bamlanivimab/etesevimab 복합제의 긴급 사용을 승인하였으며(18), 2021년 4월 16일 미국 식품의약국에서는 Bamlanivimab 에 내성을 보이는 바이러스 변이주의 출현이 지속되자 2020년 11월 9일 승인하였던 Bamlanivimab 단일제의 긴급 사용 승인을 철회하였다(19).

미국 국립보건원 가이드라인에서는 베타, 감마 변이주의 분포가 5% 미만인 지역에 한해 Bamlanivimab/etesevimab 복합제를 투여하는 것을 권고하였고, 이외 지역에서는 Casirivimab 600mg/imdevimab 600mg 복합 제형 및 Sotrovimab 500mg의 투여를 권고하였다(13). 최근 오미크론 변이주가 미국 내 다수의 지역에서 우세 변이종으로 자리잡기 시작하였고, 이에 대해 Sotrovimab 은 어느 정도의 중화능이 유지될 것으로 기대되나 Bamlanivimab/etesevimab, Casirivimab/imdevimab 복합제는 중화능이 떨어질 것으로 예상된다. 따라서 향후 Sotrovimab 만을 권고하도록 변경될 가능성이 있으므로 국내에도 추후 유행하는 우세 변이종에 따라 항체 치료제 권고안의 개정이 필요할 것으로 예상된다(20).

셀트리온 사는 2021년 7월에 열린 제 31차 유럽 임상 미생물 및 감염병 회의(ECCMID) 에서 Regdanvimab (렉키로나) 의 3상 임상 연구 결과 전체 데이터를 발표하였는데, 심각한 코로나 19로 진행될 위험이 높은 환자의 경우 72%, 모든 환자의 경우 70%에서 코로나 19 관련 입원 또는 사망 위험을 줄인 것으로 나타났다. 또한 렉키로나로 치료한 환자는 중증 코로나 19로 진행될 위험이 높은 환자의 경우 임상 회복 시간이 최소 4.7일, 모든 환자군에서 비교하였을 경우 위약군에 비해 4.9일 단축되었다고 보고하였다(21). 2021년 9월 17일 렉키로나 주는 국내 식약처에서 고위험군 성인에서 코로나 19 경증 및 모든 중등증 환자의 치료제로서 정식 품목 허가를 받았다(22). 렉키로나주는 현재 유행하고 있는 감마, 델타, 엡실론, 카파 변이



주를 대상으로 한 생체 외 실험상 결합능과 항바이러스능은 감소하였으나 중화능은 유지하였으며, 감마와 델타 변이주를 대상으로 한 마우스 실험에서 증상 완화와 호흡기계 바이러스의 완해 소견을 보였다(23).

2021년 11월 12일 렉키로나는 유럽연합집행위원회(EC)로부터 현재 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 성인에서의 투여에 대해 정식 품목 허가 승인을 받았으며, Casirivimab/imdevimab 은 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 투여에 대해 정식 품목 허가 승인을 받았다(24).

2021년 5월 26일 미국 식품의약국에서 Sotrovimab 은 성인과 12세 이상 혹은 체중이 40kg 이상인 청소년들 중 산소 치료를 요하지 않으나 중증 코로나 19로 진행될 수 있는 고위험군 환자들에서의 긴급 사용 승인을 하였으며(25), 최근 우세종으로 부상하고 있는 오미크론 변이주에 대한 항체 치료제의 효능을 살펴본 생체 외 실험 상 타 항체 치료제들은 중화능이 감소하는 것으로 확인되었으나 Sotrovimab은 중화능을 유지하는 것으로 보고하였다(26-29).

전 세계적으로 다양하고 새로운 코로나19 변이 바이러스가 지속적으로 발생하고 있는 상황에서 각각의 항체 치료제가 새롭게 출현하는 변이 바이러스에 대해서도 효과가 있을지에 대해서 추가적인 임상 데이터 수집이 필요하다. 또한, 항체치료제는 특성상 코로나19 바이러스(SARS-CoV)에 상당히 특이적인 결합반응으로 작용하므로, 향후 항체 치료제 선택에 있어 국내 변종 바이러스 유행 상황을 고려하여 신중하게 판단해야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab).[Accessed 10 May 2021](Available at: <https://www.fda.gov/media/145611/download>).
2. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. [Accessed 10 May 2021](Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>).
3. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus A, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2020;11(1):2251.
4. Yang Y, Du L. SARS-CoV-2 spike protein: a key target for eliciting persistent neutralizing antibodies. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):95.
5. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):238-51.
6. Group A-TL-CS, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N

CQ12 단클론항체치료제(Monoclonal antibody)

참고문헌

- Engl J Med. 2021;384(10):905-14.
7. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(7):632-44.
8. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):229-37.
9. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(15):1382-92.
10. Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu L-L, Kim Y-S, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Research Square; 2021.
11. Safety MoFaD. Drug information of regdanvimab.[Accessed 10 May 2021]
(Available from : <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=202101124>).
12. WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021.
13. NIH. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. COVID-19 Treatment Guidelines. (Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies>).
14. IDSA. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. (Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>).
15. NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Casirivimab and imdevimab for patients hospitalised due to COVID-19. (Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/casirivimab-and-imdevimab-for-patients-hospitalised-due-to-covid-19/>).
16. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. (Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L6q73j>).
17. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. Release November 21, 2020(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>).
18. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. Release February 09, 2021(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0>).
19. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab. Release April 16, 2021(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab>).



- 19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab).
20. NIH. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies or Remdesivir for the Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients When Omicron Is the Predominant Circulating Variant. (Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anti-sars-cov-2-mabs-and-rdv-and-omicron>).
21. M I. Therapeutic effect of regdanvimab in patients with mild to moderate COVID-19: day 28 results from a multi-centre, randomised, controlled pivotal trial. ESCMID eLearning.332465(4650).
22. 식품의약품안전처. 코로나19 치료제 '렉키로나주' 정식 품목허가. 식품의약품안전처 보도자료('21917). (Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=45778).
23. Ryu D-K, Kang B, Noh H, Woo S-J, Lee M-H, Nuijten PM, et al. The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against Gamma, Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2021;578:91-6.
24. EMA. COVID-19: EMA recommends authorization of two monoclonal antibody medicines. (Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines>).
25. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. Release May 26, 2021(Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>).
26. Cameroni E, Saliba C, Bowen JE, Rosen LE, Culap K, Pinto D, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. bioRxiv. 2021:2021.12.12.472269.
27. Aggarwal A, Stella AO, Walker G, Akerman A, Milogiannakis V, Brilot F, et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. medRxiv. 2021:2021.12.14.21267772.
28. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. bioRxiv. 2021:2021.12.14.472630.
29. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. bioRxiv. 2021:2021.12.07.470392.

CQ13 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 (specific intravenous immunoglobulin)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2) 특이적 정맥용 면역글로불린의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin)
Comparators: Standard of Care (SOC), placebo
Outcomes:
 (1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),
 (2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

13. SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin)은 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다 (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 (specific intravenous immunoglobulin) 관련 기본 정보

항체는 비자기(non-self) 항원에 대한 특이적 면역반응에 의해 생성되는 단백질로서, 감마글로불린에 속하기 때문에 면역글로불린이라고도 불린다. 많은 미생물에 대한 감염에 있어 항체가 생성되면 원인 미생물을 효과적으로 제거할 수 있고, 경우에 따라서는 재감염을 예방하기도 한다. 코로나19 환자에서 SARS-CoV-2에 대한 중화 항체(neutralizing antibody)가 질병 초기부터 생성된다는 사실이 알려져 있다 (1). 감염 환자에게 중화 항체를 투여하면 환자의 면역체계가 스스로 특이적 면역반응을 충분히 일으킬 때까지 질병의 악화를 막을 것이라는 이론적 근거가 있으므로, 다양한 신종 감염병 환자에게 중화 항체 투여가 시도되어 왔다 (2). 신종 감염병에 감염된 뒤 회복한 환자의 혈액에서 채취한 회복기 혈청(convalescent plasma)은 중화 항체를 가장 쉽게 획득할 수 있는 방법이지만, 이렇게 얻어진 혈청 중 신종 감염병에 대한 중화 항체는 일부이며 그 역가가 사람마다 다양하다는 단점이 있다 (3). 많은 수의 사람이나 동물에게서 얻은 회복기 혈청에서 원인 미생물에 특이적인 중화 항체를 분리하여 고농도로 농축한 것을 고면역 글로불린(hyperimmune globulin)이라고 한다. 고면역 글로불린은 일정한 역가의 중화 항체를 상대적으로 적은 양의 수액을 통해 투여할 수 있다는 장점이 있다. 본 임상질문에서는 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 가운데 실험실에



서 만들어진 단클론 항체(monoclonal antibody)를 제외한 고면역 글로불린이 코로나19 환자의 임상 경과를 향상시키는 데에 도움이 되는지 검토하였다.

근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 8,635건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 217건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 7,079건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 339편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 1편의 RCT 연구가 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

Ali 등(2021)의 연구는 파키스탄에서 시행된 1/2상 RCT로서, 중증 및 위중한 성인 코로나19 환자를 대상으로 고면역 글로불린(Arm I, 0.15 g/kg; Arm II, 0.2 g/kg; Arm III, 0.25 g/kg; Arm IV, 0.3 g/kg)과 대조군(미투여)을 비교한 연구로 각 군별 10명씩을 대상으로 포함하고 있다 (4).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

28일 사망률은 4가지 용량의 중재군 대비 대조군은 통계적으로 유의한 차이가 있었다(RR, 0.42; 95%CI: 0.20, 0.87). 7일째 침습적 기계적 환기 필요는 4가지 용량의 중재군 대비 대조군간 유의한 차이가 없었다(RR, 1.34; 95%CI: 0.07, 25.95). 입원 후 퇴원까지 걸린 기간(일)은 4가지 용량의 중재군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(Mean difference, 0.75; 95%CI: -2.37, 0.87). 중증이상반응은 4가지 용량의 중재군과 대조군에서 모두 발생하지 않았다.

CQ13 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린 (specific intravenous immunoglobulin)

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no treatment	Risk with Specific IVIG			
28-day mortality (Critical)	600 per 1,000	252 per 1,000 (120 to 522)	RR 0.42 (0.20 to 0.87)	50 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a
Hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation at 7d (Critical)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 1.34 (0.07 to 25.95)	50 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Serious adverse events (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	not estimable	50 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
From enrollment to hospital discharge (days) (Important)	The mean From enrollment to hospital discharge (days) was 0	MD 0.75 lower (2.37 lower to 0.87 higher)	–	50 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. 적은 표본수 혹은 넓은 신뢰구간

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

핵심적 결과지표에 대한 근거문헌이 1편이며 연구대상자수가 전체 50명으로 적어, 근거수준은 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 ‘낮음’이며, 종합 근거수준도 ‘낮음’로 판정하였다.

2. 이득과 위해

코로나19 환자에게 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린의 효과를 확인하기 위해 시행된 무작위배정 임상 시험은 1건 확인되었는데, 이 연구에서는 면역글로불린 투여군에서 사망률이 유의하게 낮았으나 기계 환기가 필요한 환자의 비율이나 입원 기간에는 유의한 차이가 없었다. 다만 이 연구는 총 50명(대조군 10명)을 대상으로 한 작은 연구였고, 대조군의 28일



사망률(60%)이 유사한 환자군을 대상으로 한 다른 연구들에 비해 현저하게 높아서 그 결과를 일반화하기 어렵다고 판단된다. 이 연구에서 시험군과 대조군 모두 중증 이상반응이 발생하지 않았으나, 시험군은 40명으로 피험자 수가 적고 각 용량군별 피험자는 10명뿐이어서 위해를 평가하기에 충분하지 않다.

3. 가치와 선호도

코로나19 유행 초기와는 달리 현재는 다양한 치료법이 중증 및 위중한 환자의 예후를 향상시키는 것으로 입증되었다. 뿐만 아니라, 고면역 글로불린과 유사한 기전을 갖는 SARS-CoV-2 단클론 항체가 개발되어 임상 시험을 통해 효과와 안전성이 입증된 상태이다. 따라서, 아직 근거가 부족한 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린의 선호도는 낮을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린을 생산하기 위해서는 많은 수의 회복기 환자로부터 혈청을 채혈하여 기증받아야 하고, 혈청에서 특이 중화 항체를 분리 및 농축하여야 한다. 따라서 기증 의사 확인, 기증자 선별, 채혈, 항체 분리 및 농축 등의 다양한 과정이 필요하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국 국립보건원(NIH) 지침(July 17, 2020)에서는 SARS-CoV-2 특이적 면역글로불린에 대해 근거가 불충분하다고 언급하고 있다. 세계보건기구(WHO; Sep 24, 2021), 미국감염학회(IDSA; Version 5.4.1, Oct/18/2021), 미국중환자학회 및 유럽중환자학회(SCCM and ESICM; Jan/29/2021) 등의 지침에는 이 치료법에 대한 언급이 없다.

참고문헌

- Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. Clin Infect Dis. 2020;71(10):2688–94.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2020.
- Cagdas D. Convalescent plasma and hyperimmune globulin therapy in COVID-19. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(4):309–16.
- Ali S, Uddin SM, Shalim E, Sayeed MA, Anjum F, Saleem F, et al. Hyperimmune anti-COVID-19 IVIG (C-IVIG) treatment in severe and critical COVID-19 patients: A phase I/II randomized control trial. EClinicalMedicine. 2021:100926.

CQ14 단백질분해효소 억제제(protease inhibitor) Camostat mesilate, Nafamostat mesilate

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 단백질분해효소 억제제(Camostat mesilate, Nafamostat mesilate)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자
Intervention: Camostat mesilate, Nafamostat mesilate
Comparators: Standard of Care (SOC) or Placebo
Outcomes:
(1) 핵심적(critical): 사망, 기계 환기로의 진행
(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 중환자실 치료로의 진행, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중대한 이상반응
Study design: RCT

권고문

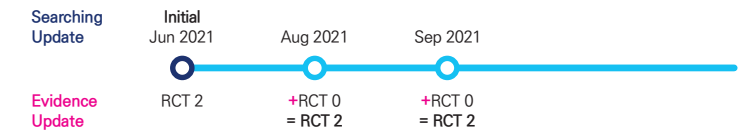
- 14-1. 코로나19 확진된 환자에게 camostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다 (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)**
14-2. 코로나19 확진된 환자에게 nafamostat 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

단백분해효소 억제제 (protease inhibitor) 관련 기본 정보

Camostat mesilate와 nafamostat mesilate는 trypsin, plasmin, plasma kallikrein, thrombin을 억제하여 항응고, 항혈전효과를 보이는 세린 단백질분해효소 억제제(serine protease inhibitor)이다. Camostat는 경구용 약물로 만성췌장염의 증상 완화제로 사용되고 있으며 nafamostat는 주사제로 췌장염 외에도 파종성혈관내응고증이나 혈액투석 환자에서 항응고제로 사용되는 약물이다. SARS-CoV-2는 숙주 세포에 침입하기 위해 ACE2 수용체에 결합하는 과정에서 TMPRSS2 단백질분해효소가 필요하다. Camostat와 nafomostat는 TMPRSS2 억제제로 세포 실험에서 렘데시비르보다 우수한 항바이러스 효과를 보였으며 동물 실험에서도 바이러스 증식 억제 효과가 있었다.

근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 13일 최초 검색완료(총 367건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 7건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 311건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 41편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 2편의 RCT 연구가 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

Gunst 등(2021)의 연구는 덴마크와 스웨덴에서 시행된 2상 RCT로 코로나19로 진단받아 입원한 환자를 대상으로 camostat mesilate 200mg을 5일동안 1일 3회 복용과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 137명과 대조군 68명을 대상으로 포함하고 있다 (1). 다른 한편의 연구는 종근당이 러시아에서 수행한 2상 연구로 코로나19로 진단받아 입원한 환자를 대상으로 nafamostat mesilate 0.2mg/kg/hr을 10일동안 24시간 동안 정맥주사하는 것을 대조군(미치료)을 비교한 연구로 중재군 52명과 대조군 50명을 대상으로 포함하고 있다(2). 중재군과 대조군에는 러시아 코로나19 진료지침에 따라 표준치료가 병행되었다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

30일 사망과 심각한 이상반응 발생 인원수는 Camostat 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.99, 95%CI: 0.31, 3.18; 심각한 이상반응, RR 1.60, 95%CI: 0.80, 3.19). 임상 호전까지 걸리는 시간과 입원기간도 Camostat 투여군과 대조군 간 유의한 차이가 없었다(임상 호전 기간, Mean difference 0.0, 95%CI: -1.49, 1.49; 입원기간, Mean difference 0.5, 95%CI: -1.99, 0.99). 기계적 환기가 필요한 환자수도 Camostat 투여군과 대조군 간 유의한 차이가 없었다(RR 0.81, 95%CI: 0.35, 1.85)

CQ14 단백분해효소 억제제(protease inhibitor)
Camostat mesilate, Nafamostat mesilate

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Camostat

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with Camostat			
Mortality at 30 days (Critical)	59 per 1,000	58 per 1,000 (18 to 187)	RR 0.99 (0.31 to 3.18)	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Need for invasive mechanical ventilation during admission (Critical)	118 per 1,000	95 per 1,000 (41 to 218)	RR 0.81 (0.35 to 1.85)	205 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a
Total serious adverse events (Important)	132 per 1,000	212 per 1,000 (106 to 422)	RR 1.60 (0.80 to 3.19)	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Time to clinical improvement (days) (Important)	The mean time to clinical improvement was 0	MD 0 (1.49 lower to 1.49 higher)	–	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization was 0	MD 0.5 lower (1.99 lower to 0.99 higher)	–	205 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a
Intensive care unit admission (Important)	118 per 1,000	102 per 1,000 (45 to 232)	RR 0.87 (0.38 to 1.97)	205 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ^a

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 표본수가 많지 않고, 신뢰구간이 효과가 없으면서 이득 또는 위해 추정구간을 통과함.

28일 사망과 심각한 이상반응 발생 인원수는 Nafamostat 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (사망, RR 0.24, 95%CI: 0.03, 2.08; 심각한 이상반응, RR 0.25, 95%CI: 0.03, 2.12). 임상 호전까지 걸리는 시간과 입원기간도 Nafamostat 투여군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(임상 호전 기간, Mean difference 0.0, 95%CI: -1.44, 1.44; 입원기간, Mean difference 0.1, 95%CI: -2.41, 2.21). 7일째 기계적 환기가 필요한 환자수도 Nafamostat 투여군과 대조군간 유의한 차이가 없었다(RR 0.64, 95%CI: 0.11, 3.68)



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): Nafamostat

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with Nafamostat			
Mortality (Critical)	80 per 1,000	19 per 1,000 (2 to 166)	RR 0.24 (0.03 to 2.08)	102 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Hospitalization, requiring nasal high-flow oxygen therapyand/or noninvasive mechanical ventilation, day 7 (Critical)	60 per 1,000	38 per 1,000 (7 to 221)	RR 0.64 (0.11 to 3.68)	102 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Serious adverse events at 28 days (Important)	78 per 1,000	20 per 1,000 (2 to 166)	RR 0.25 (0.03 to 2.12)	103 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Time to clinical improvement (days) (Important)	The mean time to clinical improvement (days) was 0	MD 0 (1.44 lower to 1.44 higher)	–	102 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization (days) was 0	MD 0.1 lower (2.41 lower to 2.21 higher)	–	102 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

a. 무작위 배정 방법이 불확실하며 배정순서가 은폐되지 않았고, 연구자와 참여자에 대한 눈가림이 이루어지지 않은 공개임상시험임

b. 표본수가 많지 않고, 신뢰구간이 효과가 없으면서 이득 또는 위해 추정구간을 통과함.

CQ14 단백질분해효소 억제제(protease inhibitor) Camostat mesilate, Nafamostat mesilate

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

Camostat에 대한 근거수준은 모든 결과지표에서 적은 표본수 및 짧은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

Nafamostat에 대한 근거수준은 무작위 배정 방법의 불확실성 및 눈가림을 하지 않아 비뚤림 위험 항목에서 2단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 짧은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서도 1등급을 낮춰 '매우 낮음'이며, 종합 근거수준도 '매우 낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Camostat와 nafamostat의 효과에 대해서 각각 1편의 소규모 2상 RCT 결과가 있으나 모두 사망, 입원 기간의 단축에서는 효과가 없었다. Camostat는 기계 환기가 필요한 중증으로 진행 위험도를 낮추지 못했으나 nafamostat 연구에서는 7일 이후 nafamostat 투여군에서 기계 환기 치료의 위험도가 낮았다. 아직까지는 이 약물들에 대한 코로나19 임상연구가 적은 표본수를 대상으로 시행되었기 때문에 약물의 효과를 평가할 수 없다. 약물 부작용은 camostat와 nafamostat 모두 위약군과 차이를 보이지 않았으며 췌장염 치료나 항응고제로 사용시에 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물로 알려져있다. Nafamostat의 경우 반감기가 짧아 출혈 경향이 있는 혈액투석 환자의 항응고제로 사용되고 있다.

3. 가치와 선호도

코로나19 대유행에 대응하기 위해서는 예방효과가 우수한 백신 접종과 함께 치료제로 항바이러스제 사용이 필수적이다. 현재 국내에서 항바이러스제로 사용중인 렘데시비르는 주사제이며 높은 비용으로 인해 감염 초기에 적극적인 사용이 제한되어 있다. 따라서 바이러스 감염 초기에 낮은 비용으로 효과적이고 안전하게 사용될 수 있는 약물이 필요하다. Camostat와 nafamostat는 장기간 사용되던 약물로 안전성과 비용 측면에서 항바이러스제로 사용 중이거나 개발 중인 약물에 비해 장점이 있다. 그러나 약물의 효과를 평가하기 위한 추가 임상연구가 필요하며 현재 camostat와 nafamostat에 대한 여러 RCT가 국내외에서 진행되고 있다.

4. 자원(비용 포함)

Camostat와 nafamostat는 국내 제약회사가 생산중인 약물로 비교적 낮은 비용으로 췌장염 치료 및 항응고제로 사용되어 왔다. 이를 바탕으로 두 약물에 대한 의뢰자 주도 임상시험이 국내에서 진행되고 있다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

국외 임상진료지침에서 camostat와 nafamostat에 관한 언급은 아직까지 없다.

6. 기타 고려사항



참고문헌

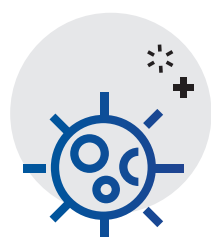
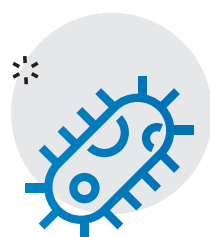
1. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19—a double-blind randomized controlled trial. EClinicalMedicine. 2021;35:100849.
2. Corporation CKDP. An open-label, randomized, multicenter, controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of CKD-314 in hospitalized adult patients diagnosed with COVID-19 pneumonia. 2021.



코로나19 환자 치료를 위한
임상진료지침

Korean Academy of Medical Sciences

- National Evidence based Healthcare Collaborating Agency



호흡/중환자

CQ1,2 치료용량의 항응고제 (Therapeutic Anticoagulant)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 투여가 예방용량 투여에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 일반 병실 혹은 중환자실에 입원한 환자
Intervention: 치료용량 또는 중간용량의 항응고제
Comparators: 예방용량의 항응고제
Outcomes:
 - 핵심적 결과지표: 사망, 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈 등)
 - 중요한 결과지표: 중환자실 치료 진행, 기계환기 실시(또는 유지기간)
 - 중요하지 않은 결과지표: 퇴원, 입원(혹은 입원기간)
Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

권고문

1-1. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다(근거수준: 중등도, 권고등급: B 조건부 권고)
 1-2. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 중간용량의 항응고제 보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다 (근거수준: 중등도, 권고등급: B 조건부 권고)
 2. 중환자실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다(근거수준: 중등도, 권고등급: B 조건부 권고)
 (임상적 고려사항) 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수 있다.

항응고제 관련 기본 정보

대부분 연구에 사용된 항응고제는 비분획헤파린(unfractionated heparin), 저분자량헤파린(low molecular weight heparin), 직접 경구용 항응고제(direct oral anti-coagulant, DOAC) 등이다. 치료용량은 심부정맥혈전이 발생한 환자에서 투여 용량이고, 예방용량은 심부정맥혈전이 없는 환자에서 예방요법으로 사용하는 용량이며, 중간용량은 치료 용량과 예방 용량의 중간이다. 헤파린은 항혈전, 항염증 작용 및 항바이러스 특성이 있다고 알려져 있다(1-3). 코로나19로 입원한 환자는 대혈관 및 미세혈관 혈전증과 염증이 있는 경우가 많으며, 이 경우 예후가 나쁘다(4, 5). 코로나19 감염이 심한 경우 파종성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)와 유사한 검사 소견을 갖는 심각한 전신 염증 및 응고병증이 특징적으로 나타난다(6-7).



근거 요약 (Evidence summary)

전신 염증 및 응고 활성화를 반영하는 D-dimer 및 C-반응성 단백질이 증가할수록 코로나19 환자의 호흡 부전, 혈전증 및 사망 위험을 높인다(8-10). 따라서 염증과 혈전증은 장기부전과 사망의 중요한 원인이다.

헤파린은 항혈전, 항염증 작용 및 항바이러스 특성이 있다고 알려져 있어서(1-3), 코로나19 환자의 정맥 혈전 예방을 위해 일반적으로 사용되는 용량보다 더 높은 용량으로 헤파린을 투여하는 경우 항응고의 효과가 증가할 것이라는 가설이 제기되었다.

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 13일 최초 검색완료(총 11,079건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 11,298건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 9,657건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 290편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 4편의 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trials, RCT)과 5편의 코호트 연구가 선택되었다. ATTACC 등(2021) (11) 및 대부분의 항응고제 연구에서 정의한 중증도는 미국국립보건원이나 세계보건기구의 중증도와는 달리, 입원 환자 중에서 중환자실 입원이 필요하지 않은 경우를 중증도로 분류했고, 중환자실 입원이 필요한 경우를 중증으로 분류하였다. 이러한 분류의 근거는 코로나19 환자에서 장기 부전과 항응고제 효과를 검증하기 위함으로 보인다.

ATTACC 등(2021)과 REMAP-CAP 등(2021)은 동일한 4개의 임상시험을 기반으로 실시된 연구다(11, 12). ATTACC 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원했으나 중환자 치료를 요하지 않은 중등도 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 1,171명과 대조군 1,048명을 대상으로 포함하고 있다(11).

REMAP-CAP 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원하여 중환자 치료가 필요한 중증 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 534명과 대조군 564명을 대상으로 포함하고 있다(12).

INSPIRATION 등(2021)과 Bikdel 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 중간용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 276명과 대조군 286명을 대상으로 포함하고 있다(13, 14).

Lopes 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원한 환자이면서 D-dimer가 증가된 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 310명과 대조군 304명을 대상으로 포함하고 있다(15).

Perepu 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실 입실 또는 DIC 3 이상인 환자를 대상으로 중간용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 87명과 대조군 86명을 대상으로 포함하고 있다(16).

CQ1.2 치료용량의 항응고제
(Therapeutic Anticoagulant)

근거 요약
(Evidence
summary)

Helms 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실 입실 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제 비교한 코호트 연구로 중재군 71명과 대조군 108명을 대상으로 포함하고 있다(17).

Taccone 등(2020)의 연구는 코로나19로 기계환기를 시행한 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 18명과 대조군 22명을 대상으로 포함하고 있다(18).

Carallo 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원하였으며 입원 전 기관삽관을 시행하지 않은 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 21명과 대조군 21명을 대상으로 포함하고 있다(19).

Lavinio 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환실에 입실한 중증 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 274명과 대조군 436명을 대상으로 포함하고 있다(20).

Jonmarker 등(2020)의 연구는 코로나19로 중환자실에 입실한 중증 환자자를 대상으로 치료용량(고용량 또는 중간용량)의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 85명과 대조군 67명을 대상으로 포함하고 있다(21).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

30일 사망은 RCT 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(RR 1.03; 95% CI 0.92~1.15), 코호트 연구에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(RR 0.63; 95% CI 0.42~0.95).

혈전색전 발생은 RCT 연구에서 대조군 대비 중재군에서 낮았고 통계적으로 유의했으며(RR 0.69; 95% CI 0.53~0.89), 코호트 연구에서도 동일하였다(RR 0.58; 95% CI 0.38~0.88). 출혈은 RCT 연구(major bleeding)에서 대조군 대비 중재군에서 발생 위험이 높았고 통계적으로 유의했으나(RR 1.78; 95% CI 1.16~2.74), 코호트 연구(severe bleeding)에서는 대조군 대비 중재군에서 발생위험이 낮았고 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.72; 95% CI 0.39~1.34).

중환자실 치료 실시(organ support)는 RCT 연구에서 대조군 대비 중재군에서 낮았고 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.57; 95% CI 0.10~3.16).

침습적 기계환기 실시는 RCT 연구에서 대조군 대비 중재군에서 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았으며(RR 0.16; 95% CI 0.02~1.35), 코호트 연구에서도 두 군간에 차이가 없었다(RR 1.00; 95% CI 0.98~1.02). 침습적 기계환기 유지일수 RCT 연구에서 대조군과 중재군 간 차이가 없었다(MD -0.3; 95% CI -1.12~0.52).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Thromboprophylaxis	Risk with Therapeutic anticoagulation			
• All-cause mortality at 30 days					
RCT	194 per 1,000	200 per 1,000 (179 to 223)	RR 1.03 (0.92 to 1.15)	4673 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a
Cohort	263 per 1,000	166 per 1,000 (110 to 250)	RR 0.63 (0.42 to 0.95)	331 (2 observational studies)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{b,c}
• Total thrombotic events					
RCT	65 per 1,000	45 per 1,000 (34 to 58)	RR 0.69 (0.53 to 0.89)	4102 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a
Cohort	309 per 1,000	179 per 1,000 (117 to 272)	RR 0.58 (0.38 to 0.88)	331 (2 observational studies)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{b,d}
• Bleeding					
RCT	14 per 1,000	25 per 1,000 (16 to 38)	RR 1.78 (1.16 to 2.74)	4667 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a
Cohort	51 per 1,000	37 per 1,000 (20 to 68)	RR 0.72 (0.39 to 1.34)	992 (3 observational studies)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{b,c}
• Organ support					
RCT	594 per 1,000	339 per 1,000 (59 to 1,000)	RR 0.57 (0.10 to 3.16)	2839 (2 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{e,f}
• Invasive mechanical ventilation					
RCT	20 per 1,000	3 per 1,000 (0 to 27)	RR 0.16 (0.02 to 1.35)	614 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a
Cohort	1,000 per 1,000	1000 per 1,000 (980 to 1,000)	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	179 (1 observational study)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{b,g}
• Duration of invasive mechanical ventilation					
RCT	The mean IMV duration was 0	MD 0.3 lower (1.12 lower to 0.52 higher)	–	606 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^h

Explanations

- 1개 연구의 중재군과 대조군의 항응고제 용량에서 이질성이 있음
- 포함된 모든 연구에서 '대상군 선정'영역에서 비뮌림 위험이 '높음'이었음
- 전체 대상자수가 optimal information size를 충족하지 못함
- 두 군의 event의 합이 300을 넘지 않음
- 결과의 설명되지 않는 이질성. 두 연구는 모두 중등도 환자를 대상으로 항응고제의 치료용량 대비 예방용량을 비교한 RCT연구임. 시점이 21일 30일로 차이가 나는데 이러한 차이로 인해 이질성이 발생했다고 단정짓기 어려워 1수준 낮춤
- OIS는 만족한 것으로 보이나 신뢰구간이 넓음
- 1개 연구만 포함되어 있음.
- 95% CI가 -1.12~0.52로서 상한과 하한이 0.5의 범위를 넘어섬

CQ1.2 치료용량의 항응고제 (Therapeutic Anticoagulant)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

핵심적인 결과지표인 사망, 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈)을 보고한 RCT 연구 중 REMAP-CAP 등(2021)의 중재군과 대조군의 항응고제 용량이 이질적인 것으로 판단하였다(12). 이에 따라 '비일관성' 항목에서 등급을 낮추어 각 '낮음'으로 평가하여 본 임상질문에 대한 종합 근거수준을 '중등도'로 평가하였다.

2. 이득과 위해

코로나19로 일반병실에 입원한 중등도 환자에서 항응고제를 치료용량으로 사용한 군과 예방용량으로 사용한 군에 대한 RCT 연구(11, 15)의 메타분석에서는 사망률에 유의한 차이가 없었다. 혈전 발생은 치료용량의 항응고제 사용군에서 유의하게 낮았으나, 위의 두 연구에서 주요 출혈의 빈도는 치료용량군에서 예방용량군에 비해 유의하게 높았다. 치료용량군(1,490명)에서 예방용량군(1,350명)에 비해 혈전의 빈도는 19명이 적었으나 주요 출혈도 19명이 많았다. 항응고 치료는 출혈을 동반할 수 있어서 임상에서의 이득을 평가할 때 혈전과 출혈의 빈도를 모두 고려하여야 하는데, 현재까지의 연구를 종합하면 혈전 예방 효과가 출혈로 상쇄되었다. 따라서 코로나19로 일반병실에 입원한 중등도 환자에서 치료용량의 항응고 치료의 임상적 이득은 없는 것으로 보인다. 여기에 추가해서 장기부전의 진행과 관련해서도 항응고제 용량별로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 항응고제를 치료 용량으로 사용한 군과 예방 용량으로 사용한 군에 대한 RCT 연구에서는 사망률에 유의한 차이가 없었다. 두 RCT(12, 16)의 메타분석에서 치료용량군(617명)과 예방용량군(645명) 간의 혈전 발생은 치료용량군에서 21명이 적었으나 주요 출혈은 치료용량군에서 7명이 더 많았다. 메타분석에서 혈전과 출혈 모두 두 군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 중환자에서 치료용량의 항응고치료는 이득이 뚜렷하지 않은 것으로 보인다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 중간 용량의 항응고제 효과를 평가한 RCT 연구(13)의 결과는 다음과 같다. 중간용량의 항응고제를 사용한 군(276명)과 예방 용량을 사용한 군(286명) 사이에 사망자는 중간용량군에서 2명이 더 많았고, 주요출혈은 중간용량군에서 3명이 많았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 중환자에서 중간용량의 항응고치료는 이득이 없는 것으로 보인다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 항응고제를 치료용량으로 사용한 군과 예방용량으로 사용한 군에 대한 코호트연구의 메타분석에서 사망률을 37%, 혈전 발생을 52% 정도 유의하게 줄였고, 유의하지는 않았으나 주요출혈의 빈도도 28% 감소하였다. 이 결과를 바탕으로 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수도 있어 보인다.



3. 가치와 선호도

코로나19로 입원한 환자의 혈전예방요법에서 하지에 착용하는 기계적 방법(압박스타킹 또는 간헐적공기압박장치)보다는 항염증효과와 항바이러스효과까지 기대할 수 있는 헤파린이 선호되고 있다. 저용량의 비분획헤파린을 하루 2회 또는 3회 투여하는 것에 대한 혈전 예방 효과의 차이는 없는 것으로 알려져 있다(22). 저분자량헤파린의 경우 하루 한번 투여한다는 이점도 있지만 예방용량의 비분획헤파린과 비교해서 혈전예방효과는 거의 같지만 출혈의 위험성이 낮아서, 예방요법의 경우 저분자량헤파린을 선호한다(23-25).

내과 질환으로 입원한 환자들의 혈전예방 요법에는 직접 경구용 항응고제를 저용량으로 사용해 볼 수 있는데, 예방용량의 저분자량헤파린에 비해서 출혈의 빈도가 높았던 연구도 있었고(26), D-dimer가 높았던 환자에서 예방용량의 저분자량헤파린에 비해서 출혈의 빈도를 높이지 않으면서 혈전 예방효과가 유사했던 연구도 있다(27). 예방용량의 저분자량헤파린에 비해 경구용 Factor Xa 요법이 출혈의 빈도가 높아서 선호되지 않지만, 저분자량헤파린을 사용할 수 없는 경우에는 고려해 볼 수 있겠다.

출혈의 위험성을 고려해서(28) 출혈의 위험성이 낮다고 판단되면 치료용량의 헤파린을 선택할 수도 있어 보여서, 항응고제 용량 결정할 때 출혈 위험성 평가를 하는 것이 도움이 될 수 있겠다.

4. 자원(비용 포함)

비분획헤파린 또는 저분자량헤파린의 가격 차이는 크지 않고 접근성이 좋아서 자원이용에는 큰 어려움이 없을 것으로 판단된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

국제혈전지혈학회(International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH)에서는 중환자실이 아닌 일반병동에 입원한 코로나19 환자에게 표준 용량 비분획헤파린 또는 저분자량헤파린을 사용한 일상적인 혈전 예방의 보편적인 전략으로서 출혈 위험에 대해 주의 깊게 평가한 후에 사용해야 하며 저분자량헤파린을 우선적으로 추천한다. 소수의견으로 중간 용량 저분자량헤파린도 고려할 수 있다(29).

ISTH에서는 중환자실에 입원한 코로나19 환자에게 출혈 위험을 주의 깊게 평가한 후에 예방용량의 비분획헤파린 또는 저분자량헤파린을 권고한다. 혈전발생의 고위험군에서는 중간용량 저분자량헤파린 사용을 고려할 수 있다. 무작위 대조 시험의 결과가 나올 때까지 치료용량의 헤파린을 항응고 예방요법으로 고려해서는 안된다. 또한 약물 요법에 추가해서 기계적 방법(즉, 간헐적 공기 압박 장치)을 사용한 혈전 예방도 고려해야 한다(29).

미국혈액학회의 가이드라인은 혈전이 없는 코로나19 환자에서 치료용량 또는 중간용량의 항응고요법 사용과 관련하여 조건부 권고(conditional recommendation)를 하고 있으나 근거수준은 낮다(30). 중요 RCT 결과가 나오기 전의 권고문으로 향후 개정될 여지가 있다.

미국국립보건원(National Institute of Health)에서는 코로나19 환자의 예방적 항응고요법에서 항응고제 용량에 대한 권고를 하지 않았다(31). 중요 RCT 결과가 나오기 전의 권고문으로 향후 개정될 여지가 있다.

CQ1,2 치료용량의 항응고제 (Therapeutic Anticoagulant)

권고 고려사항

6. 기타 고려사항

코로나19로 일반병실에 입원한 중등도 환자에게 혈중 D-dimer 상승 정도에 따라서 치료용량의 항응고제 사용 효과를 분석했을 때, 효과의 차이가 입증되지 않았던 만큼 D-dimer를 근거로 항응고제 용량을 조절하는 것은 적절치 않을 것으로 보인다(11). 그러나 이 연구가 원래 D-dimer에 따른 효과차이를 검증하기 위한 연구가 아니므로 해석에 주의를 요한다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 치료 용량의 항응고제 사용군은 예방용량의 항응고제 사용군에 비해 중환자실 재원 일수를 하루 줄였으나(15). 코호트 연구에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(17).

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 치료 용량의 항응고제는 기계환기로의 진행이나 퇴원에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(11, 12, 15).

참고문헌

- Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020;183(4):1043-57.e15.
- Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59:102969.
- Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Gandhi NS, et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1700-15.
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801.
- Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *CMAJ*. 2020;192(40):E1156-E61.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.



- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):790-802.
- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789.
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630.
- Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost*. 2021 Apr 17.
- Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263.
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2225-2234.
- Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, Baldacini M, et al. *Ann Intensive Care*. 2021 Jan 25;11(1):14.
- Taccone FS, Gevenois PA, Peluso L, Pletchette Z, Lheureux O, Brasseur A, et al. Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e1087-e1090.
- Carallo C, Pugliese F, Vettorato E, Tripolino C, Delle Donne L, Guarrera G, et al. Higher heparin dosages reduce thromboembolic complications in patients with COVID-19 pneumonia. *J Investig Med*. 2021 Mar 23;jim-2020-001628.
- Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*. 2021;25:155.
- Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O, Litorell J, Everhov AH, et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Nov 23;24(1):653.
- Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated

CQ1,2 치료용량의 항응고제 (Therapeutic Anticoagulant)

참고문헌

- heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest*. 2011;140(2):374-81.
23. Bergmann JF, Neuhaert E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost*. 1996;76(4):529-34.
 24. Forette B, Wolmark Y. [Calcium nadroparin in the prevention of thromboembolic disease in elderly subjects. Study of tolerance]. *Presse Med*. 1995;24(12):567-71.
 25. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614-21.
 26. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Committee MS. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1945-6..
 27. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-44.
 28. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79.
 29. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-65.
 30. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738.
 31. NIH: Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19 2021. Updated 2021 Feb 11 [Internet]. Maryland: National Institutes of Health [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>.



CQ3 조기삽관(Early Intubation)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 조기삽관(early intubation)이 지연삽관(delayed intubation)에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자
Intervention: 조기삽관
Comparators: 지연삽관
Outcomes:
 - 핵심적 결과지표: 사망, 중환자실 재원기간, 기계환기 유지 기간
 - 중요한 결과지표: 입원기간
 - 중요하지 않은 결과지표: ICU free days, ventilator free days
Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

권고문

3. 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자에게 조기삽관 실시는 권고를 보류한다.
 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

조기삽관 관련 기본 정보

영국 NIH, WHO, 호주 가이드라인에서는 기계 호흡 치료와 관련하여 시기에 따른 명확한 제시는 없다. 일부 전문가 권고 및 연구에서 코로나19 중증 환자에서 조기삽관을 제시하였는데, 이는 의료인들의 교차 감염 보호 및 기관삽관 합병증을 줄이고, 자해 폐손상(self-inflicted lung injury)을 예방하는 데에 목적이 있다(1-4). 그러나 조기삽관 자체가 바이러스 에어로졸(viral aerosol)을 발생시키는 위험을 야기하며, 조기삽관의 근거 중 하나인 자해 폐손상이 생리학적 이론에 근거할 뿐 아직 충분한 근거가 정립되지 않은 상태로, 조기삽관이 맞지 않다는 주장도 제기되었다(5-7).

상기의 조기삽관의 이론적 배경뿐만 아니라 조기삽관의 시점에 대한 정의도 명확히 정해져 있지 않아 연구마다 다양하게 제시가 되고 있다(8-18). 이에 코로나19 중증환자에서 적절한 기관삽관 시점에 대해서는 아직 명확히 정해진 바가 없는 상황이다.



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 15일 최초 검색완료(총 1,610건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 1,645건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,457건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 45편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 11편의 코호트 연구가 선택되었다(8-18).

Pandya 등(2021)의 연구는 급성호흡곤란증후군으로 기관삽관을 시행한 코로나19 환자를 대상으로 기관삽관까지의 중위수 기간인 1.27일 전에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 37명과 1.27일 이후에 실시한 지연삽관군 38명을 비교하였다(8).

Matta 등(2020)의 연구는 기관삽관이 필요한 코로나19 환자를 대상으로 입원 시 또는 FiO₂ 0.5이상인 지 2일 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 76명과 2일 이후에 실시한 지연삽관군 35명을 비교하였다(9).

Siempos 등(2020)의 연구는 급성 호흡부전으로 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 조기삽관군 14명과 기관삽관 미실시 또는 지연삽관군 24명을 비교한 연구로서, 대조군은 비재호흡 마스크(non-rebreather mask)를 24시간 이상 사용하거나 시점에 상관없이 기계호흡을 피하기 위해 고유량 비강 케놀라 산소요법(high flow nasal cannula, HFNC)이나 비침습적 양압 환기요법(non-invasive ventilation, NIV)을 사용하였던 경우로 정의하였고, 그 외의 경우는 조기삽관군으로 정의하였다. 이 지침에서는 대조군 중 기관삽관 미실한 경우를 제외하고 18명을 분석하였다(10).

Mellado-Artigas 등(2021)의 연구는 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 첫날 기관삽관을 실시한 조기삽관군 61명과 기관삽관 미실시 또는 2일 이후 삽관한 지연삽관군 61명을 비교한 연구로서, 이 지침에서는 대조군 중 중환자실 입실 2일 이후에 기관삽관을 실시한 23명을 분석하였다(11).

Bavishi 등(2021)의 연구는 기관삽관을 실시한 코로나19 환자를 대상으로 병원 입원 4-24시간 내에 삽관한 조기삽관군 30명과 입원 5-10일 사이에 실시한 지연삽관군 24명을 비교하였다(12).

Lee 등(2020)의 연구는 급성호흡곤란증후군으로 중환자실에 입실한 코로나19 환자를 대상으로 급성호흡곤란증후군 기준 만족 후 24시간 내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 23명과 기관삽관을 실시하지 않거나 지연삽관한 24명을 비교한 연구로서, 이 지침에서는 대조군 중 24시간 이후에 기관삽관을 실시한 16명을 분석하였다(13).

Parish 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원한 환자를 대상으로 48시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 807과 기관삽관 미실시 또는 지연삽관한 6,790명을 비교한 연구로서, 이 지침에서는 대조군 중 48시간 이후에 기관삽관을 실시한 821명을 분석하였다(14).

Hernandez-Romieu 등(2020)의 연구는 중환자실 입실 기간 중 기관삽관을 실시한 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 8시간 전에 기관삽관을 실시한 76명 및 8-24시간에 실시

CQ3 조기삽관(Early Intubation)

근거 요약
(Evidence
summary)

한 57명과 24시간 이후에 실시한 42명을 비교하였다. 이 지침에서는 24시간 전에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 133명과 24이후에 실시한 지연삽관군 42명으로 분석하였다(15). Daniel 등(2021)의 연구는 기계환기치료가 필요한 코로나19 환자를 대상으로 기관삽관을 먼저 실시한 조기삽관군 91명과 기관삽관 미실시 또는 NIV 실시 후 기관삽관을 실시한 131명을 비교한 연구로, 이 지침에서는 대조군 중 NIV 실시 후 기관삽관을 실시한 44명을 분석하였다(16). Vera 등(2021)의 연구는 중등도 또는 중증 급성호흡곤란증후군 코로나19 환자를 대상으로 입원 48시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 88명과 48시간 이후에 실시한 지연삽관군 95명을 비교하였다(17). Zirpe 등(2021)의 연구는 급성호흡곤란증후군으로 기관삽관을 시행한 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 48시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 75명과 48시간 이후에 실시한 지연삽관군 72명을 비교하였다(18).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

병원내 사망은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.95; 95% CI 0.83, 1.09). 그러나 Parish 등(2021)은 지연삽관군 대비 조기삽관군의 병원내 사망의 위험비(hazard ratio, HR)를 1.09 (95% CI 0.94, 1.26; p-value=0.26)로 보고하였고, 대조군을 성향점수 매칭을 통해 선정한 후 산출한 HR은 1.3 (95% CI 1.15, 1.48; p-value<0.0001)으로 보고하여 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 사망위험이 높았다고 보고하였다(14).

중환자실 사망은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 발생위험이 낮고 통계적으로 유의하였다(RR 0.41; 95% CI 0.26, 0.65). 28일 사망의 경우도 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.72; 95% CI 0.38, 1.35). 중환자실 입실기간은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 2.27일 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(95% CI -5.34, 0.8).

기계환기 유지기간은 조기삽관군과 지연삽관군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(MD 0.12day; 95% CI -1.6, .84).

병원 입원기간은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 4.84일 낮았고 통계적으로 유의하였다(95% CI -8.66, -1.02).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Mortality				
In-hospital mortality	600 per 1,000	570 per 1,000 (498 to 654)	RR 0.95 (0.83 to 1.09)	766 (7 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a	Parish 등(2021)은 지연삽관군 대비 조기삽관군의 병원내 사망에 대한 hazard ratio를 1.3으로 보고함(성향점수 매칭: 95% CI 1.15-1.48; p-value<0.0001)
ICU mortality	451 per 1,000	185 per 1,000 (117 to 293)	RR 0.41 (0.26 to 0.65)	215 (2 observational studies)	⊕⊕○○ Low ^a	
28-d mortality	420 per 1,000	303 per 1,000 (160 to 568)	RR 0.72 (0.38 to 1.35)	350 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	
ICU LOS	The mean ICU LOS was 0	MD 2.27 lower (5.34 lower to 0.8 higher)	-	868 (8 observational studies)	⊕○○○ Very low ^d	
ventilator duration	The mean ventilator duration was 0	MD 0.08 higher (1.56 lower to 1.71 higher)	-	751 (7 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	
Hospital LOS	The mean hospital LOS was 0	MD 4.84 lower (8.66 lower to 1.02 lower)	-	423 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	

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

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. 1개 문헌을 제외한 모든 문헌의 '대상군 선정' 영역에서 비뮌위험 '높음'으로 평가됨
- b. 모든 문헌의 '대상군 선정' 영역에서 비뮌위험 '높음'으로 평가됨
- c. event의 수가 300을 넘지 않으며, 95% CI가 1을 포함하며 상한이 1.25를 넘어섬
- d. 1개 문헌을 제외한 모든 문헌의 '대상군 선정' 영역에서 비뮌위험 '높음'으로 평가되었고, 일부 문헌에서 '대상군비교가능성', '교란변수'영역에서 '높음'으로 평가되었음

CQ3 조기삽관(Early Intubation)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 대부분의 연구에서 ROBANS 2.0 질평가 영역인 '대상군선정'에서 비돌림 위험이 '높음'으로 평가되었고, 일부 연구에서 '비교가능성'과 '교란변수' 영역에서 비돌림 위험이 '높음'으로 평가되어 GRADE의 비돌림위험 영역에서 1등급을 낮추었다. 핵심 결과지표인 중환자실 사망률과 28일 사망률의 경우 사건발생수 및 95% 신뢰구간과 관련하여 비정밀성에서 1등급을 낮추었다. 이를 바탕으로 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

기관삽관이 필요한 코로나19 환자에서 삽관 시기에 대한 무작위배정임상시험(Randomized Controlled Trials, RCT)은 없었으며 코호트연구에서 조기삽관에서 중환자실 사망이 통계적으로 유의하게 감소하였고 병원내 사망과 28일 사망도 낮추었으나 통계적 유의성은 없었다. 병원 입원기간은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 4.84일 낮아지는 결과를 보였다. 그러나 분석에 포함된 연구들의 질 평가 상 대상군 선정에서 비돌림 위험이 높고, 일부 연구에서 '비교가능성'과 '교란변수' 영역에서 비돌림 위험이 높으며 핵심 지표인 중환자실 사망률과 28일 사망률의 경우 대상자 수 관련 하여 연구의 신뢰도가 떨어지는 문제가 있다. 본 문헌의 근거 요약에 제시된 것처럼 각 연구의 대상자의 숫자가 충분하지 않고, 대조군의 경우 기관삽관의 시간으로만 나눈 문헌 및 HFNC나 NIV의 적용 유무 및 시기를 정의에 넣은 경우 등 일정하지 않은 대조군을 보인다.

따라서 대규모 인원으로 높은 수준의 연구 설계로 된 임상연구가 이루어지기 전까지는 코로나19 환자에게 조기삽관의 이득에 대한 평가는 보류한다.

3. 가치와 선호도

중증 코로나19 환자들의 경우는 연명 의료 관련하여 명확한 거부 의사를 밝히지 않는 이상 의학적으로 필요시 기계호흡을 시행할 수밖에 없으며, 이의 시기에 대한 판단은 환자의 선호도 보다는 의학적으로 판단이 된다.

4. 자원(비용 포함)

조기삽관이나 지연삽관에 대한 비용-효과 분석은 없으나 기계 호흡은 생명유지에 필수 치료로 환자의 명확한 연명치료 거부 의사가 있지 않는 이상 비용적 고려가 우선이 되지 않으며 자원 이용에 제약이 되지 않을 것으로 예상된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

영국 NIH, WHO, 호주 가이드라인에서는 기계 호흡의 시작 시기에 관하여는 명확한 언급이 없다.



참고문헌

1. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. Anaesth Blackwell Publ. 2020;75:785-99.
2. Brown CA, Mosier JM, Carlson JN, Gibbs MA. Pragmatic recommendations for intubating critically ill patients with suspected COVID-19. J Am Coll Emerg Phys Open. 2020;1:80-4.
3. Brewster DJ, Chrimes N, Do TBT, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. Med J Aust. 2020;212:472-81.
4. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA J Am Med Assoc. 2020;2020:2329-30.
5. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS ONE. (2012) 7:e35797.
6. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. Am J Respir Crit Care Med. 2020;2020:1319-20.
7. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. In: Annals of Intensive Care, Springer; 2020. p.78.
8. Pandya A, Kaur NA, Sacher D, O'Corragain O, Salerno D, Desai P, et al. Ventilatory Mechanics in Early vs Late Intubation in a Cohort of Coronavirus Disease 2019 Patients With ARDS: A Single Center's Experience. Chest. 2021 Feb;159(2):653-656.
9. Matta A, Chaudhary S, Bryan Lo K, DeJoy R 3rd, Gul F, Torres R, et al. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. Crit Care Explor. 2020 Oct 23;2(10):e0262.
10. Siempos II, Xourgia E, Ntaidou TK, Zervakis D, Magira EE, Kotanidou A, et al. Effect of Early vs. Delayed or No Intubation on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: An Observational Study. Front Med (Lausanne). 2020 Dec 23;7:614152.
11. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernandez-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. Crit Care. 2021 Feb 11;25(1):58.
12. Bavishi AA, Mylvaganam RJ, Agarwal R, Avery RJ, Cuttica MJ. Timing of Intubation in Coronavirus Disease 2019: A Study of Ventilator Mechanics, Imaging, Findings, and Outcomes. Crit Care Explor. 2021 May 12;3(5):e0415.
13. Lee YH, Choi KJ, Choi SH, Lee SY, Kim KC, Kim EJ, et al. Clinical Significance of Timing of Intubation in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multi-Center Retrospective Study. J Clin Med. 2020 Sep 2;9(9):2847.
14. Parish AJ, West JR, Caputo ND, Janus TM, Yuan D, Zhang J, et al. Early Intubation and Increased Coronavirus Disease 2019 Mortality: A Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study. Crit Care Explor. 2021 Jun 15;3(6):e0452.



CQ3 조기삽관(Early Intubation)

참고문헌

15. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, et al. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e1045–e1053.

16. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, et al. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med*. 2021 May;43:103–108.

17. Vera M, Kattan E, Born P, Rivas E, Amthauer M, Nesvadba A, et al. Intubation timing as determinant of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by SARS-CoV-2 infection. *J Crit Care*. 2021 Oct;65:164–169.

18. Zirpe KG, Tiwari AM, Gurav SK, Deshmukh AM, Suryawanshi PB, Wankhede PP, et al. Timing of Invasive Mechanical Ventilation and Mortality among Patients with Severe COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2021 May;25(5):493–498.



CQ4

체외순환막형산화요법 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

문장형 임상질문

코로나19 환자에서 체외순환막형산화요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 적용이 기계환기에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자
Intervention: 체외순환막형산화요법
Comparators: 기계환기
Outcomes:
- 핵심적 결과지표: 사망, 퇴원, 중대이상반응(급성 신손상)
- 중요한 결과지표: 기계환기 유지 기간, 중환자실 치료 기간, 입원 기간
- 중요하지 않은 결과지표: 임상적 호전
Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

권고문

4-1. 코로나19에 의한 중증 급성호흡곤란증후군 환자에서 적절한 기계 환기 치료에도 저산소 증의 개선이 어려운 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: A, 강한 권고)
4-2. 코로나19 환자에서 흡입산소분율(FiO2)에 대한 동맥혈산소분압(PaO2)의 비율(P/F ratio)이 3시간 이상 50 mmHg 이하인 경우이거나 또는 6시간 이상 80 mmHg 이하인 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의 권고)
4-3. ECMO 운영이 불가능한 병원에서는 환자의 상태가 악화되기 전에 ECMO 치료가 가능한 병원으로 신속한 전원을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의 권고)
4-4. 코로나19 환자에서 70세 이상의 고령, 비만, 동반 질환(급성신손상 또는 암 등), ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료 등은 ECMO 치료 후 사망 위험 인자이므로 ECMO 적용에 따른 이득과 위험을 신중하게 고려하여 결정할 것을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의 권고)

ECMO 관련 기본 정보

ECMO는 기존 표준 치료에 반응이 없으며 다른 치료 대안이 없는 중증 심부전 또는 중증 급성호흡부전 환자에서 인공 산화기와 혈액 펌프로 구성된 체외순환장치를 통해 심폐 기능을 보조하는 치료 방법이다. 최근 ELSO에서 발표한 다기관 국제 보고서에서는 적용 건수가 여전히 매년 증가 추세이며, 성인 심부전 환자와 성인 호흡부전 환자에서 시행된 ECMO 치료 결과로 각각 44% 와 59%의 생존 퇴원 가능성을 보고하였다(1). 하지만 ECMO는 침습적 치료이고 생명을 위협하는 심각한 합병증이 적지 않은 비율에서 발생하므로, ECMO 치료 선택 여부는 신중하게 결정되어야 한다.



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 9일 최초 검색완료(총 2,782건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 2,938건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색 결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 2,281건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 323편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 7편의 코호트연구가 선택되었다.

Alnababteh 등(2021)의 연구는 중증 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 13명과 기계환기군 46명을 대상으로 포함하고 있다(2).

Yang 등(2020)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 21명과 기계환기군 38명을 대상으로 포함하고 있다(3).

Cain 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 18명과 기계환기군 21명을 대상으로 포함하고 있다(4).

Fang 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 성향점수매칭을 통해 선정한 ECMO군 70명과 기계환기군 70명을 대상으로 포함하고 있다(5).

Nguyen 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 1,113명과 기계환기군 16,343명을 대상으로 포함하고 있다(6).

Shaefi 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 130명과 기계환기군 3,565명을 대상으로 포함하고 있다(7).

Mustafa 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 성향점수매칭을 통해 선정한 ECMO군 80명과 기계환기군 80명을 대상으로 포함하고 있다(8).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

병원내 사망은 ECMO군이 기계환기군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았으며(RR 0.84; 95% CI 0.57-1.25), 120일에서 150일까지 추적관찰한 사망도 ECMO 군에 비해 기계환기군에서 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.57; 95% CI 0.18-1.79).

병원 퇴원은 ECMO군이 기계환기군에 비해 퇴원할 확률이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 1.81; 95% CI 0.79-4.12).

기계환기 유지기간은 ECMO군이 기계환기군에 비해 11일 더 길었으며 통계적으로 유의하였다(MD 11.42days; 95% CI 3.47-19.37).

CQ4

체외순환막형산화요법

(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

근거 요약

(Evidence summary)

중환자실 입실기간은 ECMO군이 기계환기군에 비해 13일 더 길었으며 통계적으로 유의하였 다(MD 13.37 days; 95% CI 7.67–19.07).

병원 입원기간은 ECMO군이 기계환기군에 비해 17일 더 길었으며 통계적으로 유의하였다 (MD 17.11 days; 95% CI 8.49–25.73).

급성신손상은 ECMO군이 기계환기군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았 다(RR 0.51; 95% CI 0.19–1.35).

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no ECMO	Risk with ECMO			
In-hospital mortality	386 per 1,000	324 per 1,000 (220 to 482)	RR 0.84 (0.57 to 1.25)	18851 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
120–150days f/u mortality	767 per 1,000	437 per 1,000 (138 to 1,000)	RR 0.57 (0.18 to 1.79)	300 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}
Hospital discharge	207 per 1,000	374 per 1,000 (163 to 851)	RR 1.81 (0.79 to 4.12)	300 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,e,f}
MV duration	The mean MV duration was 0	MD 11.42 higher (3.47 higher to 19.37 higher)	–	225 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,g,h}
ICU LOS	The mean ICU LOS was 0	MD 13.37 higher (7.67 higher to 19.07 higher)	–	236 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,h}
Hospital LOS	The mean hospital LOS was 0	MD 17.11 higher (8.49 higher to 25.73 higher)	–	17795 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a
AKI	475 per 1,000	242 per 1,000 (90 to 641)	RR 0.51 (0.19 to 1.35)	258 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,i,j}

Explanations

- a. 포함된 모든 연구에서 대상자의 비교가능성의 비뮴림 위험이 '높음'이었음

b. I2 통계량이 86%로 크며, 포함된 연구 중 일부 연구의 점추정값 변화가 크고 신뢰구간이 겹치지 않음

c. I2 통계량이 96%로 크며, 연구간 점 추정값 변화가 크고 신뢰구간이 겹치지 않음

d. 95% 신뢰구간이 1을 포함하고 상한과 하한 값이 0.75, 1.25를 넘어섬

e. 95% 신뢰구간이 겹치는 폭이 작으며, I2 통계량이 72%로 큼

f. 95% 신뢰구간이 1을 포함하고 상한이 1.25를 넘어섬

g. I2 통계량이 80%로 크며, 연구간 95% 신뢰구간이 겹치는 정도가 작음

h. 두군의 대상자수가 400을 넘지 않으며, 95% 신뢰구간이 넓음

i. 95% 신뢰구간이 겹치는 폭이 작으며, I2 통계량이 74%로 큼

j. 두군의 event 수가 300을 넘지 않으며, 신뢰구간이 1을 포함하고 상한과 하한이 각 0.75와 1.25를 넘어섬



권고

고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 모든 연구에서 ROBANS 2.0 질평가 영역인 ‘비교가능성’과 ‘대상군선정’에서 비뮴림 위험이 ‘높음’으로 평가되어 GRADE의 비뮴림위험 영역에서 2등급을 낮추었다. 특히 핵심적 결과지표인 사망, 퇴원, 중대이상반응으로서 급성신손상 발생의 경우 I2의 통계값 및 점 추정 값의 변화가 크고 신뢰구간이 겹치는 정도가 작거나 없어 비일관성에서 1등급을 낮추었고, 대 상자수나 event 수 및 신뢰구간과 관련하여 비정밀성에서 1등급을 낮추었다. 이를 바탕으로 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 ‘매우 낮음(very low)’으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

일반적으로 ECMO 치료는 다른 치료 대안이 없는 응급 상황에서 선택되는 구제 치료 (salvage therapy)이기 때문에, 무작위배정임상시험(randomized controlled trial, RCT)을 계획하기 어렵다는 특징을 가지고 있다. 중증 코로나19 환자에서 ECMO 치료의 효과에 대한 RCT 연구는 없으며 현재까지 간행된 주요 연구들은 대부분 비교연구가 아닌 단일군연구이기 때문에, 주로 ECMO 단일군 관찰 연구들에 대한 분석 결과를 토대로 이득과 위해에 대한 평가 는 한계를 인정할 수밖에 없다.

Ramanathan 등(2021)은 2019년 12월부터 2021년 1월까지 ECMO를 시행한 코로나19 ARDS 환자에서 시행된 ECMO 치료 결과를 보고한 23개 연구를 meta 회귀 분석을 시행한 결과, 고령 및 비만 환자에서 ECMO 치료 후 사망 가능성이 높다고 보고하였다(9).

최근 발표된 두 편의 후향적 다기관 연구 결과에서 고령, 급성신손상 또는 암 등의 동반 질환, ECMO 시작 전 심정지, ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료, ECMO 센터의 경험을 ECMO 치료 후 사망 위험 인자로 보고하였다(10, 11).

이번 임상진료지침 개발을 위한 메타 분석에서는 ECMO 군에서 사망과 신 손상 가능성이 감소하였고, 생존 퇴원이 증가하였고, 이 결과를 토대로 ECMO 치료의 잠재적인 이득을 확인하 였다. 하지만 중대한 이상 반응(예를 들어 뇌 손상, 감염, 혈전과 출혈 등)에 대해서는 분석에 필요한 충분한 내용을 확인할 수 없었기 때문에, 아직은 안전성 평가는 유보할 수밖에 없다.

3. 가치와 선호도

국내에서 2015년 MERS 감염 유행 시기의 ECMO 치료 경험과 다양한 원인의 심폐 부 전 환자에서 시행된 ECMO 치료 경험은 임상 현장에서 충분히 공유되었으며, 현재 범유행 (pandemic) 상황에서 ECMO 치료에 대한 가치는 중증 환자 치료에 필수적인 방법으로 사회 적인 공감대를 이루고 있다. 하지만 코로나19 환자를 포함하여 중증 심폐 부전 환자들의 치료 과정에서 ECMO 치료 선택에 대한 선호도를 확인하는 연구는 현실적으로 시행이 어렵다고 생 각한다.

4. 자원(비용 포함)

ECMO는 많은 의료 비용이 지출되는 대표적인 자원 집약적인 치료 수단이며 국내에서도

CQ4 체외순환막형산화요법 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

권고 고려사항

ECMO 활용은 점차 증가 추세이지만, 국내 요양 급여 기준에 부합한 ECMO 적용은 국민건강 보험 적용을 받을 수 있다. 현재와 같은 코로나19의 범유행 시기에는 ECMO 치료에 투입되는 인적/물적/시설 자원의 효율적인 분배는 각 기관에서 고려해야 할 중요한 내용이며, 중증 환자가 대량 발생하는 경우를 대비해서 보다 엄격한 ECMO 적용 결정이 필요하다. 아울러 부족한 ECMO 자원을 효과적으로 분배할 수 있는 의료 시스템 구축도 고려되어야 한다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

EOLIA 연구는 프랑스를 중심으로 진행된 ECMO 관련 국제 다 기관 RCT이며 2018년 결과가 발표되었다(12). 저자들은 대조군에서도 상태가 악화되면 ECMO 군으로 전환할 수 있다는 예외 규정을 인정하면서 연구를 진행하였다. 최종 결과는 ECMO 군에서 통계적으로 유의하지는 않지만 잠재적인 생존 이득의 가능성이 확인되었고, 대조군에서 ECMO 군으로 전환되어 ECMO를 늦게 적용한 경우 치료 성적이 좋지 않았으며, 이런 결과는 후속 통계 검증 연구를 통해 유의한 결과가 입증된 중요한 연구이다.

WHO에서 2021년 1월에 개정 발표한 코로나19 환자 치료 가이드라인에서 EOLIA 연구에 적용된 환자 선택 기준(적절한 기계 환기 치료 그리고 복와위 체위 변경, 근이완제 주입 등의 치료에도 불구하고 PaO₂/FiO₂가 3시간 이상 50미만이거나, 6시간 이상 80미만인 경우 ECMO를 시행하거나 ECMO가 가능한 병원으로 전원을 고려함)을 중증 코로나19 환자의 ECMO 적용 기준으로 제시하였으며, 감염 관리 및 중환자 치료에 대하여 충분한 경험이 축적된 의료 기관에서 ECMO 치료가 시행되도록 권고하고 있다(약한 권고, 낮은 수준의 증거)(13). 이 내용은 NIH 및 Surviving sepsis campaign, ELSO 가이드라인에서도 동일한 기준에서 ECMO 치료를 권고하고 있다(14-16).

ELSO에서 2021년 5월에 개정된 가이드라인을 발표하였고 각 의료 기관 별로 환자 수용 범위와 환자 발생 현황을 고려해서 ECMO 적용 여부를 유동적으로 결정해야 한다는 내용과 항응고제 사용, 기계 환기 적용과 이탈 등을 결정할 때 일반적인 ECMO 표준 원칙을 유지하라고 권고하였다(17).

참고문헌

1. Extracorporeal Life Support Organization: International Summary [Internet]. Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; c2021[cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
2. Alnababteh M, Hashmi MD, Vedantam K, Chopra R, Kohli A, Hayat F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: Single-center study. *Perfusion*. 2021;36(6):564-572.



3. Yang X, Cai S, Luo Y, Zhu F, Hu M, Zhao Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1289-1295.
4. Cain MT, Smith NJ, Barash M, Simpson P, Durham LA 3rd, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation with Right Ventricular Assist Device for COVID-19 ARDS. *J Surg Res*. 2021;264:81-89.
5. Fang J, Li R, Chen Y, Qin JJ, Hu M, Huang CL, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Curr Med Sci*. 2021;41(1):1-13.
6. Nguyen NT, Sullivan B, Sagebin F, Hohmann SF, Amin A, Nahmias J. Analysis of COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Managed With Extracorporeal Membrane Oxygenation at US Academic Centers. *Ann Surg*. 2021;274(1):40-44.
7. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):208-221.
8. Mustafa AK, Joshi DJ, Alexander PJ, Tabachnick DR, Cross CA, Jweied EE, et al. Comparative Propensity Matched Outcomes in Severe COVID-19 Respiratory Failure-Extracorporeal Membrane Oxygenation or Maximum Ventilation Alone. *Ann Surg*. 2021;274(5):e388-e394.
9. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Jun 14;25(1):211.
10. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1230-1238.
11. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliquet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):851-862.
12. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975.
13. WHO: COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021 [Internet]. World Health Organization; CC BY-NC-SA 3.0 IGO [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>.
14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
15. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020 Jun;48(6):e440-e469.



CQ4 체외순환막형산화요법 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

참고문헌

16. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. ASAIO J. 2020 Jul;66(7):707–721.
17. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. ASAIO J. 2021 May 1;67(5):485–495.



CQ5

호기말양압 (Positive End Expiratory Pressure, PEEP)

문장형
임상질문

COVID-19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 호기말양압(positive end expiratory pressure, PEEP) 적용이 기계환기에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자
Intervention: 높은 호기말양압(PEEP)
Comparators: 낮은 호기말양압(PEEP)
Outcomes:
 - 핵심적 결과지표: 사망, 산소화(Oxygenation), 압력 손상(pressure injury; barotrauma)
 - 중요한 결과지표: 폐 모집정도(recrutability), 중대한 이상반응, 임상적 호전
Study design: RCT 또는 관찰연구(단일군 연구 포함)

권고문

5. 코로나19로 인한 중증의 급성호흡곤란증후군(ARDS)환자에게 산소화(oxygenation) 호전을 위해 낮은 호기말양압(low PEEP strategy) 보다 높은 호기말양압(high PEEP strategy) 시행을 고려할 수 있다.
 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: B 조건부 권고)

PEEP 관련
기본 정보

급성호흡곤란증후군(ARDS)에서 기계환기는 필수적인 치료이나, 무기폐와 과팽창이 반복되어 발생하는 기계환기 유발 폐손상(ventilator-induced lung injury, VILI)과 다발성 장기부전은 환자 사망의 주된 원인이 된다.

ARDS의 정의는 2012년 Berlin 정의를 기준으로 호기말양압이 5cmH₂O 이상이면서 PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio가 200-300mmHg이면 경증(mild), 100-200mmHg이면 중등증(moderate), 100mmHg 이하의 경우를 중증(severe) ARDS로 분류하고 있다(1). 대부분의 가이드 라인에서는 P/F ratio가 200mmHg 이하의 중등증 및 중증의 ARDS 환자를 대상으로 하고 있다. 본 지침에서도 P/F ratio 200mmHg 이하의 ARDS 환자를 중증의 ARDS 환자로 정의하여 연구를 진행하였다.

PEEP은 호기말에 대기압보다 높은 압력을 제공하여 폐포의 반복적인 허탈(collapse)을 방지하여 무기폐(atelectasis)를 예방하고, 이로 인한 VILI를 예방한다. 또한, 이로 인한 기능적 잔



기량(functional residual capacity, FRC)의 증가와 폐포동원(alveolar recruitment), 환기-관류 불균형의 호전, 폐포허탈의 방지를 통해 저산소혈증(hypoxemia)을 교정한다(2). ARDS 환자에서 높은 PEEP의 효과를 비교한 3개의 무작위배정임상시험을 분석한 메타분석 연구에서는 ARDS 환자에서 높은 PEEP을 적용한 환자에서 중환자실 사망률을 낮추고(RR, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.95), 병원내 사망률을 낮추었다고(RR, 0.90; 95% CI, 0.81 to 1.0) 보고하였다(3).

외국의 여러 코로나19 ARDS환자의 임상진료지침에서는 기존의 ARDS 환자들을 대상으로 한 연구를 바탕으로 권고하고 있지만, 아직 COVID-19 ARDS 환자에서 높은 PEEP의 효과를 분석한 임상연구는 아직 없는 상태이다.

근거 요약
(Evidence
summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 9일 최초 검색완료(총 1,942건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 1,976건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색 결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,817건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 8편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 8편의 단일군 연구가 선택되었다(4-11).

Beloncle 등(2020)의 연구는 ARDS 환자 25명을 대상으로 하며 높은 PEEP (15cmH₂O)에서 15분간 유지 후 낮은 PEEP (5cmH₂O)으로 낮춰 비교했다(4).

Grasso 등(2020)의 연구는 중증 COVID-19 ARDS 환자 중 정적 폐탄성(static respiratory compliance)이 50ml/cmH₂O 이상인 환자(type L phenotype) 8명을 대상으로 lower PEEP ARDS network protocol 적용 1시간 후 higher PEEP ExPress protocol을 적용하였다(5).

Mauri 등 (2020)의 연구는 중증 COVID-19 ARDS 환자 중 lower PEEP ARDS network protocol 적용 1시간 후 higher PEEP ExPress protocol을 적용하였다(6).

Perier 등(2020)의 코로나19 ARDS 환자 17명과 코로나19가 아닌 ARDS 환자 13명을 대상으로 전기적임피던스 단층촬영술(electrical impedance tomography, EIT)을 통하여 hyperdistension과 collapse된 양이 가장 적은 best PEEP을 6~18 cmH₂O에서 비교했다(7). Perier 등(2020)의 연구는 중증 코로나19 ARDS 환자이면서 기계호흡을 적용한 환자 9명을 대상으로 하며, PEEP을 3 level (6, 12, 18 cmH₂O)로 하여 EIT data를 측정했다(8).

Sang 등(2020)의 연구는 중증 코로나19 환자면서 기계호흡을 적용중인 환자 20명을 대상으로 초기 낮은 PEEP(5mmHg)에서 5분뒤 높은 PEEP(15mmHg)로 전환하여 폐 모집정도를 평가하였다(9).

Smit 등(2021)의 연구는 중증 ARDS 환자 27명을 대상으로 낮은 PEEP (10cmH₂O)에서 CT 시행 후 recruitment maneuver이후 높은 PEEP (20cmH₂O)에서 2번째 CT를 시행했다(10).

CQ5

호기말양압

(Positive End Expiratory Pressure, PEEP)

근거 요약
(Evidence
summary)

Ball 등(2021)의 연구는 중증 코로나19 ARDS 환자이면서 기계호흡을 적용한 환자 42명을 대상으로 낮은 PEEP (8cmH2O)에서 흉부 CT시행 후 높은 PEEP (16cmH2O)로 변경 후 1분 뒤 흉부 CT를 시행하였다(11).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

병원내 사망은 보고된 논문이 없었다.

산소화는 7편 모두 보고하였으며, 메타 분석이 가능한 PO2의 경우는 2편에서 낮은 PEEP에 비해, 높은 PEEP에서 높아지나 통계적으로 유의하지 않았고, 반면 PCO2는 2편에서 높은 PEEP에서 낮은 PEEP 보다 높아졌다(MD 3.44 95% 1.14, 5.74). 또한 Mauri 등(2020)의 연구에서는 P/F ratio가 높은 PEEP에서 높아졌다(6). Beloncle 등(2020)의 연구에서는 25명 중 16명(64%)에서 폐 모집정도 높음으로 분류 (recruitment/inflation ratio, R/I ratio 0.70), 9명(36%)에서 poorly recruitable (R/I ratio 0.41)로 분류되었다(4). Ball (2021)등의 연구에서는 높은 PEEP에서 폐포 모집정도가 산소화의 향상에 영향을 미치지 못했다(11).

압력손상에 대해 보고한 논문은 없었다.

폐모집정도에 대해서는 4편에서 보고했고 그 정의는 논문마다 달랐다. Sang 등(2020)의 연구에서는 20명 중 4명(20%)에서만 폐모집정도를 만족했고(9), Beloncle 등(2020)의 연구에서는 16/25명 (64%)에서 highly recruitable로 분류되었고(R/I ratio 0.70), highly recruitable군에서 높은 PEEP에서 P/F ratio가 더 높았다(173 vs. 135 mmHg, P<0.01) (4). Perier 등(2020)에서는 코로나19 ARDS환자에서 낮은 PEEP에서 더 collapse되고, 높은 PEEP에서 덜 hyperdistension되었다. Smit 등(2021)에서 early CT scan군에서 높은 PEEP시에 end-expiratory lung volume이 증가했다(10).

중대한 이상반응에 대해 별도 보고한 논문은 없었다.

임상적 호전에 대해서는 1편(Perier, 2020)의 연구에서 PEEP이 증가할수록 심박출량(cardiac output) 감소, ventral perfusion 감소, ventral severe dead space fraction 감소, V/Q (ventilation perfusion) mismatch가 호전되었다고 보고했다(7).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Low PEEP	Risk with High PEEP			
Death (Critical) – not reported				–	–
Oxygenation (Critical)	총 7편에서 보고PO2는 2편(Sang 2020; Grasso 2020)에서 유의한차이는 없었고, PCO2(Sang 2020; Mauri 2020)는 High PEEP에서 높아짐. 또한 Mauri 등(2020) P/F ratio 가 High PEEP에서 높아짐Beloncle(2020) 16/25명 (64%)에서 highly recruitable로 분류 (R/I ratio 0.70), 9명(36%) poorly recruitable (R/I ratio 0.41) Ball (2021) High PEEP에서 alveolar recruitment가 oxygenation의 향상에 영향을 미치지 못함.			154 (7 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Pressure injury (Critical)				85 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Recrutibility (Important)	4편에서 보고하였고 정의는 다름. Sang(2020)4/20명 (20%)에서만 lung recruitability 만족. Beloncle (2020) 16/25명 (64%)에서 highly recruitable로 분류 (R/I ratio 0.70), highly recruitable군에서 high PEEP에서 P/F ratio 더 높음. (173 vs. 135 mmHg, p(0.01)Perier (2020): COVID-19 ARDS환자에서 low PEEP에서 더 collapse되고, high PEEP에서 덜 hyperdistension 됨.Smit 등(2021)에서 early CT scan군에서 high PEEP 시에 end-expiratory lung volume 증가			(observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
Adverse event (important) – not reported				–	–
Clinical recovery (Important)	Perier (2020) PEEP이 증가할수록 cardiac output감소, ventral perfusion감소, ventral severe dead space fraction감소, V/Q (ventilation perfusion) mismatch가 호전됨			9 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,c}

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

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

a. High risk of bias: 대상자 비교가능성이 낮고 교란변수 통제 위험이 있음

b. 연구들마다 대상자 차이, 중재 강도의 차이가 있어 이질함

c. 대상자 수가 너무 적음

CQ5 호기말양압 (Positive End Expiratory Pressure, PEEP)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 대부분의 연구에서 ROBANS 2.0 질평가 영역인 '비교가능성'과 '대상군선정'에서 비돌림 위험이 '높음' 또는 '불확실'로 평가되어 GRADE의 비돌림위험 영역에서 1등급을 낮추었다. 그리고 대상자의 특성이나 PEEP 강도의 차이가 논문마다 있고, 결과지표의 정의에도 약간씩의 차이가 있어 '비일관성'에서 1등급 낮췄다. 핵심적 결과지표들의 근거수준을 고려하여 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

코로나19 ARDS 환자에서 폐탄성(lung compliance)이 상대적으로 보존되면서 심각한 저산소혈증(severe hypoxemia)을 보이는 type L ARDS의 특성을 보이는 환자들이 비코로나19 ARDS 환자보다 많다고 보고되고 있다. 기존의 전형적인 ARDS 환자들은 high elastance와 low compliance를 특성으로 하며 이런 ARDS환자들을 type H ARDS로 정의한다. 이런 type H ARDS환자에서는 높은 PEEP에 대한 반응이 더 좋다고 보고되고 있다(12).

코로나19 환자를 위한 미국 중환자의학회의 Surviving sepsis campaign guideline에서는 기존의 ARDS 환자들을 대상으로 한 연구들을 중심으로 중등증과 중증의 코로나19 ARDS 환자에서 높은 PEEP을 적용할 것을 조건부 권고하고 있다. 또한, 적절한 PEEP 수준을 결정하기 위해 기존의 ARDS Network protocol 전략을 사용할 수 있다고 권고하고 있다(13).

Beloncle 등(2020)의 연구 등을 참조하였을 때 poorly recruitable로 분류된 환자가 36% 정도로 위에서 언급한 type L ARDS환자가 기존의 ARDS환자보다 많음을 알 수 있다. highly recruitable군과 poorly recruitable군의 높은 PEEP에 대한 반응을 보았을 때 highly recruitable군에서 산소화가 더 개선되었음을 알 수 있다(4).

위의 연구 결과를 종합하였을 때, 산소화의 개선에서도 높은 PEEP군에서 높아지기는 하나, 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. recruitability가 높은 군에서는 산소화의 개선 효과가 더 크긴 했으나, 기존의 ARDS 환자보다는 그 정도가 적다고 할 수 있겠다. 또한, 높은 PEEP에서는 V/Q mismatch가 호전되었으나, 심박출량이 감소하는 등 혈액동학적 불안정성(hemodynamic instability)을 유발할 수 있다고 보고되고 있다.

따라서, 기존의 높은 PEEP의 개념은 매우 높은 수준의 PEEP을 의미하는 것이 아닌, barotrauma와 overdistension의 위험을 최소화하기 위해 30cm H₂O 이하의 고원압력(plateau pressure)으로 제한하는 권고사항을 높은 PEEP보다 더 우선시하여야 한다. 따라서 고원압력을 30cm H₂O 이하로 제한하고, PEEP에 대한 반응여부를 보면서 산소화를 최대화할 수 있는 적절한 PEEP을 선택하는 개인화된 전략이 필요하다(14).

3. 가치와 선호도

높은 PEEP과, 저용적 일회환기량(low tidal volume)은 이미 중증 ARDS 환자에서 VILI를 줄이고, 환자의 생존률을 향상시키는 치료전략으로 밝혀져 있다.



높은 PEEP이 산소화를 향상시키는데 대하여는 환자의 폐탄성과 혈액동학적 변화에 따라 차이가 있겠으나, 고원압력을 과도하게 하지 않는 범위에서 적절한 PEEP을 사용하는 것은 환자에게 위해가 되지 않기 때문에 적절한 범위의 높은 PEEP은 선호도가 낮지 않을 것으로 예상된다. 과도하게 높은 PEEP의 경우 VILI를 유발할 수 있으며, 패혈증 쇼크의 초기 상황에서는 혈액동학적 불안정성을 악화시킬 수 있기 때문에 환자의 폐탄성과 활력징후(vital sign)에 맞는 적절한 PEEP을 사용하는 것이 필요하다.

4. 자원(비용 포함)

PEEP은 기계환기의 필수 요소로서 비용적인 측면이 추가적으로 발생하지 않는다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국중환자의학회(SCCM) (13), 유럽중환자의학회(ESICM) (15) 가이드라인에서는 중등증 및 중증 COVID-19 ARDS 환자에서 낮은 PEEP 보다는 높은 PEEP을 사용할 것을 약하게 권고(weak recommendation)하고 있다. 대신, 10cm H₂O 이상의 PEEP을 사용할 때는 barotrauma에 대하여 모니터링해야한다고 권고하고 있다. 동반 권고사항에서 저용적 일회환기량(low tidal volume)으로서 4-8ml/kg of predicted body weight 및 30cm H₂O 이하의 고원압력을 목표로 할 것을 강하게 권고하고 있다.

2021년에 Critical Care지에서 보고된 20개국의 39명의 전문가를 대상으로 한 전문가합의에서는 4-6ml/kg of predicted body weight의 저용적 일회환기량과 30cm H₂O 이하의 고원압력을 유지하는 폐보호 환기전략(lung protective ventilation)을 유지하면서 개별화된 전략으로 PEEP을 적용할 것을 권고하고 있다 (16).

참고문헌

1. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1573-82.
2. 대한결핵 및 호흡기학회, 대한중환자의학회. 급성호흡곤란증후군(ARDS) 임상진료지침. 2016.
3. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):865-73.
4. Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier PY, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):55.
5. Grasso S, Mirabella L, Murgolo F, Di Mussi R, Pisani L, Dalfino L, et al. Effects of

CQ5

호기말양압

(Positive End Expiratory Pressure, PEEP)



참고문헌

- Positive End-Expiratory Pressure in "High Compliance" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2020;48(12):e1332-e6.
6. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, Colussi G, Basile MC, Crotti S, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020;48(8):1129-34.
7. Perier F, Tuffet S, Maraffi T, Alcalá G, Victor M, Haudebourg AF, et al. Effect of positive end-expiratory pressure and proning on ventilation and perfusion in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020;202(12):1713-7.
8. Perier F, Tuffet S, Maraffi T, Alcalá G, Victor M, Haudebourg AF, et al. Electrical impedance tomography to titrate positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2020;24(1):678.
9. Sang L, Zheng X, Zhao Z, Zhong M, Jiang L, Huang Y, et al. Lung Recruitment, Individualized PEEP, and Prone Position Ventilation for COVID-19-Associated Severe ARDS: A Single Center Observational Study. Front Med (Lausanne). 2020;7:603943.
10. Smit MR, Beenen LFM, Valk CMA, de Boer MM, Scheerder MJ, Annema JT, et al. Assessment of Lung Reaeration at 2 Levels of Positive End-expiratory Pressure in Patients With Early and Late COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. J Thorac Imaging. 2021.
11. Ball L, Robba C, Maiello L, Herrmann J, Gerard SE, Xin Y, et al. Computed tomography assessment of PEEP-induced alveolar recruitment in patients with severe COVID-19 pneumonia. Crit Care. 2021;25(1):81.
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. JAMA. 2020 Jun 9;323(22):2329-2330.
13. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Crit Care Med. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.
14. Tabone L, Martin S, Emeriaud G. Positive End-Expiratory Pressure in Coronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome: Higher May Be Too High. Crit Care Med. 2020 Dec;48(12):1925-1927.
15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 May;46(5):854-887.
16. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. Crit Care. 2021 Mar 16;25(1):106.

CQ6 복와위(Prone position)

문장형 임상질문

중등도 이상의 급성호흡부전이 있는 코로나19 환자에서 복와위(prone position)가 비복와위에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

PICO 요소

Population: 중등도 이상의 급성호흡부전이 있는 코로나19 환자
Intervention: 복와위
Comparators: 비복와위
Outcomes:
 -핵심적 결과지표: 사망, 기관삽관, 이상반응
 -중요한 결과지표: 중환자실 입실, 입원기간(병원 또는 중환자실 입원기간)
 -중요하지 않은 결과지표: 임상적 호전, 퇴원
Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

권고문

6-1. 기계환기를 시행하지 않는 산소요법 중인 코로나19 환자에서 각성하 복와위 실시를 고려할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)
 6-2. 기계환기를 시행하는 중등도 이상의 급성호흡곤란중후군 코로나19 환자에게 복와위 실시를 권고한다. (권고등급: E, 전문가 합의 권고)

복와위 관련 기본 정보

복와위(prone position)는 급성호흡부전중후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 시행하였을 때 V/Q mismatch 및 호흡 역학(respiratory mechanics)을 변화시켜 산소화를 호전시키기 위해 시행된다(1). 비 코로나19 환자를 대상으로 시행한 연구의 메타 분석에서 중등증(PaO₂/FIO₂ of 101-200 mm Hg) 혹은 중증(PaO₂/FIO₂ < 100 mm Hg)의 ARDS (2)에서 12시간 이상 복와위를 시행한 경우 사망률을 감소시키는 효과가 있었다(3).
 코로나19 환자에서 복와위의 효과에 대한 평가가 필요하겠으며, 이전 대표적인 연구들은 주로 기계호흡 중인 환자를 대상으로 하였으나 코로나19 환자에서는 기계호흡이 아닌 산소 치료중인 환자를 대상으로도 각성하(awake) 복와위가 시도되고 있어 이에 대한 분석 역시 필요하겠다.



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 9일 최초 검색완료(총 1,426건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 1,477건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색 결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,116건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 103편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 3편의 RCT 연구(4-6)와 10편의 코호트연구(7-16)가 선택되었다.

Rosén 등(2021)의 연구는 고유량 산소요법 혹은 비침습적 인공환기를 적용 중인 코로나19 환자를 대상으로 복와위 프로토콜에 따른 중재군 36명과 복와위가 권장되지 않은 대조군 39명을 비교하였다(4).

Kharat 등(2021)의 연구는 저유량 산소요법을 시행중인 코로나19 환자를 대상으로 자가(self) 복와위를 시행한 중재군 10명과 복와위를 시행하지 않은 대조군 17명을 비교하였다(5).

Jayakumar 등(2021)의 연구는 기관삽관을 시행하지 않은 코로나19 환자를 대상으로 자가 복와위 실시를 권장한 중재군 30명과 권장하지 않은 대조군 30명을 비교하였다(6).

Sryma 등(2021)의 연구는 비침습적 인공환기를 적용 중인 코로나19 환자를 대상으로 각성하 복와위를 시행한 중재군 30명과 복와위 프로토콜을 따르지 않은 대조군 15명을 비교하였다(7).

Ferrando 등(2020)의 연구는 고유량 산소요법을 적용 중인 코로나19 환자를 대상으로 각성하 복와위를 시행한 중재군 55명과 복와위를 실시하지 않은 대조군 144명을 비교하였다(8).

Ni 등(2020)의 연구는 비침습적 인공환기를 적용하는 코로나19 환자를 대상으로 복와위를 실시한 중재군 17명과 그렇지 않은 대조군 35명을 비교하였다. 중재군 중 6명의 환자는 복와위를 견디지 못하여 측와위(lateral position)를 실시하였다(9).

Mathews 등(2021)의 연구는 기계호흡을 시행 중인 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 2일 이내에 복와위를 실시한 중재군 702명과 복와위를 실시하지 않거나 중환자실 입실 2일 후에 복와위를 실시한 대조군 1,636명을 비교하였다(10).

Shelhamer 등(2021)의 연구는 기계호흡을 시행 중인 코로나19 환자를 대상으로 복와위를 시행한 중재군 62명과 그렇지 않은 대조군 199명을 비교하였다(11).

Jouffroy 등(2021)의 연구는 자발적 호흡이 가능한 코로나19 환자를 대상으로 복와위를 시행한 중재군 40명과 복와위를 시행하지 않은 대조군 339명을 비교하였다(12).

Barker 등(2021)의 연구는 호흡부전으로 산소치료를 받는 기관삽관 미실시 코로나19 환자를 대상으로 각성한 복와위를 시행한 중재군 10명과 복와위를 실시하지 않은 대조군 10명을 비교하였다(13).

Padrao 등(2020)의 연구는 기계호흡을 시행하지 않는 코로나19 환자를 대상으로 각성하 복와위를 시행한 중재군 38명과 그렇지 않은 대조군 76명을 비교하였다(14).

Tonelli 등(2021)은 기계호흡을 시행하지 않는 코로나19 환자를 대상으로 각성하 복와위를

CQ6 복와위(Prone position)

근거 요약
(Evidence
summary)

실시한 중재군 38명과 그렇지 않은 대조군 76명을 비교하였다(15).
Loureiro–Amigo 등(2021)은 고유량 산소요법이나 비침습적 인공환기를 시행하지 않은 코
로나19 환자를 대상으로 각성하 복와위를 시행한 중재군 60명과 그렇지 않은 대조군 103명
을 대상으로 비교하였다(16).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

사망률은 RCT의 경우 중재군이 대조군에 비해 사망할 확률이 높았나 통계적으로 유의하지 않았
다(RR 1.89, 95%CI 0.67–5.36). 28일 또는 30일 사망을 보고한 코호트연구의 경우 중재군이
대조군에 비해 사망할 확률이 낮았고 통계적으로 유의하였다(RR 0.43, 95%CI 0.23–0.81).
기관삽관 실시의 경우 RCT 연구에서 중재군과 대조군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고
(RR 1.00, 95%CI 0.56–1.77), 코호트 연구에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR
0.85, 95%CI 0.55 – 1.29).

복와위 시 구토, 체위와 관련된 통증, 욕창 등 이상반응은 RCT 연구에서 중재군과 대조군 간
통계적으로 차이가 없었다(RR 1.97, 95%CI 0.11 – 35.26). 코호트 연구에서는 중재군에서
만 이상반응을 보고하였는데 Sryma 등(2021)에서 요통 2건, 복부팽만감 2건, 혈액동학적 이
상반응 0건, Ni 등(2020)에서 이상반응 0건, Shelhamer 등(2021)에서 기관내삽관 위치 변
동 0건, 말초정맥관 발관 2건, Padrao 등(2020)에서 요통 3건, 말초정맥관 발관 2건, Tonelli
등(2021)에서 이상반응 0건이 보고되었다.

중환자실 입실은 RCT 연구에서 중재군과 대조군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(RR
1.08, 95%CI 0.82 – 1.44), 코호트 연구에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.14,
95%CI 0.96 – 1.34).

병원 입원기간은 RCT 연구에서 중재군이 대조군에 비해 짧았으나 통계적으로 유의하지 않았
고(MD -2일, 95%CI -6.42 – 2.42일), 코호트 연구에서는 중재군이 대조군에 비해 길었으
나 통계적으로 유의하지 않았다(MD 4.27일, 95%CI -1.14 – 9.68일).

중환자실 입실기간은 RCT 연구에서 중재군이 대조군에 비해 짧았으나 통계적으로 유의하지
않았고(MD -2.05일, 95%CI -9.45 – 5.35일), 코호트 연구에서는 중재군이 대조군에 비해
길었으나 통계적으로 유의하지 않았다(MD 2.84일, 95%CI -5.63 – 11.31일).



결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with non PP	Risk with PP			
• Mortality (Critical)					
RCT	72 per 1,000	137 per 1,000 (49 to 388)	RR 1.89 (0.67 to 5.36)	135 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	275 per 1,000	118 per 1,000 (63 to 223)	RR 0.43 (0.23 to 0.81)	513 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{b,c}
• Intubation (Critical)					
RCT	246 per 1,000	246 per 1,000 (138 to 436)	RR 1.00 (0.56 to 1.77)	135 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	432 per 1,000	367 per 1,000 (238 to 558)	RR 0.85 (0.55 to 1.29)	544 (5 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,d,e}
• Adverse events (Critical)					
RCT	72 per 1,000	142 per 1,000 (8 to 1,000)	RR 1.97 (0.11 to 35.26)	237 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{f,g}
Cohort	총 5편의 연구에서 중재군에서만 보고되었음. Sryma 등(2021)에서 요통 2건, 복부팽만감 2건, 혈액동학적 이상반응 0건, Ni 등(2020)에서 이상반응 0건, Shelhamer 등(2021)에서 기관내삽관 위치 변동 0건, 말초정맥관 발관 2건, Padrao 등(2020)에서 요통 3건, 말초정맥관 발관 2건, Tonelli 등(2021)에서 이상반응 0건이었음			638 (5 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,d,g}
• ICU admission (Important)					
RCT	692 per 1,000	748 per 1,000 (568 to 997)	RR 1.08 (0.82 to 1.44)	75 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	725 per 1,000	826 per 1,000 (696 to 971)	RR 1.14 (0.96 to 1.34)	166 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,h}
• Hospital Length of stay (Important)					
RCT	The mean hospital LOS_RCT was 0	MD 2 lower (6.42 lower to 2.42 higher)	–	75 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Cohort	The mean hospital LOS_Cohort was 0	MD 4.27 higher (1.14 lower to 9.68 higher)	–	590 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{d,f}
• ICU Length of stay (Important)					
RCT	The mean ICU LOS_ RCT was 0	MD 2.05 lower (9.45 lower to 5.35 higher)	–	120 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{e,f}
Cohort	The mean ICU LOS_ Cohort was 0	MD 2.84 higher (5.63 lower to 11.31 higher)	–	333 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{c,d,f}

CQ6 복와위(Prone position)

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

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

- 두군의 사건발생수가 300건을 넘지 않음
- 포함된 3편의 연구 모두 ROBANS의 '대상군선정' 영역에서 비뮌림위험 '높음'으로 평가되었고, '대상군비교가능성' 영역에서는 2편, '교란변수' 영역에서는 1편에서 비뮌림위험 '높음'으로 평가됨
- 결과변수의 대상자수가 400을 넘지 않음
- 포함된 연구 중 1편을 제외한 모든 연구에서 ROBANS의 1영역 이상에서 비뮌림위험 '높음'으로 평가됨
- 포함된 5편의 연구 간 효과 방향성이 반대임
- 효과 방향성이 반대이며, I2값이 75%를 넘어섬
- 이상반응으로서 다양한 결과지표를 보고하였음
- 포함된 1편의 연구에서 ROBANS 영역의 '대상군선정' 영역에서 비뮌림 위험 '높음'으로 평가됨

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

RCT에서 보고한 핵심적인 결과지표인 사망과 기관삽관 실시의 경우 대상자 수가 적어 비정밀성 영역에서 1단계 낮추어 근거수준이 '중등도'이고, 이상반응의 경우 대상자 수가 적어 비정밀성 영역에서 1단계 낮추고 효과 방향성이 반대이며 I2 값이 75% 이상이어서 비일관성 영역에서 1단계 낮추어 근거수준이 '낮음'이었다. 이에 따라 본 임상질문에 대한 종합근거수준을 '낮음'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

중등증 혹은 중증의 코로나19로 입원한 호흡부전 환자에서, 비록 RCT 연구에서는 사망률의 차이가 없었으나 코호트연구에서 기관삽관을 하지 않은 대상자에서는 유의하게 사망할 위험이 낮았고 중대한 이상반응(혈역학적 변화나 기관내삽관 위치 변화 등)은 관찰되지 않았다. 즉, 기관삽관을 하지 않은 대상자에서 각성하 복와위를 시도해볼 수 있겠다. 다만 중재 시간에 대한 근거가 부족하여 얼마나 지속을 하는게 좋을지에 대해서는 평가가 어렵다.

중등증 혹은 중증의 코로나19로 입원한 호흡부전 환자에서 복와위의 시행이 기관 삽관을 하지 않은대상자에서 사망률은 낮추었으나, 기도 삽관의 위험, 중환자실 입실 여부, 중환자실 입실 기간 및 병원 입원기간은 두 군간에 유의한 차이가 없어 자원의 이용 측면에서는 이득을 보이지 못했다.



기계호흡을 시행 중인 중등도 이상의 비 코로나19 ARDS 환자에서는 이미 다양한 연구를 통하여 복와위의 시행이 생존율을 높여 금기가 아닌 경우에는 복와위 적용이 권고되고 있으며, 이를 바탕으로 하여 전문가 합의를 통하여 코로나19 환자에서 발생한 ARDS도 비 코로나19 ARDS와 동일하게 중등도 이상인 경우 복와위를 권고한다.

3. 가치와 선호도

기계호흡 중인 호흡부전 코로나19 환자에서는 선호도를 평가하기 어려우나, 각성하 복와위에서는 환자의 자세와 관련된 불편감이 선호도에 영향을 준다.

4. 자원(비용 포함)

복와위는 특별한 기기나 약제가 필요하지는 않으나, 기본적으로 중환자에서 시도되며 자세의 변동과 관련하여 혈역학적인 변화나 기계적인 합병증이 동반될 수 있어 중환자에 대한 이해도가 높은 의료인력의 집중적인 관찰이 요구되기 때문에 이러한 인적 자원에 대한 고려가 필요하다. 또한 코로나19 환자는 기계 호흡을 하지 않는 환자에서도 각성한 복와위가 시도되고 있는데, 환자에게 복와위의 유지에 대한 교육과 함께 악화 가능성에 대한 면밀한 관찰을 위한 인력이 필요할 수 있다. (17, 18).

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

The Surviving Sepsis Campaign Coronavirus Disease 2019 가이드라인에서는 각성하 복와위는 근거 부족으로 권고하지 않고 있으며, 기계 호흡 중인 중등증에서 중증의 ARDS 환자에서는 12시간에서 16시간 복와위를 시행하도록 권고하고 있다(19).

NIH 가이드라인에서는 고유량 비강캐놀라를 사용하며 저산소혈증이 지속되나 기계 호흡의 적응증이 되지 않는 환자에서 산소화의 호전을 위해 각성하 복와위를 시도하는 것을 권고하고 있으나, 기계호흡의 적응증이 됨에도 불구하고 기도삽관을 피하기 위해 구제치료로 시행하는 것은 권고하지 않고 있다. 적절한 기계호흡을 시행하고 있음에도 호전없는 저산소증의 경우에는 12시간에서 16시간의 복와위를 권고하고 있다(20).

참고문헌

- Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J. 2002 Oct;20(4):1017-28.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017 Oct;14(Supplement_4):S280-S288.

CQ6 복와위(Prone position)

참고문헌

4. Rosen J, von Oelreich E, Fors D, Jonsson Fagerlund M, Taxbro K, Skorup P, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care*. 2021 Jun 14;25(1):209.
5. Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C, Marti C, Grosgrain O, Lolachi S, et al. Self-proning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. *ERJ Open Res*. 2021 Mar 8;7(1):00692-2020.
6. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md BKT, Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection-A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Intensive Care Med*. 2021 Aug;36(8):918-924.
7. Sryma PB, Mittal S, Mohan A, Madan K, Tiwari P, Bhatnagar S, et al. Effect of proning in patients with COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure receiving noninvasive oxygen therapy. *Lung India*. 2021 Mar;38(Supplement):S6-S10.
8. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, R et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020 Oct 6;24(1):597.
9. Ni Z, Wang K, Wang T, Ni Y, Huang W, Zhu P, et al. The efficacy of early prone or lateral positioning in severe COVID-19 patients: A single-center prospective cohort. *Precis Clin Med*. 2020 Sep 28;pbaa034.
10. Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, et al. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2021 Jul 1;49(7):1026-1037.
11. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med*. 2021 Feb;36(2):241-252.
12. Jouffroy R, Darmon M, Isnard F, Geri G, Beurton A, Fartoukh M, et al. Impact of prone position in non-intubated spontaneously breathing patients admitted to the ICU for severe acute respiratory failure due to COVID-19. *J Crit Care*. 2021 Aug;64:199-204.
13. Barker J, Pan D, Koeckerling D, Baldwin AJ, West R. Effect of serial awake prone positioning on oxygenation in patients admitted to intensive care with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021 Apr 30;postgradmedj-2020-139631.
14. Padrao EMH, Valente FS, Besen BAMP, Rahhal H, Mesquita PS, de Alencar JCG, et al. Awake Prone Positioning in COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure: Exploratory Findings in a Single-center Retrospective Cohort Study. *Acad Emerg Med*. 2020 Dec;27(12):1249-1259.
15. Tonelli R, Pisani L, Tabbi L, Comellini V, Prediletto I, Fantini R, et al. Early awake proning in critical and severe COVID-19 patients undergoing noninvasive respiratory support: A retrospective multicenter cohort study. *Pulmonology*. 2021 Mar



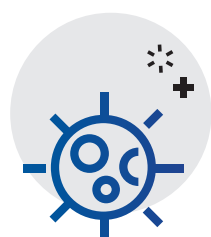
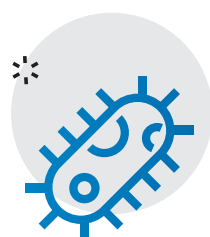
- 22:S2531-0437(21)00077-5.
16. Loureiro-Amigo J, Suarez-Carantona C, Oriol-Bermudez I, Sanchez-Diaz C, Coloma-Conde A, Manzano-Espinosa L, et al. Prone Position in COVID-19 Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Conventional Oxygen Therapy: A Retrospective Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Jun 6.
17. McCormick J, Blackwood B. Nursing the ARDS patient in the prone position: the experience of qualified ICU nurses. *Intensive Crit Care Nurs*. 2001 Dec;17(6):331-40.
18. Oliveira VM, Piekala DM, Deponti GN, Batista DCR, Minossi SD, Chisté M, et al. Safe prone checklist: construction and implementation of a tool for performing the prone maneuver. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Apr-Jun;29(2):131-141.
19. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Möller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.



코로나19 환자 치료를 위한
임상진료지침

Korean Academy of Medical Sciences

- National Evidence based Healthcare Collaborating Agency



소아감염

(소아 다기관 염증증후군)



CQ1,2 정맥용 면역글로불린 치료 (단독요법 또는 스테로이드 병용투여)

문장형 임상질문

1. 소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에서 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)과 스테로이드 병용 투여는 IVIG 단독투여 대비 임상적 효과가 있는가?
2. MIS-C 환자에서 스테로이드 단독 치료가 IVIG 단독 치료 대비 임상적 효과가 있는가?

PICO 요소

Population: MIS-C 환자
Intervention: IVIG+스테로이드 병용
 스테로이드 단독
Comparators: : IVIG 단독
Outcomes:
 (핵심적) 사망, 침습적 기계환기 필요, 혈액학적 보조 치료
 (중요한) 치료 시작 2일 이후 발열 지속 또는 재발, 심혈관계 기능 저하, 관상동맥류 이상, 2차 치료 약제 사용(추가적인 면역조절제) 등
Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구

권고문

1. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 병용 치료를 사용할 수 있다.
 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)
2. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 스테로이드 단독 치료를 고려할 수 있다.
 (권고등급: 전문가 합의 권고)

정맥용 면역글로불린 관련 기본 정보

사람 공여자의 혈장에서 추출한 면역글로불린(immunoglobulin, IG)은 투여 경로에 따라 여러가지 용어로 불리고 있다: 정맥용, intravenous IG, IVIG; 피하용, subcutaneous IG, SCIG; 근육용, intramuscular IG, IMIG. 사람 면역글로불린은 1차 및 2차 면역결핍증, 자가 면역 및 염증 질환의 치료에 사용되고 있다. IVIG는 광범위한 병원체에 대해 항체를 제공하여 일시적인 수동면역을 유발하며 면역기전과 관련된 수용체에 결합하여 항염증 및 면역 조절에 효과를 보인다.



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 1일 최초 검색완료(총795건) 이후 2번의 검색 업데이트(9월10일, 10월 10일)를 시행하여 총 815건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 629건을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 71편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 4편의 연구가 선택되었다.

4편은 비교군이 있는 관찰연구로 후향적 코호트 혹은 propensity score를 적용한 코호트 연구였다. IVIG 단독과 IVIG 및 스테로이드 병용 투여를 보고한 연구는 Ouldali 등 (2021), Son 등 (2021), McArdle 등(2021) 이고, IVIG 단독과 스테로이드 단독 투여를 비교한 연구는 McArdle 등(2021) 및 Sugunan 등(2021)이었다.

모든 연구에서 초기 치료 후 발열 지속성에 대해 평가하였다. Ouldali 등(2021) 연구에서는 '초기 치료 시작 2일 이후 발열 지속 또는 7일 이내 발열 재발'을 '치료 실패'로 정의하였다. McArdle 등(2021)과 Son 등(2021) 연구에서는 초기 치료 2일 이후 발열 지속 여부를 평가하였다. Sugunan 등(2021) 연구에서는 '초기 치료 시작 36시간 이후 발열 지속, 임상 상태 악화 또는 7일 이내 발열 재발'을 치료 실패로 정의하였다.



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

NRS: Non-randomised study

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.



CQ1.2 정맥용 면역글로불린 치료
(단독요법 또는 스테로이드 병용투여)

결과 요약표 (GRADE Summary of Findings Table)1: IVIG + Steroids 병용 vs. IVIG 단독

초기 치료 시작 48시간 이후 지속되는 발열은 중재군에서 유의하게 낮았다(OR = 0.66 [95% CI: 0.47, 0.94]). 2차 치료 약제 사용(추가적인 면역조절제)은 중재군에서 유의하게 낮았다(OR = 0.22 [95% CI: 0.16, 0.31]). 사망은 McArdle 등(2021) 1개의 연구에서 결과가 추출되었고 중재군에서 낮긴 하였으나, 군 간 유의한 차이는 없 었다(OR= 0.32 [95% CI: 0.05, 1.87]. 혈액학적 보조 치료의 필요(OR = 0.64 [95% CI: 0.21, 2.02])와 좌심실 기능 저하(OR = 0.71 [95% CI: 0.26, 1.93])는 중재군에서 낮았으나 군간 유의한 차이는 없었다. 재원일수 MD = -2.00 [95% CI: -3.16, -0.84] 중재군이 낮았고 통계적으로 유의했다<표 1>.

표 1. GRADE 결과 요약표 - IVIG + Steroids 병용 vs. IVIG 단독

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVIG	Risk with IVIG + Steroids				
Death	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	OR 0.32 (0.05 to 1.87)	397 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,b} (Critical)	
Hemodynamic support	202 per 1,000	114 per 1,000 (17 to 468)	OR 0.64 (0.21 to 2.02)	705 (3 observational studies)	⊕○○○ Very Low ^{a,b} (Critical)	
Left Ventricular dysfunction	193 per 1,000	113 per 1,000 (45 to 257)	OR 0.71 (0.26 to 1.93)	605 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low (important)	
Persistent fever (on or after day 2)	445 per 1,000	346 per 1,000 (274 to 430)	OR 0.55 (0.32 to 0.94)	629 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low (important)	
2 nd line treatment	539 per 1,000	205 per 1,000 (158 to 812)	OR 0.22 (0.16 to 0.31)	718 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low (important)	
Length of stay	The mean LOS was 0	MD 2 lower (3.16 lower to 0.84 lower)	–	96 (1 observational study)	⊕○○ Very low ^d	

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

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio



GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations
a.small sample size and wide confidence interval
b.High heterogeneity, different direction
c.Wide confidence interval
d.very small sample size

결과 요약표 (GRADE Summary of Findings Table)1: Steroids 단독 vs. IVIG 단독

2차 치료 약제 사용은 스테로이드군에서 낮았으나 군간 차이는 유의하지 않았다(OR = 0.60 [95% CI: 0.10, 3.48]. 치료 시작 이후 36시간 이상 발열 지속 (OR = 0.58 [95% CI: 0.11, 3.05])과 좌심실 기능저하 역시 스테로이드군이 더 낮았으나 통계적으로는 유의한 차이가 없었다(OR = 0.83 [95% CI: 0.38, 1.85]) <표 2>

표 2. GRADE 결과 요약표- Steroids 단독 vs. IVIG 단독

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVIG	Risk with IVIG + Steroids				
2 nd line treatment	523 per 1,000	396 per 1,000 (99 to 792)	OR 0.60 (0.10 to 3.48)	336 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
Persistent fever ≥ 36 hours	185 per 1,000	154 per 1,000 (164 to 712)	OR 0.58 (0.11 to 3.05)	289 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	
Left Ventricular dysfunction	113 per 1,000	96 per 1,000 (46 to 191)	OR 0.83 (0.38 to 1.85)	334 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	

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

CI: confidence interval; OR: odds ratio

CQ1.2 정맥용 면역글로불린 치료 (단독요법 또는 스테로이드 병용투여)

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

- a.High heterogeneity and different direction
- b.Small sample size and confidence interval cross null effect
- c.Wide confidence interval

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

IVIG와 스테로이드 병합과 IVIG 단독 비교에서의 종합 근거수준은 핵심적인 결과지표인 '사망' 및 '혈역학적 보조 치료'에서 결과의 비일관성과, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '매우 낮음'으로 평가되었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다.

스테로이드 단독과 IVIG 단독 비교에서의 종합 근거수준은 핵심적 결과지표는 보고되지 않았으나, 중요한결과지표에서 모두 결과의 비일관성과, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '매우 낮음'으로 평가되었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다.

2. 이득과 위해

현재까지 MIS-C의 치료는 확립되어 있지 않으며 약제 간의 효과를 비교한 무작위 대조군 연구는 없다. IVIG 또는 스테로이드를 MIS-C에서 사용하게 된 배경은 이와 유사한 임상 양상을 보이는 가와사키병에서 사용되는 약제라는 점이 고려되었다.

가와사키병에서 IVIG의 작용 기전은 명확하지 않으나 초기 IVIG 투여는 해열과 임상 증상의 소실, 관상동맥 합병증의 유병률을 유의하게 감소시키는 것으로 알려져 있다. MIS-C에서는 가와사키병에 비해 환자의 연령이 높아 요구되는 IVIG의 투여량이 상대적으로 많을 수 있다. MIS-C에서는 가와사키병에 비해 심기능 저하가 동반되는 경우가 많아 IVIG 투여로 수액 과부하가 발생할 수 있으며 고용량 IVIG로 인해 용혈성 빈혈의 위험이 증가할 수 있다.

스테로이드는 IVIG에 반응이 없는 가와사키병 환자에서 관상동맥 합병증 감소에 도움이 될 수 있다. 최근 일본에서 시행된 연구들에서 가와사키병 초기 치료법으로 IVIG와 스테로이드 병용 투여가 관상동맥 합병증의 유병률, 발열 지속 기간, 염증을 낮추는 결과를 보여주었다. MIS-C에서 IVIG와 스테로이드 병용 치료와 IVIG 단독 치료를 비교한 3편의 연구에서도 병용 치료가 발열 지속 기간을 유의하게 낮추는 효과를 보였다. 하지만 혈역학적 보조 치료, 심혈관계 기능



장애(좌심실 기능 저하)에 대한 효과는 연구에 따라 상이하였다. McArdle 등(2021) 연구에서 확인된 스테로이드 투여와 관련된 주된 합병증은 고혈압과 고혈당으로 스테로이드를 투여 받은 환자의 약 4%에서 보고되었다.

3. 가치와 선호도

분석된 연구들에서 핵심적 결과지표인 '사망', '침습적 기계환기 필요', '혈역학적 보조 치료'에 항목에 대한 보고 여부는 매우 상이하였다. 하지만 발열은 MIS-C의 가장 흔한 증상으로 대다수의 MIS-C와 관련된 연구들에서 '해열'을 치료 반응 평가의 지표로 이용하였다. 근거의 수준은 낮지만 IVIG 단독 투여 보다는 IVIG와 스테로이드 병용 투여에서 유의한 해열 효과를 보였으며 추가적인 면역조절제 투여(2차 약제 사용)의 비율도 유의하게 낮았다. 따라서 MIS-C에서 IVIG 단독 치료에 비해 IVIG와 스테로이드 병용 치료가 초치료로 선호될 수 있다. 근거의 수준은 매우 낮지만 MIS-C에서 초치료로 스테로이드를 단독 치료는 IVIG 단독 치료보다 일부 임상적 효과가 있을 수 있다.

4. 자원(비용 포함)

MIS-C에서 IVIG 또는 스테로이드 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 사람 면역글로불린은 비교적 고가의 약제로 국내에서는 다양한 질환에서 요양급여를 인정하고 있다. 소아 다기관 염증 증후군과 유사한 임상 양상을 보이는 가와사키병에서는 2g/kg/일 x 1일을 인정하고 있으나 1차 투여 종료 후 36시간 이상 발열이 지속되는 불응성 가와사키병에서는 2차 투여를 요양급여로 인정하고 있다. 스테로이드는 다양한 형태의 제제들이 있으며 저렴한 비용으로 사용할 수 있다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

COVID-19과 관련된 현재까지 미국 NIH 임상진료지침과 미국소아과학회(AAP) 지침에서는 MIS-C에서 IVIG 단독 투여 또는 스테로이드 병용 투여를 고려할 수 있음을 기술하였으나 권고의 수준은 불명확하다. 호주 임상진료지침에서는 MIS-C 치료에서 IVIG와 스테로이드(methylprednisolone) 병합 요법 사용을 고려할 것을 권고하고 있다(conditional recommendation). 또한 IVIG 투여 후 초기 치료 반응(24시간)이 좋지 않은 MIS-C 환자에서 보조적 요법으로 스테로이드 투여를 고려할 것을 권고하고 있다(consensus recommendation).

최근 업데이트된 WHO 임상진료지침에서는 MIS-C에 대한 권고를 처음으로 제시하였다. WHO 지침에서는 MIS-C의 진단 기준을 충족하는 0-18세 입원 소아청소년에서 (IVIG + 지지요법 또는 지지요법 단독 보다) 스테로이드 치료를 지지요법과 함께 할 것을 제시하고 있다(조건부 권고, 근거수준: 매우 낮음). 또한 MIS-C 진단 기준 및 가와사키병 진단 기준을 모두 충족하는 경우에는 가와사키병에 대한 표준 치료 외 스테로이드를 사용하는 것을 제시하고 있다(조건부 권고, 근거수준: 매우 낮음).

CQ1,2 정맥용 면역글로불린 치료
(단독요법 또는 스테로이드 병용투여)

참고문헌

1. Sugunan S, Bindusha S, Geetha S, Niyas HR, Kumar AS. Clinical Profile and Short-Term Outcome of Children with SARS-CoV-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome(MIS-C) Treated with Pulse Methylprednisolone. Indian Pediatr. 2021.
2. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Initial Therapy and Outcomes. N Engl J Med. 2021
3. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. JAMA – Journal of the American Medical Association. 2021;325(9):855–64
4. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. N Engl J Med. 2021.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(17):e927–e99.
6. 이준기, 조은영, 이현주. 소아 다기관 염증 증후군. Pediatric Infection & Vaccine. 2021;28(2):66–81.)
7. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. 23 November 2021.



CQ3 기타 면역조절제

문장형 임상질문

소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에서 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- α 억제제)는 임상적 효과가 있는가?

PICO 요소

Population: MIS-C 환자
Intervention: 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- α 억제제)
Comparators: 표준치료
Outcomes:
 (핵심적) 사망, 침습적 기계환기 필요, 혈액학적 보조 치료,
 (중요한) 퇴원시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화, 치료시작 2일후 임상적 회복, 치료시작후 48시간 이상 발열 지속 등
Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

권고문

3. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- α 억제제)는 사용할 수 있다. (권고등급: 전문가 합의 권고)

기타 면역 조절제 관련 기본 정보

인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제에 대한 기본 정보

심한 코로나19 환자에서 인터루킨-1(interleukin-1, IL-1)등의 시토카인 분비가 증가하는 것으로 알려져있다(1). IL-1 억제제(예, Anakinra)는 류마티스 관절염, cryopin-associated periodic syndrome(특히, 신생아기에 발생하는 다기관 염증 증후군)등에 허가를 받은 약이다. 또한, 키메라 항원 수용체 T 세포(chimeric antigen receptor T cell, CAR T-cell)에 의한 심한 시토카인 분비 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 대식세포활성화 증후군(macrophage activation syndrome, MAS)/이차성 혈구탐식성 림프조직구증식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)의 치료에 시도된 바 있다(2). 코로나19 환자에서 과도한 시토카인 분비에 의한 심한 염증반응이 있는 중한 경과를 보이는 경우에 anakinra의 사용이 시토카인 폭풍을 가라앉히고 회복에 도움을 준 보고가 있었다.



인터루킨-6(Interleukin-6) 억제제에 대한 기본 정보

염증과다증후군(hyper-inflammatory syndrome) 혹은 사이토카인 폭풍 증후군(cytokine storm syndrome)은 감염질환, 염증성 면역 질환 또는 악성 질환 치료의 심각한 합병증이다. 이는 사이토카인의 합성에 대한 조절 장애로 발생되어 선천 및 적응 면역(Th1와 Th17 매개 면역)의 병리적 활성을 일으킨다. 특히, B세포 분화 인자로 알려진 인터루킨-6(interleukin-6; IL-6)는, 면역 방어 및 면역 매개 질환에 중요한 전염증성 매개체로, 면역 반응에서 다발성 기능(multiple pleiotropic function)을 매개하며 항염증 효과를 나타낼 수도 있다(1, 2). 현재 임상적 사용을 위해 사용 가능한 IL-6 억제제는 항-IL-6 수용체 단클론항체인 토실리주맙(tocilizumab), 살리루맙(sarilumab), 사트라리주맙(satralizumab)과 항-IL-6 단클론항체인 실투시맙(siltuximab)의 4가지 약리학적 억제제(차단제)가 있는데, 지금까지 MIS-C 환자들에서 사용된 IL-6 억제제의 증례보고에서는 모두 토실리주맙이 사용되었다.

TNF- α 억제제 에 대한 기본 정보

TNF- α 억제제 는 염증 반응에서 중요한 역할을 하는 종양괴사인자(Tumor necrosis factor)에 대한 생리적인 반응을 억제하는 약물로 현재 5가지 종류의 TNF- α 억제제 가 사용 중이다.(에타너셉트[etanercept], 인플릭시맙[infliximab], 아달리무맙[adalimumab], 세르톨리주맙[certolizumab], 골리무맙[golimumab]). 이 중 MIS-C 환자에서 사용된 TNF- α 억제제는 인플릭시맙이다. 인플릭시맙은 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염의 치료에 효과적으로 사용되고 있으며, 특히 면역글로불린 투여 종료 후 36시간 이상 발열이 지속되는 불응성 가와사키병에서 5mg/kg 1회 투여에 한하여 요양 급여가 인정되어 사용 중이다.

근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 1일 최초 검색완료(총 251건) 이후 2번의 검색업데이트(9월10일, 10월 10일)을 시행하여 총 258건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 210건을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 14편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 6편의 연구가 선택되었다. 2편은 비교군이 있는 관찰연구, 4편은 단일군 연구였다. 문헌 선정과정에서 질병특성 상 연구마다 대상자 자체가 매우 적었기 때문에, 중재에 있어서는 목표 중재가 기존 치료에 Mix된 경우가 있었고, 결과를 구분해서 보고하지 않은 경우가 있었으나, 문헌선정 회의 후 목적 중재를 포함하는 문헌은 일단 포함하고 결론 도출 시 이질성을 고려한 결정을 하기로 하였다.

CQ3 기타 면역조절제

근거 요약
(Evidence
summary)



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)1: 비교군이 있는 연구

비교군을 설정한 연구는 1편(1)으로 심한 MIS-C 환자 33명을 대상으로 하였고, 중재군은 스테로이드와 IVIG 및 생물학적 제제 투여 환자 (n=23, 아나킨라 투여, 이중 2명은 토실리주맙으로 전환), 대조군은 생물학적 제제는 투여하지 않은 환자로 설정하였다. 생물학적 제제를 투여 받은 환자의 좌심실 수축기능(left ventricular ejection fraction, LVEF)는 투여하지 않은 사람들보다 낮았다(P=0.008). 그 외 결과지표는 사망은 2명 보고되었으나 비교결과가 아니고, 5명에서 기도 삽관을 시행하였다고 하였으나 어느 군인지 보고가 없다. 혈액학적 보조 치료에 대해서도 24명이 승압제를 사용하였다고 되어 있으나 어떤 군이지는 설명이 없다. 심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었고, 18명의 환자 중 3명은 관상동맥 확장이 있었다고 되어 있으나 어떤 군인지에 대한 언급은 없고, 심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었다고 되어 있으나 어떤 군인지에 대한 언급은 없다. 따라서 심장기능을 제외한 주요 결과는 비교군이 없는 연구로 분류하여 분석하였다.

다른 1편은 Cole 등(2021)의 후향적 코호트 연구로 IVIG 와 Infliximab(52명) 병행투여와 IVIG 단독(20명)을 비교한 연구로 주요결과지표로는 심장기능의 변화와 해열 소요시간에 대해 보고했고, 기타 재원기간에 대한 보고가 있다.



표 1. GRADE 결과요약표-비교군이 있는 연구: IVIG vs. IVIG+생물학적 제제

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard of care OR IVIG	Risk with Other immunomodulatory agents				
사망	Not reported					
기계환기 필요	Not reported					
혈액학적 지지	Not reported					
퇴원시 심장동맥류	Not reported					
심장기능의 변화	Çelikel 등(2021) 생물학적 제제를 투여받은 환자의 좌심실 LVEF는 투여하지 않은 사람들보다 낮았다(P=0.008) Cole (2021) 좌심실기능 악화 또는 발생건수는 infliximab 병용시 4/52명 vs. IVIG 단독에서 5/20명 발생함.			102 (2 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,b} (important)	
발열 지속	Cole 등 (2021)에서 해열소요시간은 중앙값(IQR), IVIG 단독은 3 (2, 4), infliximab과 병행군은 2(1,3)이었음(P=0.12)			72 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^b (important)	

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

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. 대상자: 비교군 설정이 명확하지 않음
b.Small sample size

CQ3 기타 면역조절제

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)2: 단일군 연구

선택된 단일군 연구 4편 모두 MIS-C가 대상이나 생물학적 제제를 투여한 사람들이 일부 혼합되어 있고 결과지표가 약제별로 명확하게 보고되지 않았다(3-6). 대상자가 너무 적어서, 일단 결과는 포괄적으로 보고 포함시켰으나, 연구결과와 직접성이 떨어진다. 또한 대상자와 중재에 이질성이 커서 메타분석은 시행하지 않았다. Lee 등(2021)의 연구는 MIS-C 진단기준을 만족하는 환자 28명 중 IVIG와 steroid 치료에 refractory 한 MIS-C 환자 (5명)에 Anakinra 단독 치료 1명, IVIG + methylprednisolone + anakinra 치료 (4명) 결과가 포함되었다. Papadopoulou 등(2021)의 연구는 MIS-C 진단 환자 19명 중 biologics를 사용한 환자 5명으로 Anakinra 사용 4명, Infliximab 사용 1명이었다. Gruber 등(2020) 연구는 MIS-C 9명 중 biologics를 사용한 환자는 7명이었다. Abdel-Haq 등(2021)의 연구에서는 MIS-C 진단을 받은 33명의 소아환자 중 infliximab 치료를 받은 12명이 포함되어 있다. 비교연구 1편(1)은 대부분의 결과지표에서 군을 언급하지 않아서, 단일군 결과에 포함시켰다.

사망에 대해서는 1편 보고하였고, 기계환기치료는 4편에서 보고했다. 혈액학적 치료에 대해서 3편에서 보고하였으나, 대상자 차이가 있어 메타분석은 시행하지 않았다, 퇴원 시 심장 동맥류 4편에서 보고되었으며 퇴원 시 정상화되었다. 심장기능의 변화 4편에서 보고되었고 좌심실 기능저하, 심박출량 감소 등의 보고가 있었으나 호전되었다. 임상적 호전 보고는 1편으로 평균 6일만에 정상화되었다, 발열 지속과 관련하여 2편에서 보고하였다. 발열 해소까지의 기간은 문헌의 이질성 차이로 중앙값 4일, 중앙값 10일로 각각 보고되었다(표 2)

표 2. GRADE 결과요약표- 단일군 연구

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard of care (single arm)	Risk with Other immunomodulatory agents				
사망	Çelikel (2021) 에서 2/33명 사망, 그중 1명만 IVIG, pulse steroid, anakinra, and plasmapheresis treatments에도 심한 sepsis 로 사망하였다는 언급이 있음			33 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,b} (Critical)	
기계환기치료 필요	3편의 문헌에서 보고함. Lee 등(2020)에서는 전체 1/12명 발생. Papadopoulou 등(2021)의 연구에서는 전체 10/19명 발생. Abdel-Haq 등(2021)에서는 3/12명 발생. Çelikel (2021):5/33명이 intubation을 하였다고 되어 있으나 어떤 군인지는 설명이 없음.			75 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (Critical)	



Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard of care (single arm)	Risk with Other immunomodulatory agents				
혈액학적 치료 필요	2편의 문헌에서 보고함. Lee 등(2020)에서는 전체 환자 중 21/28 (25%)는 inotrope 사용, ECOM적용없음. Abdel-Haq 등(2021)연구에서는 17/19명 적용함. Çelikel 등(2021) 24명 이 vasoactive drug을 사용하였다고 되어 있으나 어떤 군인지는 설명이 없음.			80 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (Critical)	
퇴원시 심장동맥류	2편(Gruber 2020; Abdel-Haq 2021)에서 초기 coronary artery dilation or aneurysm 있었으나 해소됨. Lee 등(2020)에서 6명의 새로운 coronary artery lesion 발생했으나 퇴원시 정상화됨. Çelikel 등(2021)심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었고, 18명의 환자 중 3명은 관상동맥 확장이 있었다고 되어 있으나 어떤 군인지에 대한 언급은 없음.			82 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (important)	
심장기능의 변화	Lee 등(2020) 11/28명 EF(55%.. Papadopoulou (2021)1/19명이 LV function 저하 및 심근염으로 ECMO 치료, Abdel-Haq (2021) 8/12명 EF(55% 였으나 치료됨. Çelikel 등(2021)심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었다고 되어 있으나 어떤 군인지에 대한 언급은 없음.			82 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (important)	
임상적 호전 (치료 2주후)	1편(Gruber 2020)으로 평균 입원기간 6일만에 정상화됨			9 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^a (important)	
발열 지속	2편에서 보고. 1편(Lee 2020)은 입원 후 중앙값 4일 후 발열 소실, 1편(Papadopoulou 2021)은 열소실 및 CRP정상화에 중앙값 10(IQR 7.8-11일)			47 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a (important)	

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

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a.Small sample size

CQ3 기타 면역조절제

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

대상자 특성이 문헌마다 차이가 상당하여 비일관성 부분에서 한등급 낮추었다. 그리고 대상자 수가 매우 적어 비정밀성에서 한등급 낮추었다. 비교군이 있는 연구는 1편뿐이었고 역시 대상자 수가 매우 적어서 비정밀성에서 한등급 낮추었다. 그리고 단일군 연구에서는 대상자 내에 생물학적 제제를 사용한 환자들이 포함되어 있고, 약물도 다양하여 연구결과의 직접성에서 1등급 낮추었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다. 다만, 근거수준이 너무 낮고, 이질성이 커서 권고등급은 전문가 권고로 결정하기로 하였다.

2. 이득과 위해

대상 연구들에서 기타 면역조절제제를 MIS-C 환자의 초기 치료로 단독으로 사용한 보고는 1명을 제외하고는 없었고, 대부분 정맥글로불린 치료 또는 정맥글로불린+스테로이드 치료와 병합하여 사용하였다. 아직까지 RCT 연구 결과는 없으며, 비교군을 설정한 연구는 총 2편이 있고, 나머지는 증례 보고들이었다. 비교군을 설정한 2편 중 1편은 생물학적 제제로서 아나킨라를 사용하였고, 다른 1편은 인플루시맵을 사용하였다. 토실리주맵에 대한 비교 연구는 없으며, 소수의 환자들에 대한 증례 보고들만 있다. 따라서, 지금까지의 근거로 MIS-C 환자에서 1차 치료제로서 기타 면역조절제의 이득은 명확하지 않다. 다만, 1차 치료(면역글로불린 또는 면역글로불린+스테로이드)에도 지속적인 염증이나 심근 기능장애가 있는 MIS-C 환자의 2차 요법으로 사용되는 경우나 면역글로불린과 병합요법으로 사용 시 예후의 개선을 낮은 근거 수준으로 기대해 볼 수 있다.

MIS-C 치료에서 기타 면역조절제의 부작용은 1편의 연구에서만 언급되었고, 12명의 인플루시맵을 사용한 증례에서 약물로 인한 부작용이나 감염 합병증은 없었다.

3. 가치와 선호도

아나킨라도 이미 크리오피린 관련 주기적 증후군(cryopyrin-associated periodic syndrome), 전신형 소아 특발성 관절염 및 대식세포활성증후군에서 사용되고 있고, 면역글로불린 가와사키병 환자에게 효과가 있었다는 연구 결과 및 MIS-C에서 사용한 제한된 경험 이 고려되어 사용될 가능성이 높으나, 국내에서는 아직 한국희귀질환의약품센터를 통해 공급되기에 시기 적절한 사용이 어려울 수 있다. 토실리주맵도 전신형 및 다수관절형 소아 특발성 관절염에서 비교적 안전하게 사용되고 있으나, MIS-C에서의 사용은 일부 증례 보고들만 있어 아직 이익 및 위험 평가가 불확실하다. 인플루시맵은 이미 유사한 임상양상을 가지는 가와사키병에서 면역글로불린 1차 치료에 실패한 경우 2차 치료제 사용되고 있고, 이 밖에 소아의 염증성 장질환에도 사용 경험이 많아 임상 적용에 선호도가 높을 가능성이 있다. 이와 같은 기타 면역조절제제들은 MIS-C의 중증도에 따라 사례별로 소아 감염 및 소아 류마티스 전문가와 상의 하에 투여해야 한다.



4. 자원(비용 포함)

MIS-C 환자에서 기타 면역조절제의 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 국내에서는 토실리주맵, 인플리시맵이 유통되고 있으며, 아나킨라는 한국희귀질환의약품센터를 통해 사용이 가능하나, 보험 급여는 인정되지 않고 있다. 다만, 인플리시맵은 면역글로불린 불응성 가와사키병에서 보험 급여가 인정되고 있어, MIS-C 환자 중 면역글로불린 불응성 가와사키병의 진단기준을 동시에 만족하는 경우에는 급여 사용이 가능하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

호주 가이드라인에서는 전문가 합의 권고로 정맥글로불린 및 스테로이드 치료에 반응하지 않는 MIS-C 환자에서 3차 치료제로 기타 면역조절제(아나킨라[인터루킨-1 억제제], 토실리주맵[인터루킨-6 억제제], 인플리시맵[TNF- α 억제제])의 사용을 고려해야 한다고 명시하고 있다. 기타 면역조절제를 사용하기 전에 모든 MIS-C 환자는 다학제 팀과 논의하고 주의 깊게 중재해야 하며, 이러한 약재를 사용함으로써 나타날 수 있는 감염에 대한 검사를 하는 것을 고려해야 한다고 언급했다.

참고문헌

- Çelikel E, Tekin ZE, Aydın F, Emeksiz S, Uyar E, Özcan S, et al. Role of Biological Agents in the Treatment of SARS-CoV-2-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. J Clin Rheumatol. 2021.
- Cole LD, Osborne CM, Silveira LJ, Rao S, Lockwood JM, Kunkel MJ, et al. IVIG Compared to IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Pediatrics. 2021.
- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. J Clin Invest. 2020;130(11):5942-50.
- Papadopoulou C, Al Obaidi M, Moraitis E, Compeyrot-Lacassagne S, Eleftheriou D, Brogan P. Management of severe hyperinflammation in the COVID-19 era: the role of the rheumatologist. Rheumatology (Oxford). 2021;60(2):911-7.
- Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell. 2020;183(4):982-95.e14.
- Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. Eur J Pediatr. 2021;180(5):1581-91.

CQ4 아스피린 및 예방적 항응고 요법 (Aspirin and/or anticoagulants)

문장형 임상질문

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

PICO 요소

Population: MIS-C 환자
Intervention: 아스피린 및 항응고요법 (Aspirin and/or anticoagulants)
Comparators: 표준치료
Outcomes:
 (핵심적) 사망, 혈전 발생(예방),
 (중요한) 퇴원 시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화 등
Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

권고문

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

아스피린 관련 기본 정보

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



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 1일 최초 검색완료(총 332건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 335건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색 결과가 반영되었다.

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

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



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

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

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

임상적 회복과 관련해서는 Whitworth 등(2021)의 연구에서 혈전이 발생한 MIS-C 9명 중 6명은 집중치료실(ICU), 3명은 일반병실 입원, 1명 사망(enoxaparin), 1명 MCA뇌경색(입원 당시 뇌경색 상태로 예방적 항응고요법 하지 않음.), 3명 ECMO 받았다고 보고하였다. DelBorrello 등(2021)의 연구에서 항응고요법을 받은 모든 환자들은 D-dimer, CRP, fibrinogen, platelet count가 정상화되었고 사망, 혈전, 출혈 합병증 없었다.

CQ4 **아스피린 및 예방적 항응고 요법**
(Aspirin and/or anticoagulants)

표 1. GRADE 결과요약표

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

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

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a.low event rate
b.Small sample size

**권고
고려사항**

1. 근거수준(GRADE 적용)

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

2. 이득과 위해

대상 연구들 중에서 MIS-C에 대하여 아스피린 단독 투여의 이득에 대하여 평가한 연구는 없었고 1편에서 아스피린 단독 혹은 항응고요법의 병용에 대한 언급이 있었다. 지금까지의 제한



된 근거로 MIS-C에서 혈전 발생을 감소시키기 위한 아스피린의 이득은 명확하지 않다. 다만 가와사키 병, 일부 자가면역질환에서의 경우와 비교를 하여 MIS-C 역시 혈전발생 전 상태에 있다고 간주한다면 제한된 연구 내에서 아스피린 사용의 위해도 명확하지 않다.

3. 가치와 선호도

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

4. 자원(비용 포함)

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

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

MIS-C 환자에서 D-dimer, 피브리노겐 상승, 혈소판 수치 변화가 흔히 관찰되며 혈전증 발생 위험 증가에 대한 우려가 있다. 초기 MIS-C의 임상적 특성을 보고한 한 연구에서 186명의 MIS-C 환자 중 8명(4.3%)에서 심부정맥 혈전증이 발생하였다.(4) 가와사키병에서 혈소판 활성화, 혈소판 증가증, 관상동맥 이상과 관련된 혈액학적 변화, 내피 손상 때문에 혈전예방을 위해 아스피린이 흔히 사용된다. 이런 유사성으로MIS-C에서도 저용량 아스피린 사용이 전문가 의견으로 권고된다.

미국 류마티스 학회에서는 모든 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린을 사용할 것을 권장하고 있다.(5) 아스피린은 혈소판 수가 정상화되고 MIS-C 진단 4주 이후 관상동맥이 정상으로 확인될 때까지 지속한다. 국제 혈전 및 지혈학회의 소아/신생아 소위원회에서는 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린과 함께 혈전증 고위험군에서는 저용량 LMWH를 같이 사용할 것을 권고하고 있다.(6) 북미 소아 말기 심부전 연구 네트워크 그룹(The Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network, ACTION)에서는 출혈의 위험성, 피브리노겐 <100mg/dL, 혈소판 수 <100,000/mm3 이 아니라면 모든 MIS-C 환자에서 저용량 아스피린을 최소 한달 간 사용할 것을 권고하고 있다.(7) 또한 경도-중등도의 좌심실 기능부전, 경도-중등도의 관상동맥 확장(Z-score 2.5-10), D-dimer 5-10 ULN, EKG 변화 등이 보이는 경우에는 저용량의 예방적 항응고제 사용을 권고하고 있다.

CQ4 **아스피린 및 예방적 항응고 요법**
(Aspirin and/or anticoagulants)

참고문헌

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

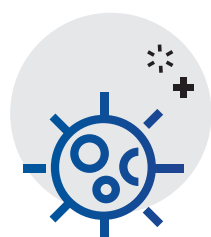
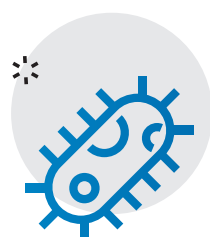




코로나19 환자 치료를 위한
임상진료지침

Korean Academy of Medical Sciences

- National Evidence based Healthcare Collaborating Agency



진단



CQ1,2 신속항원검사 (Rapid antigen test, RAT)

문장형 임상질문

1. 코로나19 유증상자를 대상으로 신속항원검사의 진단 정확도는 어떠한가?
2. 코로나19 무증상자를 대상으로 신속항원검사의 진단 정확도는 어떠한가?

PICO 요소

Population: 코로나19 의심환자(유증상, 무증상 포함)
Index test: 신속항원검사
Reference standard: RT-PCR
Outcomes:
 (핵심적) 민감도, 특이도
Study design: 진단 정확도 연구

권고문

1. 코로나19가 의심되는 유증상 환자에게 신속항원검사를 일반적으로 권고하지 않는다. 단, PCR을 시행할 수 없는 상황에서 증상이 있는 경우에 한해 시행을 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)
2. 코로나19가 의심되는 무증상 환자에서는 신속항원검사를 권고하지 않는다 (근거수준: 낮음, 권고등급: D, 시행 반대)
 ※ “코로나19가 의심되는 무증상자”는 코로나19 확진자에 노출되어 역학적으로 감염이 의심되는 자를 의미함

신속항원검사 관련 기본 정보

신속항원검사는 채취된 검체 내 코로나19 바이러스 구성 성분(단백질 등)의 존재 여부를 확인하는 방식의 검사법이다(중앙방역대책본부에서 20.11.17일자로 발표한 ‘코로나-19 신속항원검사 대응·조치 안내’ 참조함).



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 29일 최초 검색완료(총 2,537건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 2,765(228건 추가)건이 검색되었다. 이번 권고문에는 6월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,784건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 429편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 유증상자 대상 18편의 연구(27개의 trial), 무증상자 대상 13편의 연구가 선택되었다.(문헌내에서 유증상자, 무증상자를 동시에 보고하고 있는 경우, 중복 계산함)



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

유증상자 대상 연구 수행한 무헌 18편을 대상으로 출판국가를 살펴본 결과, 유럽 11편(61%), 북미 3편(17%), 아시아 3편(17%), 아프리카 1편(5%)이었다. 출판연도는 2020년 출판된 1편을 제외하고 모두 2021년에 출판되었다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

코로나19 유증상 환자에게 신속항원검사를 시행한 결과, 민감도 0.692(95% CI 0.603-0.768), 특이도 0.993(95% CI 0.973-0.998)로 나타났다. 급성 전염병 임을 감안하여 유병률이 2021년 11월 기준 약 1%로, 현재 대비 유병률이 낮아졌을 때와 높아졌을 때를 적용하여 검사의 유용성을 파악할 수 있도록 양성예측도와 음성예측도를 산출하였다. 진단 정확도는 위와 동일하고, 유병률이 0.5%, 1%, 2%일 때 양성예측도는 0.300, 0.500, 0.700으로, 유병률이 높을수록 실제 질환이 있는 환자를 찾아낼 확률이 높아지는 것을 확인할 수 있다. 마찬가지로, 음성예측도는 0.998, 0.997, 0.994로 유병률이 높아지면 음성예측도가 낮아지는 것을 확인할 수 있다.



CQ1.2 신속항원검사
(Rapid antigen test, RAT)

표 1. GRADE 결과요약표: 유증상자 대상

Outcomes (Importance)	No. of studies (No. of patients)	Study design	Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			pre-test probability of 0.5%	pre-test probability of 1 %	pre-test probability of 2%	
True positives (patients with symptomatic COVID19 patients)	26 studies 2117 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	3 (3 to 4)	7 (6 to 8)	14 (12 to 15)	⊕⊕○○ Low
False negatives (patients incorrectly classified as not having symptomatic COVID19 patients)			2 (1 to 2)	3 (2 to 4)	6 (5 to 8)	
True negatives (patients without symptomatic COVID19 patients)	26 studies 4628 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	988 (968 to 993)	983 (963 to 988)	973 (954 to 978)	⊕⊕⊕○ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having symptomatic COVID19 patients)			7 (2 to 27)	7 (2 to 27)	7 (2 to 26)	

Explanations

- a. 환자군 선정에 무작위 혹은 연속적 표본으로 설정하지 않은 경우가 많음
- b. 민감도는 넓은 범위로 분포하고 있음
- c. 신뢰구간의 폭이 넓지 않음
- d. 특이도의 신뢰구간이 넓지 않음

무증상자 대상 연구 수행한 문헌 13편을 대상으로 출판국가를 살펴본 결과, 유럽 6편(46%), 북미 3편(23%), 아시아 2편(15%) 남미, 아프리카 각 1편씩(16%)이었다. 문헌 모두 출판연도는 2021년에 출판되었다.

코로나19 무증상 환자에게 신속항원검사를 시행한 결과, 민감도 0.459(95% CI 0.37-0.55), 특이도 0.999(95% CI 0.997-1)로 나타났다. 급성 전염병 임을 감안하여 유병률이 2021년 11월 기준 약 1%로, 현재 대비 유병률이 낮아졌을 때와 높아졌을 때를 적용하여 검사의 유용성을 파악할 수 있도록 양성예측도와 음성예측도를 산출하였다. 진단 정확도는 위와 동일하고, 유병률이 0.5%, 1%, 2%일 때 양성예측도는 0.667, 0.833, 0.900으로, 유병률이 높을수록 실제 질환이 있는 환자를 찾아낼 확률이 높아지는 것을 확인할 수 있다. 마찬가지로, 음성예측도는 0.997, 0.995, 0.9889로 유병률이 높아지면 음성예측도가 낮아지는 것을 확인할 수 있다.



표 2. GRADE 결과요약표: 무증상자 대상

Outcomes (Importance)	No. of studies (No. of patients)	Study design	Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			pre-test probability of 3%	pre-test probability of 5%	pre-test probability of 10%	
True positives (patients with asymptomatic COVID19 Patient)	13 studies 676 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	2 (2 to 3)	5 (4 to 6)	9 (7 to 11)	⊕⊕○○ Low
False negatives (patients incorrectly classified as not having asymptomatic COVID19 Patient)			3 (2 to 3)	5 (4 to 6)	11 (9 to 13)	
True negatives (patients without asymptomatic COVID19 Patient)	13 studies 17820 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	994 (992 to 995)	989 (987 to 990)	979 (977 to 980)	⊕⊕⊕○ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having asymptomatic COVID19 Patient)			1 (0 to 3)	1 (0 to 3)	1 (0 to 3)	

Explanations

- a. 환자군 선정에 무작위 혹은 연속적 표본으로 설정하지 않은 경우가 많음
- b. 민감도는 넓은 범위로 분포하고 있음
- c. 신뢰구간의 폭이 넓지 않음
- d. 특이도의 신뢰구간이 넓지 않음.

CQ1.2 신속항원검사 (Rapid antigen test, RAT)

권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나 19 유증상, 무증상 대상자 모두 신속항원검사의 진단정확도를 살펴본 연구의 종합 근거수준은 '환자군 선정'에서의 높은 비돌림 위험과 민감도 분석 결과의 일관성 측면에서 등급이 낮아져 '낮음'으로 평가하였다. 따라서 종합 근거수준은 '낮음'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

코로나19 신속항원검사는 유전자검사(RT-PCR) 대비 진단적 성능이 낮아 유증상자에서 진단이 아닌 보조 수단으로 고려해 볼 수 있으나 권고되지는 않는다. 특히나 무증상자에 대해서는 선별검사로써 민감도가 낮아 사용을 권고하지 않는다. 현재까지의 문헌 근거로는 민감도가 WHO 신속항원검사 기준인 민감도 80%를 만족하지 못하므로 선별 검사로 적절하지 않다. 사용 가능한 검체로는 비인두도찰물이 권고되며, 검체 내 항원이 검출된 경우 코로나19 바이러스에 감염된 상태로 추정할 수 있다. 증상 발현일을 기준으로 분석한 결과, 증상발현일 7일 이내의 경우 민감도 0.838(0.774-0.886), 특이도 1.000(0.178-1.000), 8일 이후의 경우 민감도 0.407(0.285-0.542), 특이도 0.995(0.840-1.000)으로 나타나, 체내 바이러스 양이 많은 시기에 사용해야 보다 정확한 결과를 얻을 수 있으며, 체내 바이러스 양이 낮은 시기에 사용할 경우 위음성 결과가 나올 가능성이 높아진다. 유병률이 높아지는 경우 유증상자나 특정 집단에서 상당수의 사람이 코로나19가 의심되는 특수한 상황에서는 유용할 수 있으나 선별 검사로서 민감도가 낮아 효율성이 있다고 판단하기 어렵다. 다만, 거동이 불편한 경우, 오지나 도서산간 지역 등 24시간 이내 유전자 검사 의뢰 또는 검사 시행이 불가능한 특수한 상황에서 코로나19 의심증상이 있는 경우 사용할 수 있으나, 검체 채취, 검사 시행 및 결과 해석에 대해 의료진의 지도 감독이 반드시 필요하다. 신속항원검사에서의 위양성이 나오는 경우 이로 인한 심리적 불안을 유발하고 과도한 조치를 시행할 가능성이 있으며, 위음성이 나오는 경우 본인 인지 없이 감염을 전파할 우려가 있다. 또한, 신속항원검사 사용으로 인하여 유전자 검사 시행이 지연될 수 있으며 일반인이 개별적인 검사를 시행하는 경우, 검체 채취의 문제, 검사 방법의 오류, 결과값 판독 오류, 결과에 대한 잘못된 판단과 대처로 방역 체계의 허점으로 작용할 수 있다.

3. 가치와 선호도

한국에서 코로나19 환자, 일반인, 및 의료진을 대상으로 신속항원검사에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없으나 대한진단검사의학회의 검증 결과 민감도가 낮아 '환자 진단이나 선별 목적으로 사용하기 어렵다'는 입장문과 보도를 게시하였다. 또한, 대한의사협회 코로나19 대책전문위원회에서도 신속항원검사 사용에 대한 권고문을 통해 신속항원검사를 일반 국민이 개별 사용할 경우 우려점이 있어 오남용으로 인한 방역 체계의 허점으로 작용할 수 있음을 보도하였다. 그러나 보건복지부 고시 제2020-290호에 따르면 2020.12.14일부터 코로나19 신속항원검사는 의료취약지역 소재 요양기관 및 응급실에 내원한 환자 또는 중환자실에 입원



한 환자로서 코로나19감염이 의심되는 경우 급여로 사용이 가능하며 의료취약지가 아닌 지역은 비급여로 사용이 가능하다. 또한, 국내 식품의약품안전처에서 국내 3개 제품(㈜래피젠사의 BIOCREREDIT COVID-19 Ag Home Test Nasal, 에스디바이오센서(주)의 STANDARD Q COVID-19 Ag Home Test, 휴마시스(주)사의 휴마시스 코비드-19 홈테스트)에 대해 2021년 7, 8월에 허가하여 판매, 유통이 가능한 상황이다. 의료진은 신속항원검사의 주의점에 대해 인지하고 있으나 일반인은 이에 대한 인지 없이 편의성 면에서 선호도가 높을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

코로나19 신속항원검사는 보건복지부 고시 제2020-290호에 따라 2020.12.14일부터 의료취약지역 소재 요양기관 및 응급실에 내원한 환자 또는 중환자실에 입원한 환자로서 코로나19 감염이 의심되는 경우 급여로 사용이 가능하며 의료취약지가 아닌 지역은 비급여로 사용이 가능하다. 분류번호 누-662, 코드 D6620, 분류는 SARS-CoV-2 항원검사[일반면역검사]-간이검사이며 상대가치점수는 160.06이다. 본인부담률은 50%이다. 상기도검체로 실시한 경우 1회 인정하며 양성인 경우 코로나19 확진검사를 반드시 실시해야 하며, 음성 결과라도 환자 상태를 고려하여 의사 판단하에 코로나 19 확진검사 추가 실시가 가능하다. 코로나19 자가검사키트는 2021년 7월 23일 기준으로 총 1,568만개 생산되어 약 949만개가 약국, 편의점, 마트 등에 유통되었으며 3개 제품의 1일 최대 생산 가능량은 약 510만개이다. 비용은 2회 검사한 세트로 15,000원 선이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO는 세계보건기구로서 전세계 모든 나라에 적용될 수 있는 내용을 제시하고 있으며, 신속항원검사는 nucleic acid amplification test (NAAT) 즉 국내에서 사용중인 real-time RT-PCR 보다 저렴하고 빠르게 active SARS-CoV-2 감염을 진단하는데 사용할 수 있지만, 바이러스의 양이 많고, 병의 초기, 유병률이 5% 이상일 때 가장 적절하다고 제시하고 있다. 또한, 전염이 낮은 상황에서는 양성예측률이 낮으므로, 이런 경우 NAAT를 첫번째로 사용하는 것을 선호하며, 신속항원검사에서도 양성인 경우 확인용으로 NAAT를 사용하는 것을 선호한다고 명시하고 있다. 신속항원검사는 민감도가 NAAT 보다 낮으므로, 무증상 군을 대상으로 사용시 이런 한계점을 감안하고도 적용 가능한 집단을 신중하게 선택해야 한다고 제시하고 있다. NAAT의 사용이 제한된 환경에서는 유증상자와 접촉자나 의료종사자 등 감염위험도가 높은 무증상자에서 우선적으로 실시되어야 한다고 제시하여, NAAT를 사용할 수 없는 환경에서는 사용을 고려해야 한다. 종합적으로 WHO의 권고안은 NAAT를 사용할 수 없는 환경과 유병률이 높은 상황에서 신속항원검사의 사용을 제한하지 않는 권고안이라고 볼 수 있다.

미국 CDC의 Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-9 (Updated Sept. 9, 2021)에서는 다양한 검사환경에서 임상적, 공중보건학적 의미를 제시하고 있으며, SARS-CoV-2에 대한 진단적 가치와 선별적 가치에 따라 검사의 목적을 이해해야 하며, 유병률이

CQ1.2 신속항원검사
(Rapid antigen test, RAT)

**권고
고려사항**

낮은 상황에서는 특이도가 높은 검사라고 할지라도 위양성의 위험이 있음을 예를 들어 설명하고 있다.

영국 PHE에서는 신속항원검사를 COVID-19 증상이 없는 경우에만 사용하라고 권하고 있으며, 증상이 있는 경우 PCR 검사를 받도록 권고하고 있다. 영국은 다른 국가와 상당히 다른 접근법으로서, 신속항원검사 사용목적은 증세가 없으나 전염을 시킬 수 있는 군을 찾기 위한 목적인다고 하며, 개인이 요청시 정부에서는 자가 신속항원검사 kit(Xiamen Biotime Biotechnology, Xiamen, P.R.China) 14개를 한번에 발송하여 자가검사를 가능하게 하고 있다.

6. 기타 고려사항

코로나19 자가검사키트는 검체 채취시 유전자검사와는 달리 면봉을 콧속 1.5 cm 정도만 넣고 문지르도록 설명된 제품도 있다. 타액 검체의 경우 비인두도찰물보다 민감도가 낮고 논문 보고마다 검체 채취방법의 이질성이 커서 표준화하기 어려우므로 권고하지 않는다.

참고문헌

1. Alnababteh M, Hashmi MD, Vedantam K, Chopra R, Kohli A, Hayat F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: Single-center study. *Perfusion*. 2021;36(6):564-572.
2. Yang X, Cai S, Luo Y, Zhu F, Hu M, Zhao Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1289-1295.
3. Cain MT, Smith NJ, Barash M, Simpson P, Durham LA 3rd, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation with Right Ventricular Assist Device for COVID-19 ARDS. *J Surg Res*. 2021;264:81-89.
4. Fang J, Li R, Chen Y, Qin JJ, Hu M, Huang CL, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Curr Med Sci*. 2021;41(1):1-13.
5. Nguyen NT, Sullivan B, Sagebin F, Hohmann SF, Amin A, Nahmias J. Analysis of COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Managed With Extracorporeal Membrane Oxygenation at US Academic Centers. *Ann Surg*. 2021;274(1):40-44.
6. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):208-221.
7. Mustafa AK, Joshi DJ, Alexander PJ, Tabachnick DR, Cross CA, Jweied EE, et al. Comparative Propensity Matched Outcomes in Severe COVID-19 Respiratory Failure-Extracorporeal Membrane Oxygenation or Maximum Ventilation Alone. *Ann Surg*. 2021;274(5):e388-e394.

(WHO. Interim guideline. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Oct. 2021).

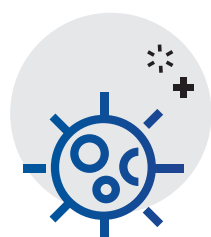
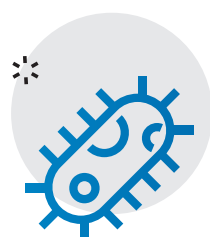




코로나19 환자 치료를 위한
임상진료지침

Korean Academy of Medical Sciences

- National Evidence based Healthcare Collaborating Agency



영상검사



CQ1 조영증강 흉부CT 촬영

문장형 임상질문

코로나19 진단 및 치료 중인 환자에서 폐색전증이 의심되는 경우 조영증강 흉부CT는 진행되어야 하는가?

PICO 요소

Population: 폐색전증이 의심되는 코로나19 환자
Intervention: 조영증강 흉부CT
Comparators: no CT, 비조영 흉부CT
Outcomes:
 (핵심적) 발견율
Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

권고문

1. 폐색전증이 의심 (혈액검사에서 D-dimer가 상승하였고 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등과 같은 의심증상 발현 시)되는 코로나19 환자에게 조영증강 흉부CT 촬영을 고려할 수 있다. (근거 수준: 매우 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

조영증강 흉부CT 관련 기본 정보

CT (Computed Tomography)는 기본적으로 방사선을 를 사용하여 폐첨부에서 폐기저부까지 전 흉부를 포함하는 진단영상검사이다. 특히 조영증강 CT (contrast enhanced CT)의 한 종류인 CT폐혈관조영술 (CT pulmonary angiography, CTPA)은 혈관내 조영제 주입 후 폐동맥에서 조영제 농도가 가장 높을 때 촬영되어 폐색전이 있는 경우 조영제와 대비되어 충만결손으로 나타나 폐색전증에 대한 높은 진단능을 보인다.

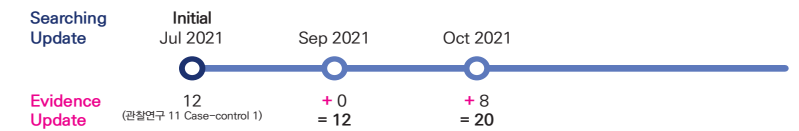
근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 5일 최초 검색완료(총 916건) 이후 3번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 942(26건 추가)건이 검색되었다. 이번 권고문에는 10월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 688건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 65편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 20편의 연구가 선택되었다.



2편은 비교군이 있는 case-control 연구, 18편은 단일군 연구를 포함한 관찰연구이었고, 이중 5건은 다기관 연구였다. 출판 국가별로는 영국 4건, 프랑스, 이탈리아와 미국이 각각 3건, 그 외 중국, 독일, 크로아티아, 스페인, 네덜란드, 스웨덴, 사우디아라비아가 각각 1건씩 포함되었으며, 유럽이 가장 높은 빈도를 보였다.



[그림 1]. 근거 확인 업데이트 현황

- 환자의 특성

포함된 연구들은 코로나19로 진단된 (역전사 중합효소 연쇄반응 양성) 18세 이상의 성인 환자 중 임상적으로 폐색전증이 의심(호흡곤란, 저산소증, 흉통 등)되거나 높은 D-dimer level을 보이는 환자들이다. 대부분의 연구는 63세(연령 범위 59.8~71), 남녀 비율은 비슷하였다.

폐색전증을 의심하게 되는 D-dimer 역치값을 제시한 연구가 4건이 있었는데, Tuck 등과 Riyahi 등의 두 연구에서는 1,500 ug/L를 기준으로 이보다 더 높은 환자에서 폐색전증의 발견율이 더 높았다고 하였다 (Tuck, 민감도 81%, 특이도 70%; Riyahi 민감도 100%, 특이도 62%). Ooi 등의 연구에서는 D-dimer의 역치값을 2,247 ug/L (민감도 72%, 특이도 74%), PoloFriz 등의 연구에서는 2,454 ug/L (민감도 63%, 특이도 73%)로 제시하였다. 또한 Korevaar 등의 연구에서는 D-dimer level이 1,000 ug/L을 넘을 때 조영증강 흉부CT가 폐색전증의 도움을 준다고 언급하였다. Chen 등의 연구에서는 폐색전증이 있는 그룹과 없는 그룹 사이의 D-dimer level의 유의한 차이를 보였다 (11,070 ug/L vs. 2,440 ug/L, p=0.003).

- 발견율

코로나19로 진단된 환자 중 임상적으로 폐색전증이 의심되어 조영증강 흉부CT를 시행한 환자들에서 폐색전증의 발견율을 보고한 문헌은 20편(7,090명)으로 평균 22.1% ± 10.8% (2~40%, median 22%)이었다. 문헌에서 제시한 발견율로 메타 분석을 수행한 결과, 0.20 (95% CI 0.15~0.26, I²=97.5)로 나타났다.

모든 연구가 입원 환자를 대상으로 하였으며, 대부분의 연구 (17건)에서 코로나19 환자에서 일반인구와 비교하여 폐색전증의 발견율이 높으므로, 환자가 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등을

CQ1 조영증강 흉부CT 촬영

**근거 요약
(Evidence
summary)**

호소하거나 D-dimer level이 높은 경우 조영증강 흉부CT가 폐색전증의 진단과 환자의 치료 및 예후에 영향을 준다고 밝혔다. 3건의 연구에서는 응급실 환경에서 폐색전증의 발견율을 보고하였는데, 이 중 Korevaar 등의 연구에서는 코로나 19 환자에서 폐색전증의 발생 빈도가 높으므로 응급실에서 D-dimer가 1,000 ug/L이상 증가하고 폐색전증이 의심될 때 조영증강 흉부CT를 찍을 것을 추천하였다. 그러나 Birk 등의 연구에서는 응급실 환경에서 코로나19 환자의 폐색전증 발생빈도는 코로나19 진단되지 않은 환자군이나 팬데믹 이전의 상황과 비교하였을 때, 빈도의 차이가 없다고 보고하였다. 또한 Freund 등이 시행한 다기관 연구에서도 응급실에서 진단된 코로나 19 환자들의 폐색전증의 위험도는 코로나19 질병과는 통계적으로 상관성이 없다고 밝혔다.

- 임상경과와 관련된 내용

Tuck, Arru, Expallargas Ooi 등 4개의 연구에서 코로나19폐렴의 중증도와 폐색전증의 연관성을 밝혔고, 중증 폐렴일수록 폐색전증과 연관성이 있었다. 그러나 Poyiadji 등의 연구에서는 중환자실 입원이나 기계호흡 등의 임상경과와 폐색전증의 유무에는 차이가 없음을 밝혔다. Chen 등의 연구에서도 폐색전증이 있는 그룹과 없는 그룹에서 사망률의 차이가 없었다. 이외의 사망률과 연관성이 있는 것으로 보이는 인자는 나이, D-dimer level과 dual-energy CT에서의 정량적 폐실질관류 (quantitative lung parenchymal perfusion) 등 이었다.

표 1. GRADE 결과요약표

Outcomes (Importance)	No. of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard care	Risk difference with Aspirin and/or anticoagulants
폐색전증 발견율	7,020 (20 single arm studies)	⊕○○○ Very low	입원 환자를 대상으로 조영증강 흉부 CT촬영 결과, 폐색전증발견율은 평균 22.1% ± 10.8% (2~40%, median 22%). 메타 분석 결과, 발견율이 20%(95% CI 0.15~0.26)으로 나타났고, 이질성이 97%임		

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

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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



**권고
고려사항**

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 모든 연구에서 QUADAS 질평가 영역인 '환자 선택'과 '참고표준검사'에서 비풀림 위험이 '높음'으로 평가하였고, 높은 이질성으로 인하여 비일관성 항목에서 한 등급을 낮추었고, 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '매우 낮음'으로 평가되었다. 따라서 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

코로나19 환자의 선별검사로써 흉부X선 검사에서 폐렴 소견이 뚜렷하지 않으나 임상적으로 폐렴이 의심되는 경우나 임상적으로 가능성이 높으나 역전사 중합효소 연쇄반응 결과가 음성일 경우 시행할 수 있다. 조영증강 여부와 관계없이 흉부CT는 흉부X선 검사에 비교하여 코로나19 환자의 진단에 도움이 되며, 추가적인 합병증이나 다른 진단을 확인하는데 유용하다. 폐색전증을 영상검사로 확인하기 위해서는 조영 검사가 필요하며, 요오드화 조영제의 과민반응 등의 위해가 있을 수 있으므로, 전처치가 필요할 수 있다. 또한 조영 검사를 시행하기 위해 환자와 의료진의 접촉시간이 길어지므로, 이에 대한 감염전파의 위험성을 고려해야 한다.

3. 가치와 선호도

코로나19 환자의 선별검사로써 환자와 의료진의 접촉시간을 줄이기 위해 비조영 흉부CT를 권고하나, 폐색전증이 의심되는 경우 조영증강 흉부CT를 고려할 수 있다. 이에 대한 검사의 이득과 감염전파의 위험등의 위해를 고려하여 꼭 필요한 경우에 검사를 시행하고, 각 기관의 감염관리지침에 따라 의료진의 안전 및 전파방지 조치를 취해야 한다.

4. 자원(비용 포함)

코로나19 환자의 진단을 목적으로 한 조영증강 흉부CT는 요양급여를 인정하여 비용적으로 고려될 문제는 없을 것으로 생각된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

현재까지 코로나19 환자의 폐색전증 진단을 위한 조영증강 흉부CT의 유용성에 대한 임상진료지침은 없다.

6. 기타 고려사항

COVID19 환자에서는 폐렴과 폐색전증이 동반되었다는 보고가 많다. 폐색전증은 폐렴과 치료방식이 다르기에 폐색전증 유무를 확인하는 것이 중요하다. 폐색전증은 항응고제 투여와 같은 적절한 조치가 미루어질 경우 폐렴과는 별개로 심부전을 유발할 수 있다. 조영증강 흉부CT는 폐색전증 진단 능력이 탁월한 영상검사이며, 임상에서 진단의 기준으로 사용되고 있다.

영상검사 촬영과정에서 감염 전파를 예방하기 위해 방역조치가 동반된 영상검사장비 운용이 필요하다.

CQ1 조영증강 흉부CT 촬영

참고문헌

1. Arru CD, Digumarthy SR, Hansen JV, Lyhne MD, Singh R, Rosovsky R, et al. Qualitative and quantitative DECT pulmonary angiography in COVID-19 pneumonia and pulmonary embolism. *Clinical radiology*. 2021;76(5):392.e1-.e9.
2. Birk R, Shaw D, Kennedy C, Higashi Y, Patel R, Gupta A, et al. Low Detection Rate of Pulmonary Embolism in Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Single-Centre UK Study. *Current problems in diagnostic radiology*. 2021;50(5):656-61.
3. Budimir Mršić D, Perković-Tabak L, Čavar M, Luetić A, Petričević M, Dolić K. Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Occurs in Predominantly Elderly Patients with Comorbidities: A Single Center Retrospective Study. *Gerontology & geriatric medicine*. 2021;7:23337214211017398.
4. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620936772.
5. Espallargas I, Rodríguez Sevilla JJ, Rodríguez Chiaradía DA, Salar A, Casamayor G, Villar-García J, et al. CT imaging of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *European radiology*. 2021;31(4):1915-22.
6. Freund Y, Drogrey M, Miró Ò, Marra A, Féral-Pierssens AL, Penaloza A, et al. Association Between Pulmonary Embolism and COVID-19 in Emergency Department Patients Undergoing Computed Tomography Pulmonary Angiogram: The PEPCOV International Retrospective Study. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2020;27(9):811-20.
7. Korevaar DA, Aydemir I, Minnema MW, Azijli K, Beenen LF, Heijmans J, et al. Routine screening for pulmonary embolism in COVID-19 patients at the emergency department: impact of D-dimer testing followed by CTPA. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021:1-6.
8. Larsen K, Coolen-Allou N, Masse L, Angelino A, Allyn J, Bruneau L, et al. Detection of Pulmonary Embolism in Returning Travelers with Hypoxemic Pneumonia due to COVID-19 in Reunion Island. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;103(2):844-6.
9. Meiler S, Hamer OW, Schaible J, Zeman F, Zorger N, Kleine H, et al. Computed tomography characterization and outcome evaluation of COVID-19 pneumonia complicated by venous thromboembolism. *PloS one*. 2020;15(11):e0242475.
10. Ooi MWX, Rajai A, Patel R, Gerova N, Godhamgaonkar V, Liong SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *European journal of radiology*. 2020;132:109336.
11. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):E335-e8.
12. Tuck AA, White HL, Abdalla BA, Cartwright GJ, Figg KR, Murphy EN, et al. To scan or not to scan - D-dimers and computed tomography pulmonary angiography in the



- era of COVID-19. *Clinical medicine (London, England)*. 2021;21(2):e155-e60.
13. Jin KN, Yoon SH, Park CH, Beck KS, Do K-H, Yong HS. KSR/KSTR Guidelines for the Use of Diagnostic Imaging for COVID-19. *J Korean Soc Radiol*. 2020;81(3):577-82.
 14. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-e80.

CQ2 흉부영상 X선 추적검사

문장형 임상질문

유증상 코로나19 감염 환자에서 흉부X선 추적검사를 진행해야 하는가?

PICO 요소

Population: 유증상 코로나19 환자
Intervention: 흉부영상 X선 추적검사
Comparators: 추적검사 없음
Outcomes:
 (핵심적) 흉부X선 상 폐병변의 변화
Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

권고문

2. 코로나19 감염환자는 치료과정 및 격리치료 종료 후 흉부X선 추적검사를 고려할 수 있다.
 (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

흉부영상 X선 검사 관련 기본 정보

흉부X선검사는 임상에서 흔히 사용되는 기본 영상검사이다. 흉부 전체를 한 장의 사진에 나타냄으로써 폐질환에 대한 전체윤곽 파악이 쉽고 추적검사가 용이하여 병변의 변화를 관찰 수 있다는 장점을 가지고 있다.

일반적으로 흉부X선검사는 환자의 흉곽 정면을 보여주는 사진이며 촬영방법에 따라 1) 흉부후전사진 (chest posteroanterior view)과 2) 흉부전후사진 (chest anteroposterior view)으로 나뉜다 (표1). 흉부X선검사 촬영방법에 따라 운영방법 및 감염원 확산을 예방하기 위한 검사 전/후의 방역조치가 달라질 수 있다.

표 1. 흉부X선검사 종류별 검사진행 방법

검사종류	흉부후전사진 (chest posteroanterior view)	흉부전후사진 (chest anteroposterior view)
X선발생장치	환자의 등 뒤편에 위치	환자의 전면에 위치
환자촬영자세	환자 서있는 자세에서 촬영	환자 누운 자세에서 촬영
촬영장비	촬영실 고정형	이동형



근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 5일 최초 검색완료(총 583건) 이후 2번의 검색 업데이트 (9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 607(24건 추가)건이 검색되었다. 이번 권고문은 10월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 517건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 60편의 원문을 검토하였고 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하여, 최종적으로 9편의 연구가 선택되었다. 최종 선정된 연구는 모두 후향적 코호트 연구이다. 국가별로는 한국, 영국 그리고 이탈리아 연구자들이 발표한 연구가 각각 2편씩 포함되었으며 이집트와 요르단 연구자들이 발표한 연구들이 1편씩 있었다.

- 환자의 특성

선택된 연구들은 성별에 관계없이 역전사 중합효소 연쇄반응 (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)을 통해 코로나19감염이 확인되어 격리치료를 받는 환자들을 대상으로 하였다. 요르단 연구자 Liqa등의 연구에서는 3세 소아도 연구대상에 포함되었으나 대부분의 연구에서 환자들의 평균연령은 40세 이상이었으며 주로 18세 이상의 성인들을 대상으로 하였다. 연구결과 상 환자들은 무증상에서부터 발열, 기침, 흉통 및 호흡곤란까지 다양한 임상형태를 보여주었다. 이들 중 유증상자들 (symptomatic patients)의 경우 격리치료 시작시점에 기본적으로 흉부영상X선 검사를 받았고 이후 격리치료과정에서 초기 흉부영상X선 검사의 결과와 상관없이 흉부영상X선 추적검사가 주기적으로 진행되었다. 본 임상 질문이 주목하는 환자의 특징을 정리하자면 성별, 인종과는 상관없이 발열 또는 호흡기 증상을 보이며 RT-PCR을 통해 코로나19감염이 확진 되었던 성인이 되겠다.

- 흉부X선 상 폐병변의 주요변화

1. 확진 후 초기 흉부X선 검사는 정상이었으나 치료 중 새로운 폐 병변 발견
2. 확진 후 치료 중 흉부X선 검사에서 기존 폐병변의 악화 발견
3. 완치판정 후 흉부X선 상 염증흔적 및 폐섬유화 발견

Vespro등은 유증상자 382명에 대해 격리치료 시작시점과 격리치료 4일 후 흉부영상X선 검사소견을 비교 시 286명(68.6%)에서 폐병변의 악화를 확인할 수 있었다고 보고하였다. 또한 Yasin 등은 격리치료 시작시점에 정상 흉부X선 소견을 보였던 환자들 중 13.7%에서 격리치료 중 추적영상검사에서 이상소견이 추가로 나타났음을 보고하였다. Kim등의 연구에서는 흉부 전산화단층촬영(Computed Tomography, CT)으로 진단된 폐렴환자 28명 중 13명 (46.4%)만이 흉부X선 검사에서 이상을 보였으나 이후 7일 이내 3명의 환자에서 추적영상검사 상 이상소견을 확인할 수 있었다. 다른 관점에서 Hartelius등은 중증 이상의 심각한 폐렴 환자들 중 완치 후 퇴원한 환자들을 대상으로 퇴원 후 약 10주되는 시점에서 추적영상검사를 시행하였고 이들 퇴원 환자들 중 21.9%에서 여전히 섬유화와 같은 폐손상소견이 있음을 보고하였다.

CQ2 흉부영상 X선 추적검사

근거 요약 (Evidence summary)

- 임상경과와 관련된 내용

임상적 경과를 연구한 Jung등은 고령의 환자에서 격리치료 중 임상증상의 악화와 추적영상검사 상 폐병변의 악화 사이에 유의한 상관성이 있음을 보고하였다. Maroldi등 역시 사망자 109명에 대해 격리치료 중 시행한 흉부X검사에서 폐병변의 범위와 진행정도가 320명의 완치 후 퇴원한 사람들의 것들 보다 유의하게 심각하였음을 보고하였다.

권고 고려사항

1. 근거수준

포함된 연구에서 QUADAS 질평가 영역인 '환자 선택' 영역에서 비뚤림 위험이 높아 한 등급 낮추었고, 양적합성 등이 이루어지지 않아 비밀정성 항목에서 등급이 낮아져 '매우 낮음'으로 평가하였다. 따라서 본 임상 질문에 대한 종합 근거 수준은 '매우 낮음(very low)'로 평가하였다.

2. 이득과 위해

대상 연구들 중에서 흉부X선 추적검사 시행의 여부를 평가한 자료는 없었다. 다만 X선 검사로 인해 환자가 방사선에 노출될 수 있음을 인지해야 한다. 흉부X선 일 회 촬영 시 노출되는 방사선 피폭량은 0.01~0.2 mSv로 연간 피폭 허용량인 1 mSv보다 적다. 일회 흉부 X선 촬영에 의한 암의 발생빈도는 1만명 중 1명 정도로 예측되나 그럼에도 폐렴 환자에서는 검사 건 수가 증가할 경우 환자의 방사선 피폭량 역시 증가하게 된다.

3. 가치와 선호도

흉부X선 검사는 이미 임상에서 적극적으로 사용되고 있으며 사용 경험이 축적된 만큼 선호도가 높을 것으로 예상된다. 다만 진단검사의 특성 상 이득과 위해를 명확하게 비교한 연구가 부족하여 가치를 명확하게 정의하기는 어렵다. 따라서 임상적 결과와 활용에 관한 추가 연구가 필요하다.

4. 자원 (비용 포함)

흉부X선 검사장비는 국내 보급율이 높으며 CT와 같은 타 영상장비에 비해 상대적으로 운용비가 저렴하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2021년 WHO진료지침에서는 폐질환이 악화되거나 치료효과가 없는 환자를 대상으로 흉부X선 추적검사를 추천하고 있다. 또한 폐렴완치 여부를 확인하기 위해서라도 흉부X 추적검사가 필요하다고 WHO진료지침은 기술하고 있다.



이에 비해 본 지침에서는 초기 흉부X선 검사에서 정상소견인 환자 역시 추적검사 대상에 포함하였으며, 또한 완치판정을 받은 환자에서도 폐손상과 섬유화 진단을 위한 추적검사가 필요할 수 있음을 제안한다.

6. 기타 고려사항

영상검사 촬영과정에서 감염 전파를 예방하기 위한 방역조치가 동반된 영상검사장비 운용이 필요하다.

참고문헌

1. Baek MS, Cha MJ, Kim MC, Chung JW, Kim WY, Choi H, et al. Clinical and radiological findings of adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia from SARS-CoV-2 and endemic human coronaviruses. PLoS One. 2021 Jan 14;16(1):e0245547.
2. Hartelius C, Jayadev A, King J. COVID-19 pneumonitis rehabilitation: when is the best time for a follow-up chest X-ray? Clin Med (Lond). 2021 Mar;21(Suppl 2):27-28.
3. Jung HK, Kim JY, Lee MS, Lee JY, Park JS, Hyun M, et al. Characteristics of COVID-19 Patients Who Progress to Pneumonia on Follow-Up Chest Radiograph: 236 Patients from a Single Isolated Cohort in Daegu, South Korea. Korean J Radiol. 2020 Nov;21(11):1265-1272.
4. Kim ES, Chin BS, Kang CK, Kim NJ, Kang YM, Choi JP, et al. Clinical Course and Outcomes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: a Preliminary Report of the First 28 Patients from the Korean Cohort Study on COVID-19. J Korean Med Sci. 2020 Apr 6;35(13):e142.
5. Mallia P, Meghji J, Wong B, Kumar K, Pilkington V, Chhabra S, et al. Symptomatic, biochemical and radiographic recovery in patients with COVID-19. BMJ Open Respir Res. 2021 Apr;8(1):e000908.
6. Maroldi R, Rondi P, Agazzi GM, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? Eur Radiol. 2021 Jun;31(6):4016-4022.
7. Rousan LA, Elobeid E, Karrar M, Khader Y. Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia. BMC Pulm Med. 2020 Sep 15;20(1):245.
8. Vespro V, Andrisani MC, Fusco S, Di Meglio L, Plensich G, Scarabelli A, et al. Chest X-ray findings in a large cohort of 1117 patients with SARS-CoV-2 infection: a multicenter study during COVID-19 outbreak in Italy. Intern Emerg Med. 2021 Aug;16(5):1173-1181.
9. Yasin R, Gouda W. Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2020;51(1):193.

코로나19 환자 치료를 위한

임상진료지침

발행일	2022.01
발행처	한국보건의료연구원
주소	서울특별시 광진구 능동로 400(중곡동) 보건복지행정타운 3~5층
전화	02-2174-2700
홈페이지	https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C174/F/58/list.do



코로나19 환자 치료를 위한
임상진료지침

한국보건 의료연구원 - 대한의학회

Korean Academy of Medical Sciences
- National Evidence based Healthcare
Collaborating Agency