

코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 임상진료지침 개발

- 살아있는 가이드라인(living guideline) 방법론 적용

NECA-P-20-002

코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 임상진료지침 개발

-살아있는 가이드라인(living guideline) 방법론 적용

2020. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 면제심의 (NECA IRB20-030)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2020년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NP20-002)의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

염준섭 연세대학교 의과대학 세브란스병원 감염내과 교수

최미영 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 부연구위원

참여연구원(내부)

박동아 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구위원

유수연 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 부연구위원

이현정 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 부연구위원

김지민 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 주임연구원

김 연 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

박정은 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

류승은 한국보건의료연구원 임상근거연구팀 연구원

참여연구원(외부)

김선빈 고려대학교 의과대학 안암병원 감염내과

허경민 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

허중연 아주대학교병원 감염내과

주은정 강북삼성병원 감염내과

윤영경 고려대학교 안암병원 감염내과

김운정 가톨릭대학교 인천성모병원 감염내과

정수진 연세대학교 의과대학 세브란스병원 감염내과

서유빈 한림대학교 강남성심병원 감염내과

최원석 고려대학교 의과대학 안산병원 감염내과

김예진 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

백경란 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

차 례

요약문	i
Executive Summary	vii
I. 가이드라인 개발 기획	
1. 지침개발 배경 및 목적	1
2. 지침 적용 대상자	3
3. 지침 목표 사용자	4
4. 지침범위 및 핵심질문 개발	4
5. 지침개발 그룹 및 운영	9
6. 이해관계상층 관리	10
7. 재정 및 편집의 독립성	10
II. 가이드라인 개발 방법	
1. 개발방법 개요	11
2. 진료지침 검색과 선택	12
3. 진료지침 질 평가	17
4. 최근 근거의 검색 및 선택	17
5. 근거의 비뿔림 위험 평가	21
6. 근거 합성	21
7. 근거수준과 권고등급	22
8. 권고문 도출 및 합의	24
III. 권고문	
1. 권고문 도출결과	25
2. 임상질문별 권고문	30
IV. 가이드라인 확산 및 보급	
1. 외부검토 과정 및 결과	99
2. 승인 및 확산	99

V. 실행방안 및 향후 계획	
1. 추가검토 및 제한점	100
2. 실행 방안 및 제언	100
3. 진료지침 개정 계획	101
VI. 참고문헌	102
VII. 부록	
1. 주요지침 별 중증도 비교	104
2. 검색전략(별도파일)	
3. 핵심질문별 근거표(별도파일)	
4. 핵심질문별 권고비교표 및 수용성/적용성 평가결과	109
5. 이해상충선언서 서식 및 결과	131
6. 외부 검토 결과	134

표 차례

표 1	증증도 분류 체계 및 정의	3
표 2	2020년 개발 고려 핵심질문 및 주요 지침별 포괄범위	5
표 3	임상핵심질문의 PICO 요소	8
표 4	지침개발 위원회	9
표 5	지침개발 자문위원회	10
표 6	진료지침 검색에 포함된 기관	12
표 7	검색어 예시 (PubMed)	13
표 8	진료지침 선택 기준	16
표 9	검색어 예시 (CQ1-Remdesivir)	18
표 10	연구 선택기준	20
표 11	GRADE 근거수준과 의미	23
표 12	GRADE 근거수준 평가 과정	23
표 13	GRADE 권고등급과 의미	24
표 14	최종 선택된 지침 4편의 AGREE II 평가 결과	26
표 15	최종 선택된 지침 4편의 방법론적 특성	27
표 16	최신성 검토를 위한 문헌검색 결과	27

그림 차례

그림 1	진료지침 개발 과정 전체 모식도	2
그림 2	상세 개발과정에 대한 모식도	11
그림 3	수용개작 대상 진료지침 검색 및 선정과정 흐름도	26

요약문(국문)

□ 연구 배경

코로나19는 2020년 현재 전세계적으로 가장 많이 확산된 감염병으로서 각국의 방역 노력에도 불구하고 확실한 치료제가 개발되지 않았고, 백신은 개발 초기의 단계에 있다. 한국은 성공적인 방역을 통해 국민의 건강을 보호해왔으나, 실제 임상 현장에서는 입원 환자들의 폐렴 및 기타 장기 감염 관련 치료와 관련된 신속하고 근거에 기반한 임상진료 지침 개발 요구가 높다. 현재 전세계에서 백신 개발 및 치료제 개발을 위한 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. 다양한 임상 양상과 치사율을 보이는 코로나19와 관련하여 현재로서 지지 치료 외에 확립된 항바이러스제 표준 치료방법은 없으나, 최신 근거들을 바탕으로 하여 도움이 될 수 있는 항바이러스제 및 기타 약물 치료에 대해 이 지침을 통해 소개하고자 한다.

□ 연구 목적

코로나19로 입원하는 환자들의 치료를 담당하는 의료진을 위해 최신의 치료방법에 대한 근거들을 검토하여 국내 상황에 맞는 근거기반 치료 임상진료지침을 신속하게 개발하는 것이다.

또한, 본 지침은 가이드라인 개발 방법론 측면에서는 코로나19와 같은 긴급한 상황 속에서 신속하면서도 최신의 근거를 기반으로 하는 가이드라인 개발 방법론을 탐색하여 적용하고자 한다.

□ 연구 방법

본 지침은 가이드라인 개발 방법론 측면에서는 짧은 기간 내 신속한 권고안 개발을 위해 주요 국가 및 기관의 최신 가이드라인을 검토하여 활용하는 수용개작 방법을 기반으로 한다. 또한 최신 근거를 지속적으로 반영하는 살아있는 가이드라인(living guideline) 개발 방법론을 적용하고자 하였다. 가이드라인 개발 과정은 다음과 같다

○ 진료지침의 검색

검색원 선정 및 검색전략 구성 그리고 실제 문헌검색과 업데이트 전체 과정을 문헌정보검색전문가와 함께 논의하여 진행하였다. 2020년 6월 이후 발표된 논문들을 포함하는 진료지침들 혹은 지속적인 갱신을 하고 있는 living guideline들을 수용개작 대상으로 하기로 하였다.

○ 검색원

문헌 검색데이터베이스는 국외 PubMed와 EMBASE를 검색하였고 주요 진료지침 가이드라인 데이터베이스와 웹사이트를 검색하였다. 특히 진료지침 개발에 소요되는 시간을 고려했을 때, 출판 문헌으로 나온 가이드라인보다는 웹사이트가 실시간 근거 업데이트가 잘되고 있어 신뢰할 수 있는 주요 정부 기구와 기관 및 학회 사이트를 직접 검색하는 것이 주요하다고 판단하였다.

○ 검색전략

PubMed와 EMBASE를 기반으로 질환 및 치료제 검색용어 선정 및 진료지침 검색을 위한 필터를 적용하였다. 검색어는 ‘coronavirus’, ‘novel coronavirus’, ‘novel coronavirus 2019’, ‘2019 nCoV’, ‘임상진료지침’, ‘Wuhan coronavirus’, ‘Wuhan pneumonia’, ‘SARS-CoV-2’, ‘severe acute respiratory syndrome’, ‘treatment’, ‘therapy’, ‘antiviral’ 그리고 각 임상질문의 주요 치료제 용어를 기반으로 통제어와 자연어를 조합하여 사용하였다.

○ 진료지침 선택 기준

2020년 6월 이후에 나온 연구들이 코로나19 치료경험에 대해 질적으로나 양적으로 신뢰할 만한 정보를 담고 있어 가능한 최근 guideline이면서 방법론적 질이 높은 진료지침을 선택하기로 하였다. 주요 국가 및 기구에서 개발된 지침이면서 선정된 임상질문에 대한 권고를 포함하며 자주 업데이트 되고 있는 지침을 선정 대상으로 하였다.

○ 진료지침의 질 평가

진료지침의 질 평가는 AGREE 2 도구를 이용해서 3인씩 평가하였다. 평가자 간 변이를 줄이기 위하여 대한의학회에서 개발한 K-AGREE 평가서식을 활용하였다. AGREE 평가 시, 평가 결과의 재현성과 명확성을 확보하기 위하여 점수를 부여하는 데 근거가 된

내용을 코멘트 란에 기입하였으며, 평가자들의 평가 결과를 공유하며, 필요 시 오류나 실수에 의한 잘못된 평가 결과를 수정할 수 있는 재검토 과정을 거쳤다. 진료지침의 질평가 이후 AGREE 3개 영역에서 70점 이상을 받은 진료지침을 최종적으로 활용하기로 하였다.

○ 최신 근거의 검색 및 선택

기존 진료지침의 근거표에서 선택된 근거문헌을 검토하여 수용하며, 추가 문헌의 검색 원으로 신속성을 고려하여 국외는 PubMed, 국내 DB는 KMBASE를 이용해 검색하였다. 코로나19의 근거문헌 출판이 신속하게 진행되는 점을 고려하여 preprint DB 중 MedRxiv, bioRxiv를 이용하기로 하였으나 실제 일차 검색 후 결과를 보았을 때, 충분한 양의 문헌이 출판되고 있어 MedRxiv, BioRxiv는 검색결과를 검토는 하였으나 포함시키지 않기로 했다. 검색어는 진료지침의 검색전략을 활용하되 치료제별로 검색어를 선별하여 검색전략을 마련하였다.

코로나19 치료제에 대한 문헌이 지속적으로 업데이트되고 있어, 검색은 1개월 단위로 업데이트하여 주요 근거를 확인하여 권고 개정에 반영하였다. 지속적 근거 업데이트 관리를 위해 문헌 선별과정에는 유료 체계적문헌고찰 반자동화 소프트웨어인 Covidence를 구매하여 활용하였다.

지침 선별기준과 마찬가지로 2020년 6월 이후에 발간된 코로나19 치료제에 대한 연구 중 임상질문에 해당하는 치료법을 중재로 포함하고 있는 인간대상 연구를 선정 대상으로 하였다. 연구설계의 경우는 무작위배정임상시험연구 또는 comparative design의 관찰연구를 포함하되 임상질문별로 근거의 양을 확인한 후 결정하기로 했다.

○ 선택한 일차문헌의 비플립 위험 평가

기존 진료지침의 근거표에서 비플립위험이 평가된 근거문헌은 기준에 맞는지 검토하여 가능한 한 기존의 비플립위험 평가 결과를 수용하였다. 추가 검색된 근거의 질평가는 연구디자인에 따라 적합한 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치시 합의하고 이를 통해 합의가 안될 경우에는 제3자의 의견을 받아 합의했다.

□ 연구 결과

○ 진료지침의 선정 및 평가

진료지침 검색과정에서 수기검색을 통해 찾은 총 11개 진료지침 중 7개에 대해 AGREE 평가를 시행하였고, 이후 DB 검색을 통해 찾은 5개 진료지침 중 1편은 수기검색에서 찾은 지침과 겹쳐 나머지 4개의 지침에 대해서 추가로 AGREE 평가를 시행했다. AGREE 평가 주요 영역 3개에서 70점 이상을 만족하면서 최신성을 고려했을 때, 4편의 진료지침이 최종 선택되었다. 다만 평가된 11편의 진료지침의 권고비교표를 작성해서 다른 나라 권고 동향을 참고하는데 활용하였다.

○ 근거표 작성 및 최신성 검토

선정한 진료지침에서 선택배제 기준에 따라 선정 문헌을 포함한 근거표를 작성하였다. 질평가는 기존 가이드라인의 질평가 결과를 재검토하여 수용하고, 적절하지 않은 경우는 재평가하였다. 2020년 11월 9일과 2020년 12월 9일에 검색한 문헌을 검토하여 근거표에 추가하였다.

○ 권고문 도출 과정

임상질문 담당 실무위원들이 근거요약과 권고고려사항에 대한 검토를 마치고 권고문 초안을 작성하였고, 전체 회의에서 최종 권고문과 근거수준, 권고등급을 결정하였다. 이후 자문위원과 검토위원의 외부검토를 서면으로 받고 재논의 후 최종 권고문을 완성하였다.

• 권고문 요약

총 10개의 임상질문에 대한 권고문은 아래와 같이 요약되었다.

임상질문	권고문	근거수준	권고 등급
CQ1. Remdesivir	1-1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다.	중등도	B
	1-2. 1번에 해당되지 않는 코로나19 환자들에게 렘데시비르의 투여에 대한 권고를 보류한다.	중등도	I
CQ2. HCQ +/- azithromycin	코로나19 환자에게 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine, HCQ) 단독 요법 및 아지스로마이신(Azithromycin, AZM)과의 병합 요법을 권고하지 않는다.	높음	C
CQ3. LPV/r	코로나19 환자에게 로피나비르/리토나비르(Lopinavir/Ritonavir, LPV/r)의 투여를 권고하지 않는다.	높음	C
CQ4. 기타 항바이러스제	코로나19 환자에게 파비피라비르(Favipiravir), 리바비린(Ribavirin), 우미페노비르(Umifenovir), 발록사비르(Baloxavir marboxil) 등 기타 바이러스 억제 효과가 있다고 알려진 억제 투여를 중등도와 상관없이 권고하지 않는다.	낮음	C
CQ5. 스테로이드	5-1. 코로나19로 인한 중증(severe) 또는 심각(critical)한 환자에게 스테로이드(Steroid) 투여를 권고한다. <i>임상적 고려사항: 스테로이드는 하루 덱사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여 할 수 있다. (하이드코르티손 150-200mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg)</i>	중등도	A
	5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
CQ6. IL-6 억제제	6-1. 코로나19 중증 이상 환자에게 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제는 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	중등도	B
	6-2. 코로나19 경증 환자에서는 인터루킨-6 억제제 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
CQ7. IL-1 억제제	코로나19 환자에게 인터루킨-1(Interleukin-1, IL-1) 억제제 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ8. Interferon	코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	낮음	B
CQ9. 회복기 혈장	코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료에 대한 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ10. Conventional IVIG	코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로불린(Conventional intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여는 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.	낮음	C

□ 결론

이번 가이드라인은 코로나19 입원환자의 치료에서 우선적으로 고려되는 약물들의 최신 근거 및 국외 권고를 검토하여 신속하게 근거기반 방법론을 적용하여 권고안을 도출하였다.

제한점으로는 코로나19 상황의 응급성을 고려하여 단기간에 권고문을 개발하기 위해서 폭넓은 다학제 구성이나 모든 데이터베이스의 검색과 같은 일부 방법론적인 부분에서 엄격성을 제한적으로 적용할 수밖에 없었다. 향후 본 연구에서 개발한 가이드라인에 살아있는 가이드라인(living guideline) 방법론을 적용하고 대한의학회 산하 여러 전문학회와 협업하여 범위와 임상질문을 좀 더 확장하여 시간적 제약으로 인해 확인하지 못한 추가적인 치료방법 및 비약물적 중재법 등에 대해서도 최신의 근거기반 방법론을 적용한 권고문을 추가로 도출하고자 한다.

주요어 코로나19, 약물 치료, 임상진료지침

Executive Summary

Developing the evidence-based Korean clinical practice guideline for treating patients : Applying living guideline methodology

Miyoung Choi¹, Joonsup Yeom², Dong Ah Park¹, Suyeon Yu¹, Lee Hyeon-Jeong¹, Jimin Kim¹, Yan Jin¹, Jungeun Park¹, Seungeun Ryoo¹, Sunbean Kim³, Kyungmin Huh⁴, Jungyeon Heo⁵, Eunjeong Joo⁶, Youngkyung Yoon³, Younjeong Kim⁷, Sujin Jeong², Yubin Seo⁸, Wonsuk Choi⁹, Yaejean Kim¹⁰, Kyongran Peck⁴

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

² Department of infectious diseases, Sevrance Hospital, Yonsei University College of Medicine

³ Department of infectious diseases, Anam Hospital, Korea University College of Medicine

⁴ Department of infectious diseases, Samsung Medical Center

⁵ Department of infectious diseases, Ajou University Hospital

⁶ Department of infectious diseases, Kangbuk Samsung Hospital

⁷ Department of infectious diseases, Incheon ST.Mary's Hospital, Catholic University College of Medicine

⁸ Department of infectious diseases, Hallym University Medical Center

⁹ Department of infectious diseases, Ansan Hospital, Korea University College of Medicine

¹⁰ Department of pediatrics, Samsung Medical Center

□ Background

Despite the preventive efforts being made globally against coronavirus disease 2019, the most widely spread infectious disease in the world as of 2020, no definitive cure has been developed and the vaccine is in the early stages of development. While South Korea has been successful in protecting

its citizens from large-scale COVID-19 breakouts, healthcare providers at the coalface are demanding rapid and evidence-based clinical practice guidelines for treating inpatients with pneumonia and infections of other organs. Currently, there are many ongoing clinical studies aiming to develop vaccines and cures around the world. Compared to the early phase of the COVID-19 pandemic, many studies on clinical results are being published on a daily basis now. Therefore, it is necessary to develop an evidence-based methodology as well as continuously check for additional evidence and update recommendations. Since no standard antiviral treatment method other than supportive care has been established, we aim to provide guidelines on helpful antiviral and other drug treatments based on the latest evidence on COVID-19 in light of its clinical manifestations and fatality rates.

□ Objective

This study aimed to review evidence on the latest treatments for COVID-19 and outline evidence-based clinical practice guidelines for healthcare professionals; it also aimed to devise a guideline development methodology that can be applied quickly in different settings

□ Methods

Regarding the guideline development methodology, we used the adaptation method wherein the latest guidelines from major countries and organizations are reviewed in a short period of time. In addition, we applied the living guidelines development methodology that is consistently being updated using the latest evidence. The guideline development process is described in the following sections.

○ Search practice guidelines

With the help of literature search specialists, we selected the database, devised a search strategy, and developed the process of literature search. We decided to include practice guidelines from papers published after June, 2020 or regularly updated living guidelines.

○ Search database

We searched international literature databases such as PubMed and EMBASE as well as major practice guideline databases and websites. We also searched the official websites of major government organizations, institutions, and conferences because the data on these resources are updated in real time.

○ Search strategy

We applied filters including disease and cure search words and practice guidelines to the PubMed and EMBASE databases. The search words were combinations of specific and informal words based on treatment

terminologies from each clinical question : “coronavirus”, “novel coronavirus”, “novel coronavirus 2019”, “2019 nCoV”, “COVID-19”, “Wuhan coronavirus”, “Wuhan pneumonia”, “SARS-CoV-2”, “severe acute respiratory syndrome”, “treatment”, “therapy”, and “antiviral.”

○ Criteria for selection of guidelines

Since the studies released after June 2020 contain qualitatively and quantitatively reliable information on the COVID-19 treatment experience, we decided to select the latest practice guidelines with high methodological quality. We targeted guidelines developed by major countries and organizations that included recommendations for the selected clinical questions and are frequently updated.

○ Quality appraisal of guidelines

The quality of the practice guidelines was evaluated by three researchers using the AGREE (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) 2 tool. To reduce the variation between the evaluators, the K-AGREE evaluation form developed by the Korean Medical Association was used. During the AGREE evaluation, to ensure the reproducibility and clarity of the result, the evaluators were asked to describe the reason for awarding a score in the comment section, share evaluation results, and, if necessary, correct errors or mistakes via a review. After quality evaluation of the practice guidelines, we decided to use the guidelines that received more than 70 points in the three areas of AGREE.

○ Searching and selection of the latest evidence

The references selected from the reference tables of existing practice guidelines were reviewed before being included. For additional literature search, we used one international database (PubMed) and one domestic database (KMBASE) for rapid development. Considering the rapid publication of literature on COVID-19-related evidence, we initially decided to use two

preprint databases, MedRxiv and bioRxiv. However, we decided to exclude them later because there was sufficient amount of literature from our primary search. For the search words, a search strategy was devised by selecting separate search words for each treatment.

As the literature on COVID-19 treatment is constantly being updated, the search will be updated on a monthly basis to check the main evidence and reflect the revisions of the recommendations. For constantly updating evidence, a semi-automated software for systematic review, Covidence, was purchased and used in the process of literature selection.

As with the guideline selection criteria, we decided to include studies on COVID-19 treatment that were published after June, 2020 and addressed the clinical questions on human subjects receiving interventions. For the study design, we decided to include randomized clinical trials or observational studies with comparative design after checking the amount of evidence for each clinical question.

○ Assessment of the risk of bias in the selected primary literature

The risk of bias of the references in the reference table of existing practice guidelines was reviewed to determine if they met the quality criteria. For the quality evaluation of the additionally searched evidence, an appropriate tool was selected according to the research design. Two researchers evaluated each paper independently. If they did not reach an agreement, an additional researcher's input was used to help them arrive at a consensus.

○ Managing Conflicts of Interests

We set-up the policy of managing conflicts of interest (COI) and developed a format of COI disclosure including financial, intellectual and other potential conflicts. All members of guideline committee declared there were no potential COI related on interventions during the guideline development period.

□ Results

○ Selection and evaluation of practice guidelines

Seven out of eleven practice guidelines found on manual search were subjected to the AGREE evaluation. As one of the five additionally searched practice guidelines overlapped with one of the guidelines found from the manual search, four more AGREE evaluations were performed. Finally, we selected four practice guidelines that are most up to date with a score of 70 or more in three major areas of the AGREE evaluation. A table of recommendations of 11 evaluated practice guidelines was prepared for comparison with the recommendation trends in other countries.

○ Preparation of evidence table and review of up-to-dateness

An evidence table of each clinical questions with the selected literature was prepared according to the selection and exclusion criteria for the practice guidelines. The results of quality evaluation of the existing guidelines were reviewed and reevaluated, if necessary. The studies retrieved on November 9 and December 9 were reviewed and added to the evidence table.

○ Recommendations and external review

The committee in charge of clinical questions reviewed the summary of evidence and recommendations; prepared the first draft of recommendations; and decided on the final recommendations, level of evidence, and recommendation level at a general meeting. Then, external reviews from advisory and review committees were received in writing. The final draft of recommendations was completed after another discussion.

• Summary of recommendations

Recommendations for a total of 10 clinical questions are summarized as follows:

Clinical Questions	Recommendation	Level of evidence	Level of Recommendation
CQ1. Remdesivir	1-1. We suggest remdesivir for COVID-19 patients who needs oxygen treatment without ventilator or ECMO.	Moderate	B
	1-2. Remdesivir administration for patients who do not fall under 1, we are unable to make direction and strength of recommendation.	Moderate	I
CQ2. HCQ +/- azithromycin	Hydroxychloroquine alone or combination of hydroxychloroquine and azithromycin treatment is not recommended.	High	C
CQ3. LPV/r	Administration of lopinavir/ritonavir for COVID-19 patients is not recommended.	High	C
CQ4. Other antiviral drugs	Administration of other drugs known to have antiviral effects such as favipiravir, ribavirin, umifenovir, and baloxavir marboxil is not recommended except for clinical trials.	Low	C
CQ5. Steroids	5-1. For severe or critical COVID-19 patients, administration of steroids is recommended.	Moderate	A
	<i>Clinical consideration: for the dosage of steroid, 6mg dexamethasone is administered for 7-10 days. Steroids of the same potency can be substituted (hydrocortisone 150-200mg, prednisone 40mg, and methylprednisolone 32mg)</i>		
	5-2. For non-severe COVID-19 patients, administration of steroids is not recommended.	Moderate	C
CQ6. IL-6 inhibitors	6-1. We suggest interleukin-6(IL-6) inhibitors for severe COVID-19 patients in the purpose of clinical trials.	Moderate	B
	6-2. For mild COVID-19 patients, administration of interleukin-6 inhibitor is not recommended.	Moderate	C
CQ7. IL-1 inhibitors	We are unable to make direction and strength of recommendation for interleukin-1(IL-1) inhibitor administration in COVID-19 patients due to insufficient data at the level of evidence.	Low	I
CQ8. Interferon	We suggest interferon for COVID-19 patients in the purpose of clinical trials.	Low	B
CQ9. Convalescent plasma	We are unable to make direction and strength of recommendation due to insufficient evidence supporting the benefit of plasma treatment during recovery in COVID-19 patients.	Low	I
CQ10. Conventional IVIG	Conventional intravenous immunoglobulin(IVIG) treatment is not recommended except for the indication of complication treatment.	Low	C

Conclusions

We reviewed the latest evidence and international recommendations for drugs that are considered preferentially in the treatment of COVID-19 inpatients and applied an evidence-based methodology to derive recommendations.

As a limitation, to quickly develop recommendations in a short period of time while taking into consideration the emergency situation of the COVID-19 pandemic, we could only apply limited stringency measures to certain methodological aspects, e.g., multidisciplinary structure or searching through all possible databases. In the future, by applying the living guideline methodology developed in this study and expanding the range of clinical questions with the help of various professional societies under the Korean Medical Association, we hope to derive additional recommendations for treatment methods and non-pharmaceutical interventions based on the latest evidence, as this could not be done in the current study due to time constraints.

Acknowledgement

This study was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) (Grant number NP20-002).

Key words

Covid-19, Pharmacotherapy, Clinical Practice Guideline

I

가이드라인 개발 기획

1. 지침개발 배경 및 목적

코로나19는 2020년 현재 전세계적으로 가장 많이 확산된 감염병으로서 각국의 방역 노력에도 불구하고 확실한 치료제가 개발되지 않았고, 백신은 신속하게 개발되었으나 확산 초기의 단계에 있다. 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. 현재 전세계에서 백신 개발 및 치료제 개발을 위한 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.

다양한 임상 양상과 치사율을 보이는 코로나19와 관련하여 현재로서 지지 치료 외에 확립된 항바이러스제 표준 치료방법은 없으나 생체 내/외 실험 및 여러 국가에서의 치료 경험을 바탕으로 하여 도움이 될 수 있는 항바이러스제 및 기타 약물 치료에 대해 이 지침을 통해 소개하고자 한다. 가이드라인 개발 기간은 2020년 10월 15일부터 2020년 12월 31일로 단기간에 개발을 위해 신속하고 효율적인 개발방법론을 채택하기로 하였다.

전체적인 개발 과정은 다음 그림과 같다.[그림 1]

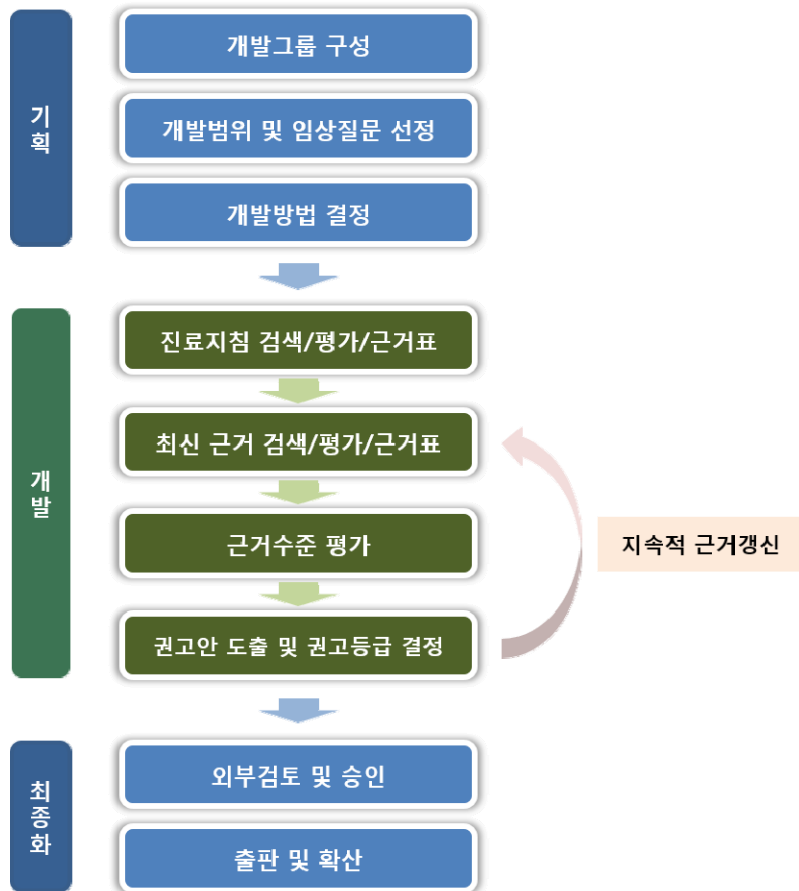


그림 1 진료지침 개발 과정 전체 모식도

2. 지침 적용 대상자

○ 대상자

본 지침은 코로나19로 확진되어 입원한 환자를 대상으로 하고 성인, 모성, 소아도 포함한다.

환자 중증도에 대한 분류는 각 국가 중증도 분류 비교 후 미국 NIH (National Institutes of Health) 와 호주 가이드라인의 중증도 분류 중에서 결정하기로 하였다. WHO (World Health Organization) 등 세계 기준, BMJ의 중증도 분류기준 등을 참고했을 때 NIH 분류기준이 현재에서는 가장 수용할만 하다고 판단하였다. 소수의견으로 호주 국가진료지침 역시 한국 기준과 비슷하고 객관적인 분류체계를 사용하여 사용하기에 적절한 분류라는 의견이 있었다. 본 지침에서는 일단 보편적으로 적용되고 있는 NIH 중증도 분류를 수용하되, 차기년도에는 국내 상황에 맞게 수정 보완하기로 하였다. 따라서 중증도 분류는 아래와 같이 최종 5단계로 정의하였다<표 1>.

표 1 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 이상조건없음 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 영상검사서 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) <300mmHg, 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.

○ 대상자 가치와 선호도

국가수준 및 공공 보건 주제와 관련된 가이드라인의 경우 대상자의 선호를 조사하여 핵심질문 개발에 반영하는 절차가 있다(예, 호주 코로나19 지침). 본 지침의 개발기간이 2개월 정도로 짧아서 조사하기 힘들었으나, 향후 이를 반영할 수 있는 공개적인 의견 접수 경로를 마련하고자 한다. 권고에서는 최대한 관련된 문헌을 검토하거나 논의를 통해 권고안 도출에 대상자의 가치와 선호도를 고려할 예정이다.

3. 지침 목표 사용자 및 적용 환경

코로나19로 확진되어 입원한 환자를 치료하는 의료인을 대상으로 한다. 대상 의료기관의 규모나 지정병원 여부에 대하여는 일단 제한하지 않는다.

4. 지침 범위 및 핵심질문 개발

○ 지침 개발 범위(Scope)와 임상질문

본 지침의 범위는 코로나19 환자의 예후를 향상시키는 데에 도움이 되는 약물 치료와 항체 치료, 그리고 코로나19 감염이나 중증 진행 위험을 감소시키는 예방적 치료이다. 임상질문은 사전에 개발그룹의 브레인스토밍 과정 및 선행 진료지침이나 주요 가이드라인에서 다루어진 치료제들을 사전에 검토하였고 개발 그룹의 합의에 의해 각 치료제들의 우선순위를 결정하여 10가지 임상질문을 선정하였다. 구체적인 PICO 요소는 <표 2>에 제시되었다.

표 2 2020년 개발 고려 핵심질문 및 주요 지침별 포괄범위

CQ	분류	Intervention (NECA 2020 최종 포함)		주요 국가 지침 포함 치료제 목록과 비교			
				NIH	WHO	Australian living COVID-19 guideline	living SR and network meta-analysis (BMJ)
CQ1	항바이러스제	Remdesivir	○	○	○	○	○
CQ2	항바이러스제	Chloroquine, Hydroxychloroquine/Azithromycin	○	○	○	○	○
CQ3	항바이러스제	Lopinavir/Ritonavir	○	○	○	○	○
CQ4	항바이러스제	Favipiravir	○		○	○	○
CQ4	기타 항바이러스제	Ribavirin	○				○
CQ4	기타 항바이러스제	Umifenovir	○		○	○	○
CQ4	기타 항바이러스제	Baloxavir marboxil	○			○	○
CQ5	스테로이드	Corticosteroid	○	○		○	○
CQ6	IL-6 억제제	IL-6 inhibitor(receptor monoclonal antibody monoclonal antibody) - Tocilizumab	○	○	○	○	

CQ	분류	Intervention (NECA 2020 최종 포함)		주요 국가 지침 포함 치료제 목록과 비교			
				NIH	WHO	Australian living COVID-19 guideline	living SR and network meta-analysis (BMJ)
CQ7	IL-1 억제제	IL-1 inhibitor	○	○			
CQ8	Interferon	Interferons(IFN)-a,IFN-b-1a	○	○	○	○	○
CQ8	Interferon	Janus kinase inhibitors	○	○			
CQ9	회복기 혈장	convalescent plasma	○	○	○	○	
CQ10	항체	SARS-CoV-2 immunoglobulins	○	○		○	
CQ10	항체	Non-SARS-Cov-2-specific intravenous immunoglobulin(IVIG)	○	○			

○ 문장형 임상질문 목록

- CQ1. 코로나19 환자에게 remdesivir 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ2. 코로나19 환자에게 hydroxychloroquine 혹은 hydroxychloroquine과 azithromycin 병합 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ3. 코로나19 환자에게 lopinavir/ritonavir 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ4. 코로나19 환자에게 favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil 기타 바이러스 억제 효과가 있다고 알려진 약제의 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ5. 코로나19 환자에게 스테로이드 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ6. 코로나19 환자에게 tocilizumab이나 이와 유사한 IL-6 억제제 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ7. 코로나19 환자에게 IL-1 억제제 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ8. 코로나19 환자에게 interferon 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ9. 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?
- CQ10. 코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로불린(Conventional IVIG) 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?

표 3 임상핵심질문의 PICO 요소

임상핵심질문	P	I	C	O
CQ1. Remdesivir	코로나19 환자	Remdesivir	Standard-of-care (SOC) or placebo	사망 기계환기/ ECMO 치료 기계환기/ ECMO 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 경과(산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 입원 기간
CQ2. HCQ +/- azithromycin	코로나19 환자	HCQ HCQ + azithromycin	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ3. LPV/r	코로나19 환자	Lopinavir/Ritonavir	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ4. 기타 항바이러스제	코로나19 환자	Favipiravir Ribavirin Umifenovir Baloxavir marboxil	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ5. 스테로이드	코로나19 환자	Dexamethasone Prednisolone Methylprednisolone Hydrocortisone	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ6. IL-6 억제제	코로나19 환자	Tocilizumab Sarilumab	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ7. IL-1 억제제	코로나19 환자	Anakinra	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ8. Interferon	코로나19 환자	Interferon	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ9. 회복기 혈장	코로나19 환자	Convalescent plasma	Standard-of-care (SOC) or placebo	
CQ10. Conventional IVIG	코로나19 환자	Conventional IVIG (intravenous Immunoglobulin)	Standard-of-care (SOC) or placebo	

5. 지침개발 그룹 및 운영

○ 개발 위원회

개발위원회는 지침 기획과 근거 검토, 권고문 개발과 검토 등 지침 개발의 전반적인 개발 과정을 담당하고 실행하는 역할을 하였다. 정기적으로 화상 또는 대면회의를 통해서 개발단계에 따른 진행 방향과 문제점 및 해결방안 등을 전체회의에서 논의하였다. 임상질문별로 주 검토위원을 배정하였고, 한국보건의료연구원의 내부 연구진들도 같이 배치하여 임상질문별 문헌검색과 문헌선별, 질평가, 권고문 편집 등을 같이 담당하였다. 또한 문헌정보검색을 위해 문헌정보전문가를 섭외하여 지침검색, 최신 문헌 검색전략 구성과 실행에 참여하였다.

표 4 지침개발 위원회

이름	소속	지침 개발 시 역할
염준섭	연세대 의과대학 세브란스병원 감염내과	기획 및 총괄, 임상전문성 검토
최미영	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	기획 및 총괄, 방법론 검토
최원석	고려대 의과대학 안산병원 감염내과	기획, 임상전문성 검토
백경란	성균관대 의과대학 삼성서울병원 감염내과	기획, 임상전문성 검토
박동아	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	기획, 방법론검토
김선빈	고려대 의과대학 안암병원 감염내과	지침개발 실무
허경민	성균관대 의과대학 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무
허중연	아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무
주은정	강북삼성병원 감염내과	지침개발 실무
윤영경	고려대학교 안암병원 감염내과	지침개발 실무
김윤정	인천성모병원 감염내과	지침개발 실무
정수진	연세대 의과대학 세브란스병원 감염내과	지침개발 실무
서유빈	한림대 강남성심병원 감염내과	지침개발 실무
김예진	성균관대 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과	지침개발 실무
유수연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무
이현정	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무
김지민	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무
김 연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무
박정은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무
류승은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무
박경하	원스글로벌 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색

○ 자문위원회

자문위원은 방법론적 검토를 위해 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에서 2인을 추천받았으며, 진료지침의 내용상 중환자 치료와 관련된 부분에 대하여 대한중환자의학회

에서 2인을 추천받았다. 자문위원은 개발방법론과 핵심질문 검토, 권고문 작성 방향에 대한 의견을 제안하였고, 개발 기간이 짧은 관계로 외부 검토 역할도 담당하였다.

표 5 지침개발 자문위원회

이름	소속	비고
이유경	순천향대학교	대한의학회 임상진료지침 전문위원회
김수영	한림대학교 강동성심병원	대한의학회 임상진료지침 전문위원회
류호걸	서울대학교	대한중환자의학회
조영재	서울대학교 분당병원	대한중환자의학회

○ 검토 위원

외부검토를 위해 권고안 초안을 검토할 위원을 대한감염학회, 대한항균요법학회에서 추가적으로 각 1인 더 추천받아 선정하였다.

6. 이해관계상충 관리

이해관계상충 선언문 서식(부록 5)을 사전에 검토한 후 모든 참여자가 작성하였고, 지침개발 초기 전체 확인 후 개발과정 전체에서 변동이 있는 경우는 자발적인 보고 후 위원회에서 검토하기로 하였다. 위원들 중 권고문에 영향을 미칠만한 이해관계상충이 있는 의원은 없었고, 짧은 개발기간 중 이해관계상충에 대해 변동사항을 보고한 의원은 없었다.

7. 재정 및 편집의 독립성

본 진료지침은 한국보건의료연구원의 연구비를 지원받아 수행되었다(과제번호: NECA-P-20-002). 연구비 지원과 관련하여 주관기관이 진료지침 내용의 독립성에 영향을 미치지 않는었다.

II

가이드라인 개발방법

1. 개발방법 개요

임상질문이 확정된 이후, 개발방법을 결정하였다. 현재 주요 국가별 기구별로 상당한 수의 진료지침과 가이드라인이 발표되고 있어, 수용개작을 기본으로 하기로 하였다. 단 2020년 3월 이전의 코로나19 근거문헌은 부족한 상태였으므로, 초기에 발표된 진료지침들이 이러한 근거문헌을 기반으로 권고를 개발한 경우는 직접성이 없어 2020년 6월 이후 발표된 논문들을 포함하는 진료지침들 혹은 지속적인 갱신을 하고 있는 living guideline을 수용개작 대상으로 하기로 하였다(그림 2).

그리고 2020년 6월 이후 발표된 최신 근거논문들을 추가하여 근거표를 업데이트 후 권고문을 도출할 예정이다.

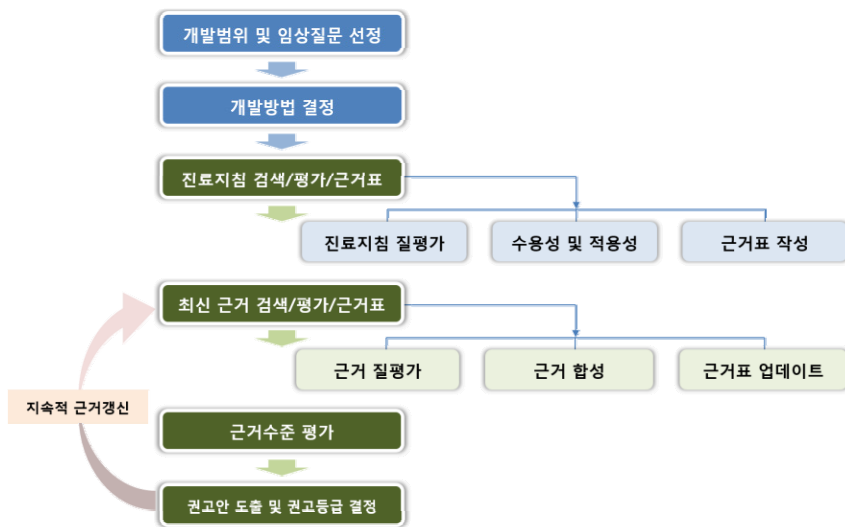


그림 2 상세 개발과정에 대한 모식도

2. 진료지침 검색과 선택

2.1. 진료지침의 검색

○ 문헌정보검색전문가의 참여

검색원 선정 및 검색전략 구성 그리고 실제 문헌검색과 업데이트 전체 과정을 문헌정보검색전문가와 함께 논의하여 진행하였다.

○ 검색원

문헌 검색데이터베이스는 국외 PubMed와 EMBASE를 검색하였고 주요 진료지침 가이드라인 데이터베이스와 웹사이트를 검색하였다. 특히 진료지침 개발에 소요되는 시간을 고려했을 때, 출판 문헌으로 나온 가이드라인보다는 웹사이트가 실시간 근거 업데이트가 잘되고 있어 신뢰할 수 있는 주요 정부 기구와 기관 및 학회 사이트를 직접 검색하는 것이 주요하다고 판단하였다. 코로나19 관련하여 최근 다양한 웹버전의 정보제공 사이트들이 있어 기타 자료원으로 추가하였다. 포함된 기관은 다음 <표 6>과 같다. 링크 등 상세정보는 <부록 2>에 제시하였다.

표 6 진료지침 검색에 포함된 기관

No.	Resources	국가
1	World Health Organization (WHO guidelines)	글로벌
2	Guidelines International Network (G-I-N)	스코틀랜드
3	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	영국
4	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	스코틀랜드
5	Australian Clinical Practice Guidelines (ACPG)	호주
6	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)	캐나다
7	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	미국
8	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	미국
9	Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)	미국
10	임상진료지침정보센터	대한민국
11	Guidelines International Network (G-I-N) - EBSCO	스코틀랜드
12	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	미국
13	기타정보(NIH COVID-19, COVID-END, MagicAPP: Guideline, NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19, COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 등)	기타 자료원

○ 검색전략

PubMed와 EMBASE를 기반으로 질환 및 치료제 검색용어 선정 및 진료지침 검색을 위한 필터를 적용하였다.

검색어는 ‘coronavirus’, ‘novel coronavirus’, ‘novel coronavirus 2019’, ‘2019 nCoV’, ‘COVID-19’, ‘Wuhan coronavirus’, ‘Wuhan pneumonia’, ‘SARS-CoV-2’, ‘severe acute respiratory syndrome’, ‘treatment’, ‘therapy’, ‘antiviral’ 그리고 각 임상질문의 주요 치료제 용어를 기반으로 통제어와 자연어를 조합하여 사용하였다(표 7).

표 7 검색어 예시 (PubMed)

no.	검색식	검색결과 2020.10.19	비고
#1	"pediatricmultisysteminflammatorydisease,COVID-19related"[SupplementaryConcept]OR"COVID-19vaccine"[SupplementaryConcept]OR"COVID-19serotherapy"[SupplementaryConcept]OR"COVID-19"[SupplementaryConcept]OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]	29,832	
#2	"multi-system inflammatory disease, pediatric, COVID-19 related"[TW] OR "multi-system inflammatory syndrome, pediatric, COVID-19 related"[TW] OR "pediatric multisystem inflammatory syndrome, SARS-CoV-2 related"[TW] OR "pediatric multi-system inflammatory disease, COVID-19 related"[TW] OR "MISC associated with COVID-19"[TW] OR "pediatric multi-system inflammatory syndrome, COVID-19 related"[TW] OR "pediatric multi-system inflammatory syndrome, SARS-CoV-2 related"[TW] OR "multisystem inflammatory disease, pediatric, COVID-19 related"[TW] OR "PIMS-TS"[TW] OR "multisystem inflammatory syndrome in children MIS-C associated with COVID-19"[TW] OR "MIS-C associated with COVID-19"[TW] OR "multisystem inflammatory syndrome, pediatric, COVID-19 related"[TW] OR "pediatric multisystem inflammatory syndrome, COVID-19 related"[TW] OR "pediatric inflammatory multisystem syndrome"[TW] OR "MIS-C multisystem inflammatory syndrome in children"[TW] OR "multisystem inflammatory syndrome in children"[TW] OR "2019 novel coronavirus vaccine"[TW] OR "2019-nCoV vaccine"[TW] OR "COVID-19 virus vaccine"[TW] OR "COVID19 virus vaccine"[TW] OR "coronavirus disease-19 vaccine"[TW] OR "SARS2 vaccine"[TW] OR "coronavirus disease 2019 virus vaccine"[TW] OR "Wuhan coronavirus vaccine"[TW] OR "novel coronavirus vaccine"[TW] OR "coronavirus disease 2019 vaccine"[TW] OR "COVID19 vaccine"[TW] OR "SARS-CoV-2 vaccine"[TW] OR "BNT162 vaccine"[TW] OR "mRNA-1273 vaccine"[TW] OR "mRNA 1273 vaccine"[TW] OR "mRNA-1273 2019-nCoV vaccine"[TW] OR "COVID-19 vaccine mRNA-1273"[TW] OR "mRNA-1273 COVID-19 vaccine"[TW] OR "2019-nCoV vaccine mRNA-1273"[TW] OR "PittCoVacc"[TW] OR "microneedle arrays SARS-CoV-2 S1 subunit vaccines"[TW] OR "MNA SARS-CoV-2 S1 subunit vaccines"[TW] OR "INO-4800 vaccine"[TW] OR "Covid-19 aAPC vaccine"[TW] OR "COVID-19 artificial antigen presenting cells vaccine"[TW] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus"[TW] OR "LV-SMENP-DC COVID-19 vaccine"[TW] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine"[TW] OR "ChAdOx1 SARS2"[TW] OR "2019-nCoV vaccine ChAdOx1"[TW] OR "ChAdOx1 2019-nCoV vaccine"[TW] OR "Ad5-nCoV vaccine"[TW] OR "COVID-19 vaccine Ad5-nCoV"[TW] OR "hAdOx1 nCoV-19"[TW] OR "Ad5-nCoV COVID-19 vaccine"[TW] OR "recombinant novel coronavirus vaccine adenoviral vector5"[TW] OR "2019-nCoV vaccine Ad5-nCoV"[TW] OR "Ad5-nCoV 2019-nCoV vaccine"[TW] OR "COVID19 serum therapy"[TW] OR "coronavirus disease-19 serotherapy"[TW] OR "COVID19 serotherapy"[TW] OR "coronavirus disease 2019 serotherapy"[TW] OR "COVID-19 serum therapy"[TW] OR "COVID-19 convalescent serum treatment"[TW] OR "SARS-CoV-2 convalescent sera treatment"[TW] OR	60,144	

no.	검색식	검색결과 2020.10.19	비고
	"SARS-CoV-2 convalescent serum treatment"[TW] OR "Covid-19 convalescent sera treatment"[TW] OR "convalescent serum treatment for Covid-19"[TW] OR "COVID-19 hyperimmune globulin therapy"[TW] OR "COVID19 hyperimmune globulin therapy"[TW] OR "hyperimmune globulin therapy for COVID-19"[TW] OR "COVID-19 convalescent plasma treatment"[TW] OR "convalescent plasma treatment for Covid-19"[TW] OR "SARS-CoV-2 convalescent plasma treatment"[TW] OR "2019 novel coronavirus disease"[TW] OR "COVID19"[TW] OR "COVID-19 pandemic"[TW] OR "SARS-CoV-2 infection"[TW] OR "COVID-19 virus disease"[TW] OR "2019 novel coronavirus infection"[TW] OR "2019-nCoV infection"[TW] OR "coronavirus disease 2019"[TW] OR "coronavirus disease-19"[TW] OR "2019-nCoV disease"[TW] OR "COVID-19 virus infection"[TW] OR "coronavirus disease 2019 drug treatment"[TW] OR "Covid-19 treatment"[TW] OR "treatment of Covid-19 virus infection"[TW] OR "coronavirus disease-19 drug treatment"[TW] OR "COVID-19"[TW] OR "COVID19"[TW]		
#3*	((Coronavirus[Mesh:NoExp]ORBetacoronavirus[Mesh:NoExp]ORCoronavirusInfections[Mesh:NoExp])AND(DiseaseOutbreaks[Mesh:NoExp]OREpidemics[Mesh:NoExp]ORPandemics[Mesh]))ORCOVID-19diagnostictesting[SupplementaryConcept]ORCOVID-19drugtreatment[SupplementaryConcept]ORCOVID-19serotherapy[SupplementaryConcept]ORCOVID-19vaccine[SupplementaryConcept]ORspikeglycoprotein.COVID-19virus[SupplementaryConcept]ORCOVID-19[SupplementaryConcept]ORsevereacuterespiratorysyndromecoronavirus2[SupplementaryConcept]ORnCoV[TIAB]ORnCoV[TT]OR2019nCoV[TIAB]OR2019nCoV[TT]OR19nCoV[TIAB]OR19nCoV[TT]ORCOVID19*[TIAB]ORCOVID19*[TT]ORCOVID[TIAB]ORCOVID[TT]ORSARS-CoV-2[TIAB]ORSARS-CoV-2[TT]ORSARSCOV-2[TIAB]ORSARSCOV-2[TT]ORSARSCOV2[TIAB]ORSARSCOV2[TT]ORSevereAcuteRespiratorySyndromeCoronavirus2[TIAB]ORSevereAcuteRespiratorySyndromeCoronavirus2[TT]OR((severeacuterespiratorysyndrome[TIAB]ORsevereacuterespiratorysyndrome[TT])AND(coronavirus2[TIAB]ORcoronavirus2[TT]))ORnewcoronavirus[TIAB]OR(new[TT]ANDcoronavirus[TT])ORnovelcoronavirus[TIAB]ORnovelcoronavirus[TT]ORnovelcoronavirus[TIAB]OR(novel[TT]ANDcoronavirus[TT])ORnovelCoV[TIAB]OR(novel[TT]ANDCoV[TT])ORnovelHCoV[TIAB]OR(novel[TT]ANDHCoV[TT])OR((19*[TIAB]OR19*[TT])OR2019*[TIAB]OR2019*[TT])ORWuhan[TIAB]ORWuhan[TT]ORHubei[TIAB]ORHubei[TT])AND(coronavirus*[TIAB]ORcoronavirus*[TT]ORcoronavirus*[TIAB]ORcoronavirus*[TT]ORCoV[TIAB]ORCoV[TT]ORHCoV[TIAB]ORHCoV[TT])OR((coronavirus*[TIAB]ORcoronavirus*[TT]ORcoronavirus*[TIAB]ORcoronavirus*[TT]ORbeta coronavirus*[TIAB]ORbetacoronavirus*[TT])AND(outbreak*[TIAB]ORoutbreak*[TT]ORepidemic[TIAB]ORepidemic*[TT]ORpandemic*[TIAB]ORpandemic*[TT]ORcrisis[TIAB]ORcrisis[TT]))OR((Wuhan[TIAB]ORWuhan[TT]ORHubei[TIAB]ORHubei[TT])AND(pneumonia[TIAB]ORpneumonia[TT]))	65,982	
#4	#1 OR #2 OR #3	68,752	P
#5	"remdesivir"[SupplementaryConcept]OR"remdesivir"[TW]	696	CQ1
#6	"Chloroquine"[Mesh]OR"Chloroquine"[TW]OR"Chlorochin"[TW]OR"Chingamin"[TW]OR"Khingamin"[TW]OR"Nivaquine"[TW]OR"ChloroquineSulfate"[TW]OR"Aralen"[TW]OR"Arequin"[TW]OR"Arechine"[TW]OR"Hydroxychloroquine"[Mesh]OR"Hydroxychloroquine"[TW]OR"Oxychlorochin"[TW]OR"Oxychloroquine"[TW]OR"Hydroxychlorochin"[TW]OR"Plaquenil"[TW]OR"Hydroxychloroquine Sulfate"[TW]OR"Azithromycin"[Mesh]OR"Azithromycin"[TW]OR"Azythromycin"[TW]OR"Sumamed"[TW]OR"Toraseptol"[TW]OR"Vinzam"[TW]OR"CP-62993"[TW]OR"CP62993"[TW]OR"CP62993"[TW]OR"Zithromax"[TW]OR"Azitrocin"[TW]OR"Azadose"[TW]OR"Ultreon"[TW]OR"Zitromax"[TW]OR"AzithromycinDihydrate"[TW]OR"AzithromycinMonohydrate"[TW]OR"Goxal"[TW]OR"Zentavio n"[TW]	37,613	CQ2
#7	"Lopinavir"[Mesh]OR"Lopinavir"[TW]OR "Ritonavir"[Mesh]OR"Ritonavir"[TW]OR"Norvir"[TW]	8,195	CQ3
#8	"favipiravir"[SupplementaryConcept]OR"favipiravir"[TW]OR"Avigan"[TW]	455	CQ4
#9	"Ribavirin"[Mesh]OR"Ribavirin"[TW]OR"Ribovirin"[TW]OR"Ribavirin"[TW]OR"Rebetol"[TW]OR"Virazole"[TW]OR"Vilona"[TW]OR"Ribasphere"[TW]OR"Viramide"[TW]OR"Virazide"[TW]OR"ICN-1229"[TW]OR"ICN1229"[TW]OR"ICN1229"[TW]OR"Ribamide"[TW]OR"Ribamidil"[TW]OR"Ribamidyl"[TW]	17,090	CQ4
#10	"arbidol"[SupplementaryConcept]OR"arbidol"[TW]OR"arbidole"[TW]OR"umifenovir"[TW]	244	NEW CQ4
#11	"baloxavir"[SupplementaryConcept]OR"baloxavir"[TW]OR"Xofluza"[TW]OR"baloxavirmarboxil"[TW]	144	NEW CQ4

○ 진료지침 선택 기준

2020년 6월 이후에 나온 연구들이 코로나19 치료경험에 대해 질적으로나 양적으로 신뢰할 만한 정보를 담고 있어 가능한 한 최근 가이드라인이면서 방법론적 질이 높은 진료지침을 선택하기로 하였다. 주요 국가 및 기구에서 개발된 지침이면서 선정된 임상질문에 대한 권고를 포함하며 자주 업데이트 되고 있는 지침을 선정 대상으로 하였다. 선택기준은 <표 8>과 같다.

표 8 진료지침 선택 기준

선택기준	배제기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 방법론적 질이 높은 것(AGREE 3개 영역 모두 70점 이상: 범위와 목적, 이해당사자의 참여, 개발의 엄격성) 2. 주요 기구/기관에서 개발한 것 3. 포괄적인 진료지침이면서 선정된 핵심질문을 대부분 포함한 것 4. 자주 업데이트 되는 것(최소 3개월) 또는 living guideline 5. 가장 최근에 발표된 지침(2020년 6월 이후) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 코로나19 치료(treatment)와 관련된 권고가 없는 지침(진단 위주 등) 2. 지침들의 권고들을 비교 요약한 종설 형식 3. 권고가 없는 문서나 종설, guidance 4. 매뉴얼이나 표준 진료경로(clinical pathway) 5. 방법론적 질이 낮은 것 (AGREE II 평가 이후) 6. consensus based guideline 은 가능하면 제외(단, 국내에서 발간한 interim guideline 은 제외) 7. 코로나19 치료이지만 CQ에 해당하는 치료는 아님 8. 2020년 6월 전에 출판된 지침 9. 한국어나 영어가 아닌 지침

3. 진료지침 질평가

진료지침은 원문검토를 거쳐 임상질문을 포함한 것을 선택하였으며, 진료지침의 질평가는 AGREE 2 도구¹⁾를 이용하여 3인이 독립적으로 수행하였다. 평가자 간 변이를 줄이기 위하여 대한의학회에서 개발한 K-AGREE 평가서식²⁾을 활용하였다. AGREE 질평가 시 평가 결과의 재현성과 명확성을 확보하기 위하여 점수를 부여하는데 근거가 된 내용을 코멘트란에 기입하였으며, 평가자들의 평가 결과를 공유하며, 필요 시 오류나 실수에 의한 잘못된 평가 결과를 수정할 수 있는 재검토 과정을 거쳤다(예: 평가자 간 4점 이상 점수 차이가 나는 경우). 평가결과는 영역별 점수화 수식을 활용하여 도출하였다.

진료지침의 질평가 이후 AGREE 3개 영역에서 70점 이상을 받은 진료지침을 최종적으로 활용하기로 하였다.

4. 최신 근거의 검색 및 선택

○ 검색원

기존 진료지침의 근거표에서 선택된 근거문헌을 검토하여 수용하며, 추가 문헌의 검색 원으로는 PubMed, 국내 DB는 KMBASE를 이용해 검색하였다. 코로나19의 근거문헌 출판이 신속하게 진행되는 점을 고려하여 preprint DB 중 MedRxiv, bioRxiv를 이용하기로 하였으나 실제 일차 검색 후 결과를 보았을 때, 충분한 양의 문헌이 출판되고 있어 MedRxiv, BioRxiv는 검색결과를 검토는 하였으나 포함시키지 않기로 했다.

검색원과 검색전략 구성은 문헌정보검색전문가와 함께 진행하였다.

2020년에는 3개월 내에 권고문 개발이 신속하게 진행되어야 하는 점을 고려하여 국외 DB는 PubMed, 국내는 KMBASE로 제한하였다.

1) <https://www.agreetrust.org/>

2) 대한의학회 임상진료지침 정보센터. 평가도구 소개 AGREE II(Appraisal of Guideline for Research && Evaluation) 한국판 <https://www.guideline.or.kr/evaluation/sub3.php>

검색어는 ‘coronavirus’, ‘novel coronavirus’, ‘novel coronavirus 2019’, ‘2019 nCoV’, ‘COVID-19’, ‘Wuhan coronavirus’, ‘Wuhan pneumonia’, ‘SARS-CoV-2’ 및 치료제별로 검색어를 선별하여 검색전략을 마련하였다.

중재약물 및 치료법에 대해서는 <부록 2>와 같이 DB별로 검색어를 선정하였다.

표 9 검색어 예시 (CQ1-Remdesivir)

통제어 (MeSH)	MeSH Entry Terms	통제어 (Emtree)	Emtree Synonyms	Text Words
P: COVID-19				
"COVID-19" [Supplementary Concept]	2019novelcoronavirusdisease COVID19 COVID-19pandemic SARS-CoV-2infection COVID-19virusdisease 2019novelcoronavirusinfection 2019-nCoVinfection coronavirusdisease2019 coronavirusdisease-19 2019-nCoVdisease COVID-19virusinfection	"coronavirus d i s e a s e 2019"/exp	2019-nCoVdisease 2019-nCoVinfection COVID2019 nCoV2019disease nCoV2019infection novelcoronavirus2019disease novelcoronavirus2019infectio n novelcoronavirusdisease2019 novelcoronavirusinfection201 9 Wuhancoronavirusdisease Wuhancoronavirusinfection	2019nCoV 2019nCoV 19nCoV 19nCoV COVID19* SARS-CoV-2 SARSCOV-2 SARSCOV2 coronavirus2 newcoronavirus novelcoronavirus novelcoronavirus novelCoV Wuhan Hubei
"COVID-19 v a c c i n e" [Supplementary Concept]	2019novelcoronavirusvaccine 2019-nCoVvaccine COVID-19virusvaccine COVID19virusvaccine coronavirusdisease-19vaccine SARS2vaccine coronavirusdisease2019virusvac cine Wuhancoronavirusvaccine novelcoronavirusvaccine coronavirusdisease2019vaccine COVID19vaccine SARS-CoV-2vaccine BNT162vaccine mRNA-1273vaccine mRNA1273vaccine mRNA-12732019-nCoVvaccine COVID-19vaccinemRNA-1273 mRNA-1273COVID-19vaccine 2019-nCoVvaccinemRNA-1273 PittCoVacc microneedlearraysSARS-CoV-2 S1subunitvaccines MNASARS-CoV-2S1subunitvac cines INO-4800vaccine Covid-19aAPCvaccine COVID-19artificialantigenpresen	"SARS-CoV-2 vaccine"/exp	2019-nCoVvaccine 2019-nCoVvirusvaccine COVID-19virusvaccine HCoV-19vaccine HCoV-19virusvaccine Humancoronavirus2019vacci ne nCoV-2019vaccine nCoV-2019virusvaccine novel2019coronavirusvaccine novelcoronavirus2019vaccine SARSCoronavirus2vaccine SARS-CoV-2virusvaccine SARS2vaccine SARS2virusvaccine severeacuterespiratorysyndr omecoronavirus2vaccine Wuhancoronavirusvaccine	

통제어 (MeSH)	MeSH Entry Terms	통제어 (Emtree)	Emtree Synonyms	Text Words
	tingcellsvaccine lentiviralminigenevaccineofCOVI D-19coronavirus LV-SMENP-DCCCOVID-19vaccin e ChAdOx1COVID-19vaccine ChAdOx1SARS2 2019-nCoVvaccineChAdOx1 ChAdOx12019-nCoVvaccine Ad5-nCoVvaccine COVID-19vaccineAd5-nCoV hAdOx1nCoV-19 Ad5-nCoVCOVID-19vaccine recombinantnovelcoronavirusvac cineadenoviralvector5 2019-nCoVvaccineAd5-nCoV Ad5-nCoV2019-nCoVvaccine			
"severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]	2019-nCoV Wuhancoronavirus SARS-CoV-2 2019novelcoronavirus COVID-19virus coronavirusdisease2019virus COVID19virus Wuhanseafoodmarketpneumoni avirus	"Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"/exp	2019newcoronavirus 2019novelcoronavirus HCoV-19 Humancoronavirus2019 nCoV-2019 novel2019coronavirus novelcoronavirus2019 SARSCoronavirus2 SARS2(virus)	
"COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]	coronavirusdisease2019drugtrea tment Covid-19treatment treatmentofCovid-19virusinfecti on coronavirusdisease-19drugtreat ment	—		
I: Remdesivir				
"remdesivir" [Supplementary Concept]	l-alanine,N-((S)-hydroxyphenox yphosphinyl)-,2-ethylbutylester, 6-esterwith2-C-(4-aminopyrrol o(2,1-f)(1,2,4)triazin-7-yl)-2,5- anhydro-d-altrnonitrile 2-ethylbutyl(2S)-2-(((2R,3S,4R, 5R)-5-(4-aminopyrrolo(2,1-f)(1, 2,4)triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-d ihydroxytetrahydrofuran-2-yl)m ethoxy)(phenoxy)phosphoryl)ami no)propanoate veklury GS-5734 GS5734	"remdesivir"/exp	2ethylbutyl2[[[(5(4aminopyrro lo[2,1f][1,2,4]triazin7yl)5cyan o3,4dihydroxytetrahydrofuran 2yl)methoxy](phenoxy)phosp horyl]amino]propanoate 2ethylbutylN[[2c(4aminopyrro lo[2,1f][1,2,4]triazin7yl)2,5an hydrodextroaltrnonitril6oyl]p henoxyposphoryl]alaninate gs5734 gs5734	

코로나19 치료제에 대한 문헌이 지속적으로 업데이트되고 있어, 검색은 1개월 단위로 업데이트하여 주요 근거를 확인하여 권고 개정에 반영하였다. 지속적 근거 업데이트 관리를 위해 문헌 선별과정에는 유료 체계적 문헌고찰 반자동화 소프트웨어인 Covidence를 구매하여 활용하였다.

○ 선택기준

지침 선별기준과 마찬가지로 2020년 6월 이후에 발간된 코로나19 치료제에 대한 연구 중 임상질문에 해당하는 치료법을 중재로 포함하고 있는 인간대상 연구를 선정 대상으로 하였다. 연구 설계의 경우는 무작위배정임상시험연구 또는 comparative design의 관찰연구를 포함하되 임상질문별로 근거의 양을 확인 한 후 결정하였다.

표 10 연구 선택기준

선택기준	배제기준
1. 코로나19 환자를 대상으로 하는 연구	1. 코로나19 환자를 대상으로 하지 않는 연구
2. 임상질문의 치료제를 중재법으로 선택하고 있는 연구	2. 임상질문의 치료제를 중재법으로 선택하지 않은 연구
3. 표준치료(standard of care) 또는 무처치/위약을 대조군으로 하는 연구	3. 표준치료(standard of care) 또는 무처치/위약을 대조군으로 하지 않은 연구
4. 결과지표로 치료의 유효성(사망률감소, 치료반응, 증상 개선 등)과 안전성(부작용, 합병증 등)을 보고하고 있는 연구	4. 결과지표로 치료의 유효성(사망률 감소, 치료반응, 증상 개선 등)과 안전성(부작용, 합병증 등)을 보고하고 있지 않은 연구
5. 2020년 6월 이후 발간된 연구	5. 2020년 6월 이전 발간된 연구
6. 무작위배정임상시험연구 또는 비교군이 있는 관찰연구	6. 무작위배정임상시험연구 또는 비교군이 있는 관찰연구
	7. 한국어나 영어가 아닌 연구

5. 근거의 비뚤림 위험 평가

기존 진료지침의 근거표에서 비뚤림 위험이 평가된 근거문헌은 기준에 맞는지 검토하여 가능한 비뚤림 위험 평가 결과는 수용하고 도구의 차이가 있거나 평가가 안 된 경우에는 본 지침에서 선택한 도구를 이용하여 평가하였다.

추가 검색된 근거의 질평가는 연구디자인에 따라 맞는 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의하고 합의가 안 될 경우는 제3의 의견을 받아 재합의하였다.

- 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

CQ1의 Remdesivir의 경우는 근거리뷰 중 11월에 최신 체계적 문헌고찰이 발표되어 이를 활용하는 것이 효과적일 것으로 판단하여 체계적 문헌고찰 질평가 도구인 AMSTAR 1.0를 이용한 비뚤림 위험 평가를 추가로 실시하였다.

6. 근거합성

○ 자료추출

기존 지침 근거표로부터 선택된 문헌들과 추가 검색된 문헌들을 연구 설계별로 분류하고 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 해당 내용을 추출한다.

미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행(Forest plot, table 등으로 보고된

자료값은 검토 후 수용)하고, 두 중재방법의 비교일 경우는 비교가능성을 평가할 만한 자료추출형식을 고려한다.

한 명의 연구자가 추출하고 다른 연구자가 검토하여 의견불일치 시 합의한다.

○ 자료분석 및 합성

전체 일차문헌들의 자료추출한 결과를 재합성 한다. 추출한 자료에 대한 양적 합성이 가능한 경우 메타분석 시행, 합성이 가능하지 않은 경우 질적 서술한다.

메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 subgroup analysis, meta-regression을 추가로 시행할 수 있다. 출판 비뮌림은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 egger test, trim-and-fill method를 적용하여 탐색한다. 메타 분석 통계 프로그램으로는 Review Manager 5.4를 이용하였다.

7. 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. 근거수준의 각 의미는 <표 11>과 같다.

GRADE에서 근거수준은 연구 설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위배정 비교 임상시험의 경우 ‘높음(High)’, 관찰연구인 경우 ‘낮음(Low)’, 환자군 연구인 경우 ‘매우 낮음(Very low)’으로 배정한다. 그 다음 단계에서는 근거수준의 하향 및 상향을 고려한다. 무작위배정비교임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뮌림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뮌림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급 낮춘다.

표 11 GRADE 근거수준과 의미

근거수준	정의
높음 (high)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도 (moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 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.

관찰연구의 경우는 다음 3가지 요소 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양- 반응 관계이거나, 3) 교란변수가 효과추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준을 올릴 수 있다<표 12>.

표 12 GRADE 근거수준 평가 과정

1단계: 연구설계로 판단		2단계: 근거수준 조정		최종 근거수준
연구설계	초기 근거수준	등급 낮춤	등급높임	
무작위배정비교 임상시험연구	높음 ⇒	비뚤림 위험 심각: -1 매우심각: -2	효과크기 큼: +1 매우 큼: +2	높음 ⊕⊕⊕⊕ 중등도 ⊕⊕⊕○ 낮음 ⊕⊕○○ 매우 낮음 ⊕○○○
		비일관성 심각: -1 매우 심각: -2	양-반응관계 있음: +1	
관찰연구	낮음 ⇒	비직접성 심각: -1 매우 심각: -2	교란변수 효과추정의 확신도를 높임: 높임: +1 매우 높임: +2	
		출판비뚤림 강하게 의심됨: -1		

권고등급은 GRADE 방법론에서 고려하는 4가지 요소 근거수준, 효과크기(이득과 위해의 저울질), 환자의 가치와 선호도, 자원을 고려하여 방향과 강도를 결정하였다. 시행을 권고하지 않는 것도 강도를 strong과 conditional로 구분할 수 있으나, 현실적인 사용을 고려했을 때 권고하지 않는 것에서는 강도를 나누지 않는 것으로 결정하였다.

표 13 GRADE 권고등급과 의미

권고등급		정의
근거 기반 권고	A	강하게 권고함 (Strong for recommend) 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
	B	조건부 권고함 (Conditional recommend) 해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
	C	시행을 권고하지 않음 (against recommend) 해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행을 권고하지 않는다.
	I	권고 보류(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, 임상상의 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 사용을 권고한다.

○ 권고등급에 따른 권고문의 표현

- Strong for recommend : ~ 시행(투여)를 권고한다.
- Conditional recommend : ~ 시행(투여)를 사용할 수 있다.
- Against recommend : ~시행(투여)를 권고하지 않는다.
- Inconclusive or No recommendation(권고 보류) : ~의 권고를 보류한다
- Consensus recommendation: 전문가 합의에 따라 ~ 시행을 권고한다/사용할 수 있다/~ 시행(투여)를 권고하지 않는다/권고를 보류한다.

8. 권고문 도출 및 합의

실무위원들이 근거를 검토하여 작성한 권고안 초안은 과반수 이상의 개발위원이 참석한 전체 회의에서 비공식적 합의를 시도하고, 논의를 통해 합의가 어려운 경우에는 2안으로 의견을 나눈 후 투표를 통해 과반수 이상의 찬성이 되는 경우로 합의하였다.

III

권고문

1. 권고문 도출 결과

1.1. 수용개작 대상 진료지침의 선정 및 평가 결과

진료지침 검색과정에서 주요기관 웹사이트 수기검색을 통해 21편, PubMed, EMBASE 문헌 데이터베이스 검색을 통해 203편, 총 224편의 진료지침을 검색하였다. 중복을 제거한 후 177편의 진료지침을 대상으로 1차 문헌선별(제목, 초록 검토)을 통해서 130편을 배제하였고, 47편의 진료지침의 원문검토 후 선별기준에 따라 총 11개 진료지침에 대해 AGREE 평가를 시행했다. AGREE 평가 주요 영역 3개에서 70점 이상이면서 최신성을 고려했을 때, 4편의 진료지침이 최종 선택되었다(그림 3). 다만, 평가된 11편의 진료지침의 경우에도 권고비교표를 작성해서 다른 나라의 권고 동향을 참고하는데 활용하였다.

그리고 AGREE 평가 후 WHO와 GRADE 그룹이 함께 개발하여 11월과 12월에 living guideline으로 발간되고 있는 약물 지침³⁾이 최신 근거를 계속 업데이트하고 있어, 권고문 도출에 참고하였다. 검색시점 기준에서는 CQ1 (Remdesivir), CQ5 (Steroid)에 대한 권고를 제시했는데, 12월 현재 기준으로는 Hydroxychloroquine (CQ2), Lopinavir-ritonavir (CQ4)가 추가되었다.

3) Siemieniuk R. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

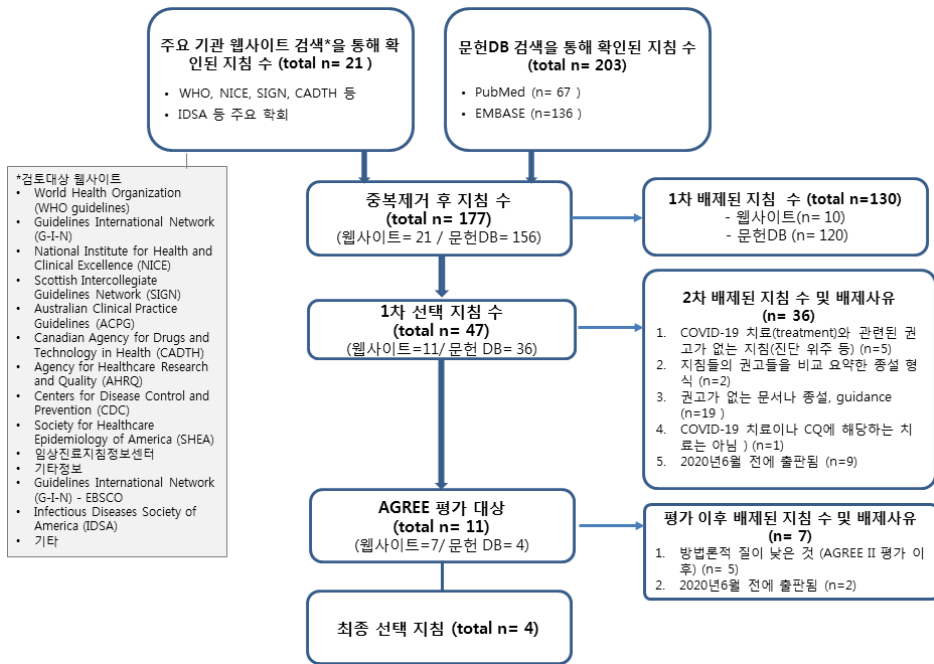


그림 3 수용개작 대상 진료지침 검색 및 선정과정 흐름도

표 14 최종 선택된 지침 4편의 AGREE II 평가 결과

진료지침	영역1 (범위)	영역2 (이해관계자)	영역3 (엄격성)	영역4 (표현)	영역5 (적용성)	영역6 (독립)	Overall
Australian Clinical Practice Guidelines (ACPG)	85	80	85	94	71	78	83
NIH guideline (CDC 검색)	80	85	73	91	46	86	78
Infectious Diseases Society of America (IDSA)	81	67	91	87	53	89	89
Jin et al.*	78	72	79	93	51	94	89

*Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

표 15 최종 선택된 지침 4편의 방법론적 특성

	NIH (미국)	ACPG (호주)	IDSA (미국)	Jin et al. (중국)
Living guideline	○ (비정기/짧음)	○ (매주)	○ (정기/짧음) 주기업급은 없음	명시되지 않음
최종업데이트 (또는 검색)	2020.11.3. 2020.10.22.	2020.11.12.	2020.9.25.	~2020.7.8. 검색update
근거 리뷰의 특징	검색식 접근이 안됨	주요 DB 및 preprint 등	1인 문헌 선별, 논의필요시 double-check DB제한(PubMed, Embase, preprint)	주요 DB 및 preprint 등
COI/외부검토/ 승인관련	패널명단 및 COI 공개	public consult National approval	패널명단 및 COI 공개 external review	
Grading system (근거수준/권고등급)	근거수준: study design 기반(I/II/III) (Expert opinion)	GRADE approach	GRADE approach	GRADE approach

1.2. 근거표 작성 및 최신성 검토

선정한 진료지침에서 선택배제 기준에 따라 선정 문헌을 포함한 근거표를 작성하였다. 질평가는 기존 가이드라인의 질평가 결과를 재검토하여 수용하고, 적절하지 않은 경우는 재평가하였다. 2020년 11월 9일에 PubMed를 검색하여 문헌선별을 시작했고, 2020년 11월 23일에 국내문헌까지 포함한 검색 업데이트, 2020년 12월 9일에 검색한 문헌을 검토하여 근거표에 추가하였다.

표 16 최신성 검토를 위한 문헌검색 결과

No	핵심질문	1차(11/9,23) 검색문헌(건)	2차(12/9) 추가문헌(건)*
CQ1	Remdesivir	654	131
CQ2	Hydroxychloroquine, Hydroxychloroquine/Azithromicin	1,699	258
CQ3	Lopinavir/Ritonavir	535	92
CQ4	Favipiravir, Ribavirin, Umifenovir, Baloxavir marboxil	324	53

No	핵심질문	1차(11/9,23) 검색문헌(건)	2차(12/9) 추가문헌(건)*
CQ5	Steroids	702	121
CQ6	IL-6 inhibitor(tocilizumab)	576	78
CQ7	IL-1 inhibitor	114	12
CQ8	Interferon, JAK inhibitor	743	150
CQ9	Convalescent plasma	523	77
CQ10	Conventional IVIG	635	134

*중복을 제외하고 추가된 문헌 수

1.3. 권고문 도출 과정

임상질문 담당 실무위원들이 근거요약과 권고 고려사항에 대한 검토를 마치고 권고문 초안을 작성하였고, 전체 회의에서 최종 권고문과 근거수준, 권고등급을 결정하였다. 이후 자문위원과 검토위원의 외부검토를 서면으로 받고 재논의 후 최종 권고문을 완성하였다.

1.4. 권고문 요약

임상질문	권고문	근거수준	권고등급
CQ1. Remdesivir	1-1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다.	중등도	B
	1-2. 1번에 해당되지 않는 코로나19 환자들에게 렘데시비르의 투여에 대한 권고를 보류한다.	중등도	I
CQ2. HCQ +/- azithromycin	코로나19 환자에게 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine, HCQ) 단독 요법 및 아지스로마이신(Azithromycin, AZM)과의 병합 요법을 권고하지 않는다.	높음	C
CQ3. LPV/r	코로나19 환자에게 로피나비르/리토나비르(Lopinavir/Ritonavir, LPV/r)의 투여를 권고하지 않는다.	높음	C
CQ4. 기타 항바이러스제	코로나19 환자에게 파비피라비르(Favipiravir), 리바비린(Ribavirin), 우미페노비르(Umifenovir), 발록사비르(Baloxavir marboxil) 등 기타 바이러스 억제	낮음	C

임상질문	권고문	근거수준	권고등급
	효과가 있다고 알려진 약제 투여를 중증도와 상관없이 권고하지 않는다.		
CQ5. 스테로이드	5-1. 코로나19로 인한 중증(severe) 또는 심각(critical)한 환자에게 스테로이드(Steroid) 투여를 권고한다. 임상적 고려사항: 스테로이드는 하루 덱사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여할 수 있다. (하이드로코티손 150-200mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg)	중등도	A
	5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
CQ6. IL-6 억제제	6-1. 코로나19 중증 이상 환자에게 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제는 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	중등도	B
	6-2. 코로나19 경증 환자에서는 인터루킨-6 억제제 투여를 권고하지 않는다.	중등도	C
CQ7. IL-1 억제제	코로나19 환자에게 인터루킨-1(Interleukin-1, IL-1) 억제제 투여에 대한 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ8. Interferon	코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.	낮음	B
CQ9. 회복기 혈장	코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료에 대한 권고를 보류한다.	낮음	I
CQ10. Conventional IVIG	코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로불린 (Conventional intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여는 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다.	낮음	C

2. 임상질문별 권고문

[목차]

CQ1. 렘데시비르(Remdesivir)

CQ2. Hydroxychloroquine +/- azithromycin

CQ3. Lopinavir/ritonavir

CQ4. 기타 항바이러스제(favipiravir 등)

CQ5. 스테로이드

CQ6. 인터루킨-6(Interleukin-6) 억제제

CQ7. 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제

CQ8. 인터페론(Interferon)

CQ9. 회복기 혈장(Convalescent plasma)

CQ10. Conventional IVIG(intravenous immunoglobulin)

CQ1 렘데시비르 (Remdesivir)

○ 문장형 임상질문

1. 코로나19 환자에게 임상적 중증도에 관계없이 렘데시비르 투여를 권고하는가?
2. 산소치료가 필요한 코로나19 환자에서, 렘데시비르 투여가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료 효과가 있는가?

○ PICO 요소

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	Remdesivir	표준 치료 또는 무처치	<ul style="list-style-type: none"> • 임상호전까지의 시간(time to clinical improvement) • 사망(mortality) • 중증경과(mechanical ventilation) • 입원 기간(duration of hospitalization) • 인공호흡기 사용(invasive intubation) • 인공호흡 기간(duration of ventilation) 	4 RCT, 1 systematic review and network meta-analysis

○ 권고문

<p>1-1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 코로나19 환자에게 렘데시비르(Remdesivir)를 사용할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고 등급: B)</p> <p>1-2. 1번에 해당되지 않는 코로나19 환자들에게 렘데시비르의 투여에 대한 권고를 보류한다. (근거수준: 중등도, 권고등급 : I)</p>
--

○ 렘데시비르 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(2), SARS-CoV(2), 기타 coronavirus, respiratory syncytial virus, Nipah virus, Hendra virus)에 강력한 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려졌다. Rhesus macaque model을 이용한 in vivo 실험에서는 MERS-CoV 접종

(innoculation) 24시간 전에 예방요법으로 렘데시비르를 투여하였을 때 MERS-CoV 감염 예방 효과를 보였으며, 바이러스 접종 후 12시간에 치료요법으로 렘데시비르 투여 시 임상적 호전과 함께 바이러스 증식 억제, 폐세포 병변 감소 등이 관찰되었다(3). 사람에게서 phase 1 안전성과 약동학 자료가 보고되었고, 19일된 신생아에서도 투여된 바 있으며(4), 에볼라 바이러스 감염된 환자 대상 연구에서 175명에게 투여한 임상경험이 보고되었다(5).

기존의 in vitro 항바이러스제 실험 결과와 타 임상 시험에 확인된 렘데시비르 안전성에 대한 자료를 바탕으로, 2020년 1월 26일에 SARS-CoV-2 치료 약물로는 최초로 코로나19 폐렴 환자에서 동정적 사용 목적(compassionate use)으로 렘데시비르가 투여되었고, 특별한 부작용 없이 치료 성공한 사례가 보고되었다(6).

코로나19 임상시험으로 경증/중등도 및 중증의 코로나19 시험대상자에서의 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) 임상시험(NCT04280705)이 2월 21일부터 시작되었고(6), 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 10월 22일에는 코로나19 치료제로는 최초로 렘데시비르가 정식 승인되었다. 11월 2일 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 SOLIDARITY 연구결과(7)로 렘데시비르가 코로나19 환자의 사망을 유의하게 감소시키지 못한다고 발표하며, 입원환자의 치료약제로서 렘데시비르를 사용하지 않도록 조건부 권고로 지침을 수정 갱신(8)하면서, 렘데시비르 효용성에 대해서는 여전히 논란이 있다.

○ 근거 요약 (Evidence review)

렘데시비르에 대한 권고를 포함한 가이드라인은 4개로 최종 선택되었고(8, WHO living guideline, Nov 2; Australian Clinical Practice Guideline (ACPG), as of Dec 3 v.30.0 ; National Institute of Health (NIH) as of Dec 3; and Infectious Diseases Society of America (IDSA) updated Nov 11), 상기 가이드라인에 포함된 연구는 4편의 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trial, RCT) 연구였다.

최종 근거표에 포함된 연구는 총 5편이고, 무작위 배정 임상연구 4편과, 상기 4편의 RCT를 체계적 문헌고찰 및 메타분석(systematic review and network meta-analysis)을 수행한 1편으로 구성되며, 3편의 연구(6, 9, 10)에서 일차 지표로 임

상적 호전(clinical improvement)을 비교하였고, SOLIDARITY 연구(7)에서는 병원 내 사망률을 일차변수로 평가하였다.

렘데시비르의 효용성을 처음 보고한 ACTT-1 임상시험(6)은 1,062명의 대상자가 등록되었으며, 이 중 159명은 경증/중등도 대상자, 903명(85.0%)은 중증 대상자에 해당하였다. 회복까지의 시간을 비교한 일차 평가변수의 분석에서 회복까지의 시간 중앙값은 위약군의 15일과 비교해 렘데시비르군에서 10일이었고(회복률 비율 1.49; 95% CI 1.12 - 1.49, $p < 0.001$), 등록 시 중증 대상자(957명)에서, 회복까지의 시간 중앙값은 위약군에서 18일과 비교해 렘데시비르군에서 11일이었다(회복률 비율 1.31; 95% CI, 1.12 - 1.52; $p < 0.001$). 다만 등록 시 인공호흡기 혹은 ECMO 치료를 받았던 환자에서는 두 군간의 차이는 없었다. 15일째 사망률은 위약군의 11.9%와 비교해 렘데시비르군에서 6.7%였고(위험비, 0.55; 95% CI, 0.36-0.83), 29일째 사망률은 렘데시비르 11.4% 대 위약군 15.2%로 보고되었다(위험비, 0.73; 95% CI, 0.52-1.03). 사망률은 등록 시 중증도에 따라 차이를 보였는데, 산소치료가 요구되는 환자에서 렘데시비르를 투여할 경우 가장 큰 사망률 감소가 확인되었다.

중국에서 진행된 임상시험(9)은 237명의 중증 코로나19 감염자를 대상으로 진행되었고, 그 중 158명이 렘데시비르를, 79명이 위약을 투여 받았다. 일차 평가 변수로 28일 이내의 임상회복까지의 시간을 비교하였고, 임상적 호전은 6점 순위척도에서 2점 감소나 퇴원으로 정의하였다. ITT (intention to treat) 분석에서 임상회복까지의 시간은 렘데시비르군 21일(중앙값, IQR 13.0-28.0), 위약군 23일(IQR 15.0-28.0)로 두군 간의 차이가 없었다(HR 1.23; 95% CI, 0.87-1.75). 비록 통계적인 차이가 없었지만, 증상 발현 후 10일 이내에 렘데시비르를 투여할 경우 회복까지의 시간이 18일(중앙값, IQR 12.0-28.0)로 위약군 23일(IQR, 15.0-28.0)보다 다소 회복이 빠른 경향이 관찰되었다(HR 1.52; 95% CI, 0.95-2.43).

중등도(moderate) 폐렴 환자를 대상으로 진행한 임상시험(10)에서는, 총 596명의 환자가 등록되었고, 197명은 10일간 렘데시비르를 투여 받았고, 199명은 5일간 렘데시비르를, 200명은 위약을 투여받았다. 일차평가치료로는 등록 11일째 7점의 순위 척도로 평가한 임상 상태로 정의했으며, 5일 렘데시비르 치료 군이 위약군과 비교해서 11일째 임상 상태가 의미 있게 호전된 것으로 확인되었다(OR, 1.65; 95% CI, 1.09-2.48; $p=0.02$). 28일째 사망률은 5일 렘데시비르 치료군 1% (95% CI, 0.0-2.6), 10일 치료군 2% (95% CI, 0.0-3.6%), 위약군 2% (95% CI, 0.1-4.1%)로 통계학적으로 차이가 없었다.

세계보건기구가 항바이러스 약물재창출(repurposed antiviral drugs) 사업의 일환으로 진행된 WHO Solidarity trial consortium 중간 결과를 10월 5일 MedRxiv version으로 게재하고, 12월 2일에는 중간결과를 정식 발표하였다(7). 30개국, 405개의 병원이 참여, 11,266명의 성인이 무작위 배정되었고, 렘데시비르군(n=2,743)과 비투약군(n=2,708)의 임상경과를 비교하였다. 28일째 병원 사망 위험을 비교해보면, 렘데시비르 치료 군의 사망 위험도 값이 0.95(95% CI, 0.81-1.11, p=0.50; 301/2743 vs. 303/2708)로, 표준 치료 군과 비교해서 사망률에 차이가 없는 것으로 분석되었다.

앞서 4개의 RCT 자료 바탕으로 11월 2일에 WHO에서는 체계적 문헌고찰 및 메타분석 결과를 발표(8)하였고, 렘데시비르 투여가 사망, 인공호흡기 사용, 약물 중단에 이르는 심각한 이상반응, 7일째 바이러스 제거율, 급성 신손상 발생, 임상호전까지의 시간, 재원 기간 및 인공호흡기 사용기간에 효과가 없다고 보고하였고, 따라서 코로나19의 중증도와 관계없이 렘데시비르를 투여하는 것에 대해 조건부 권고 반대의 의견을 제시하였다. 다만 증거의 확실성(certainty of the evidence)은 낮거나, 매우 낮았다.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

렘데시비르의 치료 효과에 대해 연구한 4편(6,7,9,10)의 RCT에서 환자 기저 상태 차이와 대조군의 특징이 연구에 명확히 기술되어 있고, 그 근거 수준은 높다. 다만 RCT 3편(6,9,10)은 일차평가변수로 임상회복까지의 시간을, 나머지 1편의 RCT(7)와 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구 1편(8)은 병원 내 사망률을 일차평가변수로 활용하여 연구 간 평가 변수의 차이가 존재하고, 다양한 중증도의 환자가 등록되어서, 평가 지표와 환자 중증도에 따라서, 렘데시비르의 치료 효과가 연구 간 차이를 보이고 있다. 주요 RCT의 비플럼위험 평가에서 missing data 등 일부 요소에서 약간의 우려가 있어 근거수준은 1등급 낮은 '중등도(Moderate)'로 평가하였다.

2. 이득과 위해

RCT 연구들에서는 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 기간을 단축시킬 가능성이 있겠다.

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

3. 환자의 가치와 선호도

한국에서 코로나19 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 렘데시비르를 대체 할만한 항바이러스 약제가 없다는 점을 고려하면, 환자의 선호도는 높을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

중증 환자에 한해서 렘데시비르는 국가에서 무상으로 공급하고 있다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO 가이드라인에서는 코로나19 입원 환자에서 중증도에 관계없이 렘데시비르를 사용하지 않도록 조건부로 권고하는 지침을 발표(conditional recommendation against the use of remdesivir)했으나 권고수준과 등급에 대해서는 언급하지 않았다. 호주 가이드라인에서는 산소치료가 요구되지만 인공호흡기를 달지 않는 입원 환자에서 조건부로 권고하였고(conditional), 권고등급은 2로 제시하였다.

미국 NIH에서는 경증/중등도 환자에서 렘데시비르를 사용하지 않도록 권고하였다(AI). 산소치료가 요구되지만 고유량산소, 비침습적/침습적 인공호흡기 사용, ECMO가 요구되지 않는 환자에 한해서 5일간 렘데시비르를 투약할 것을 권고하고(AI), 환자가 고유량 산소 혹은 비침습적/침습적 인공호흡기 사용, ECMO가 필요한 상황일 때는, 렘데시비르 사용이 도움이 된다는 임상적 근거가 없기 때문에, 투여 혹은 비투여에 대해 권고하지 않았다. 미국 IDSA 가이드라인에서는 중증의 입원 환자에서 다른 항바이러스 치료제 보다는 렘데시비르 사용을 제안하였고(조건부 권고, 중등도 근거; conditional recommendation, moderate certainty of evidence), 산소치료가 필요하지만 인공호흡기 또는 ECMO를 사용하지 않는 환자에서 렘데시비르를 10일보다는 5일 투여할 것을 권고하였다(조건부 권고, 낮은 근거; conditional recommendation, low certainty of evidence).

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 7개 진료 지침에 대한 국내 수용성 및 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시한다.

6. 기타 고려사항

국내 식품의약품안전처는 6월 3일 렘데시비르에 대한 특례 수입을 결정, 7월 1일부터 국내 중증 코로나19 환자를 대상으로 렘데시비르 투약이 시작되었고, 7월 24일에 식품의약품안전처는 베클루리주(성분명 렘데시비르)를 품목 허가하였다. 그러나, 이는 긴급한 코로나19 상황을 감안한 국내 렘데시비르의 안정적인 수급을 위한 조치일 뿐, 국내 렘데시비르 투약 환자를 분석한 임상 자료는 부재하다.

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. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications*. 2020;11(1):222.
4. Dornemann J, Burzio C, Ronsse A, Sprecher A, De Clerck H, Van Herp M, et al. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(2):171-4.
5. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine*. 2019;381(24):2293-303.
6. 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;383(19):1813-26.
7. 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*. 2020.
8. Organization WH. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2020.

9. 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*. 2020;395(10236):1569-78.
10. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez 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.

CQ2

하이드록시클로로퀸(HCQ) +/- 아지스로마이신(AZM)

○ **문장형 임상질문**

코로나19 환자에게 hydroxychloroquine(HCQ) 혹은 hydroxychloroquine(HCQ)과 azithromycin 병합 투여가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?

○ **PICO 요소**

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	HCQ HCQ+azithromycin	표준치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 기계환기/ECMO 치료 기계환기/ECMO 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 경과(산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 입원 기간 임상 증상 호전까지의 기간 바이러스 음전 약물 유해 작용 	RCT, 비교군이 있는 관찰 연구

○ **권고문**

코로나19 환자에게 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine, HCQ) 단독 요법 및 아지스로마이신(Azithromycin, AZM)과의 병합 요법을 권고하지 않는다.
(근거수준: 높음, 권고등급:C)

○ **하이드록시클로로퀸, 아지스로마이신 관련 기본 정보**

클로로퀸(Chloroquine, CQ)은 오랜 시간 말라리아 및 Coxiella burnetii, Tropheryma whipplei 같은 intracellular bacterial infection의 치료 약제로 쓰여졌으며, heme polymerase inhibitor로서 in vitro 실험 상 polyphagosome의 pH를 증가시키고, SARS-CoV의 cellular receptor의 glycosylation을 억제하여 cell과 virus 간의 결합을 방해하는 것으로 알려져 있다(1-3). 하지만 지난 몇 년 동안 임상에서의 CQ에 대한 수요가 줄어들면서 생산과 공급이 감소하였고, 대신에 1946년에 개발된 CQ

의 analogue 제형인 하이드록시클로로퀸(Hydroxychloroquine, HCQ)이 그 자리를 대체하게 되었다. HCQ 역시 in vitro 실험 상 anti-SARS-CoV activity를 가지고 있는 것으로 확인되었으며(4), HCQ는 CQ보다 장기간 복용 가능하고, CQ보다 고용량으로 투여해 볼 수 있다는 점, 약물 상호 작용이 더 적다는 점, 혈장의 농도보다 폐, 간, 신장, 비장 같은 조직에서의 농도가 더 높다는 점에서 비교적 안전하게 투여해 볼 수 있는 약으로 생각된다(5,6). 또한 한 연구에서도 SARS-CoV-2에 있어 HCQ이 CQ보다 항바이러스 효과가 훨씬 우수한 것으로 보고한 바 있다(7). 코로나19 중증 환자들의 혈장에서 고농도의 cytokines이 확인되고, cytokine storm이 질병의 중증도와 관련 있는 것으로 알려져 있는데(8), 다른 항바이러스제들과 달리 HCQ은 다양한 자가 면역 질환들에서 투여된 안전하고 성공적인 anti-inflammatory agent로서 다양한 cytokines, 특히 pro-inflammatory factors 의 생산을 유의하게 낮출 수 있을 것으로 생각되어 이에 대한 효과도 기대해 볼 수 있을 것으로 생각된다(6). 다만, HCQ을 사용하면 QT prolongation이 있는 심독성, 신장기능장애, 간기능장애를 유발할 수 있어 이와 관련된 기저 질환이 있는 경우에 주의하여 투약해야 하며, 기존에 복용 중인 타 약물과의 상호 작용에 대해서도 신중하게 확인 후에 투여해야 할 것이다 (9). Macrolide 계열 항생제인 아지스로마이신(azithromycin, AZM)은 다양한 세균성 질환에 대한 항생제로서의 역할뿐 아니라 SARS-CoV-2를 포함한 다양한 바이러스(Zika, Ebola, rhinovirus, enterovirus, influenza)에 대한 항바이러스 효과(10-14) 및 immune-modulatory agent로서도 주목을 받고 있는 약제이다(15-17). 이러한 이유로 코로나19 환자들에서 HCQ과 azithromycin을 병합한 치료들이 시도되기도 하였다 (18-30).

○ 근거 요약 (Evidence review)

HCQ 단독 치료 및 HCQ에 azithromycin을 병합한 치료에 대한 권고를 포함한 가이드라인으로 4개의 가이드라인이 최종 선택되었다. 상기 가이드라인이 포함한 연구는 총 31편이었고, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 18편이었다. 최종 근거표에 포함된 연구는 총 49편으로 무작위배정 임상 시험(randomized controlled trial, RCT) 13 편, 관찰 연구 34편, 체계적 문헌 고찰(systematic review) 2편이었다. 종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

HCQ에 대한 13건의 RCT 가운데 9건의 연구에서 임상 경과의 호전 혹은 중증으로의 진행 여부(산소 투여 및 기계 환기, ECMO 등) 및 호전/악화 시까지의 시간을 추가 지

표로 삼았으며, 이 중 6건의 연구에서 사망을 중점 지표로 삼았다. 6개의 RCT에서 바이러스의 음전을 중점 지표로 삼았으며, 총 13건의 RCT 가운데 5개의 연구에서 약물 유해 작용을 추가 지표로 삼았다.

우선 사망과 임상 경과의 호전 혹은 중증으로의 진행 여부를 중점 지표로 삼은 연구들을 살펴보면, 영국의 176개 병원에 입원했던 환자들에서 HCQ의 효능을 확인했던 무작위 배정 공개 임상 시험인 RECOVERY trial(14)에서는 1,561명이 HCQ 군에 배정이 되었으며, 3,155명이 표준 치료군으로 배정되었다. HCQ 군에서 28일 내 412명(27%)의 환자들이 사망하였고, 표준 치료군에서 790명(25%)이 사망하여, 28일 이내 사망률에 있어 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(rate ratio, 1.09; 95% confidence interval [CI], 0.97 to 1.23; P=0.15). HCQ 군의 환자들은 표준 치료군의 환자들보다 입원 기간이 더 길었으며 (16 days vs. 13 days), 28일 이내 생존하여 퇴원할 가능성이 더 낮았다(59.6% vs. 62.9%; rate ratio, 0.90; 95% CI, 0.83 to 0.98). 또한 입원 당시 기계 환기를 하지 않았던 환자들 중에서 HCQ 군의 환자들이 침습적 기계 환기를 하게 되거나 사망하게 되는 빈도가 더 높았다 (30.7% vs. 26.9%; risk ratio, 1.14; 95% CI, 1.03 to 1.27)(14). 미국 내 34 개 병원에서 입원한 환자들을 대상으로 진행한 무작위 배정 이중 맹검 임상 시험(HCQ 군에 242명, 무처치 대조군에 237명 배정)에서 14일째 임상 7순위 척도상 평가에서 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 (HCQ, 6 [4-7] vs. 무처치 대조군, 6 [4-7]; aOR, 1.02 [95% CI, 0.73 to 1.42]), 28일째 사망률에 있어서도 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (HCQ, 10.4%(25/241) vs. 10.6%(25/236), (절대 차이값, -0.2%[95% CI, -5.7% to 5.3%]; aOR, 1.07 [95% CI, 0.54 to 2.09])(31). 미국 뉴욕 주 3개 병원에 입원했던 128명 중 HCQ 군에 67명, 무처치 대조군(calcium citrate)에 61명을 배정하여 진행된 이중 맹검 무작위 배정 임상 시험에서 30일째 사망률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며(HCQ, n=7, 10.4% vs. 무처치 대조군, n=6, 9.8%, p=1.0), 평균 입원 기간도 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(HCQ, 9.75일(±10.3) vs. 무처치 대조군, 6.80일(±5.92), p=0.053). 해열 및 무산소 치료 기간도 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 14일째 임상 중등도 점수에서도 두 군의 유의한 차이는 없었다(p=0.354)(32). 브라질에서 진행한 다기관 무작위배정 공개 임상 시험에서는 표준 치료군(173명), 표준 치료에 HCQ 병합한 군(159명), 표준 치료에 HCQ와 azithromycin을 병합한 군(172명)으로 나누어 진행하였는데, 15일째 임상 7순위 척도상 평가에 있어 각각의 군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다 (HCQ + azithromycin vs. 표준 치료: odds ratio [OR],

0.99; 95% CI, 0.57 to 1.73; p=1.00; HCQ vs. 표준 치료: OR, 1.21; 95% CI, 0.69 to 2.11; p=1.00; HCQ + azithromycin vs. HCQ: OR, 0.82; 95% CI, 0.47 to 1.43; p=1.00)(30). 이집트에서 진행된 다기관 무작위배정 임상 시험에서는 HCQ 군과 표준 치료 군에 각각 97명씩 배정되었는데 두 군 간에 기계 환기를 하게 되는 빈도에 있어서 유의한 차이가 없었으며(HCQ, n=4, 4.1% vs. 표준 치료, n=5, 5.2%, p=0.75), 두 군 간에 전체적인 사망률에 있어서도 유의한 차이가 없었다(HCQ, n=6, 6.2% vs. 표준 치료, n=5, 5.2%, p=0.77)(33). 중국 상하이의 한 병원에서 중등도 코로나19 환자 30명을 대상으로 진행한 무작위배정 임상 시험(HCQ 군에 15명, 표준 치료군에 15명씩 배정)에서는 입원 후 해열까지의 기간도 HCQ에서 1일(0-2), 표준 치료군에서 1일(0-3) 소견을 보여 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 흉부 CT 상 HCQ 에서 5명(33.3%), 표준 치료군에서 7명(46.7%)이 폐렴의 악화 소견을 보였으나 f/u CT 상 모든 환자에서 회복되는 소견을 보였다. 또한 입원 후 바이러스 음전시까지 입원 기간이 HCQ 군에서 4일(1-9), 표준 치료군에서 2일(1-4) 소견을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05). 하지만 이 연구는 등록된 환자 수가 매우 적어 더 많은 수의 환자들을 대상으로 하는 연구에서 재확인이 필요할 것으로 생각된다(34). WHO에서 진행한 무작위배정 임상 시험인 Solidarity trial에서도 954명이 배정된 HCQ 군과 906명이 배정된 표준 치료군을 비교하였을 때, 신중 코로나 입원 환자들의 전체 사망률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며(HCQ, 11%(104/947) vs. 표준 치료군, 9.3%(84/906); risk ratio, 1.19; 95% CI, 0.89-1.59; p=0.23), 연구 시작 후 기계 환기 시작 여부(HCQ, 8.8%(75/862) vs. 표준 치료군, 8%(66/824)), 입원 기간에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다(35). 노르웨이에서 입원한 중등도/중증 코로나19 환자들을 대상으로 진행한 무작위배정 공개 임상 시험에서 첫 임상 증상 발생 후 평균 8일째 시작한 HCQ 군(27명)의 5일 후 바이러스 음전 효과는 표준 치료 군(26명)에 비해 의미 있는 결과를 보여주지 못했다(HCQ 군, 0.24 [95% CI 0.03 to 0.46] log10RNAcopies/mL/24 h vs. 표준 치료군, 0.14 [95% CI -0.10 to 0.37] log10RNAcopies/mL/24 h; reduction rate difference between the groups 0.11 [95% CI -0.21 to 0.43] log10RNAcopies/mL/24 h.)(36). 중국에서 코로나19로 입원한 150명 (148명이 경증/중등도 환자, 2명이 중증 환자)을 대상으로 시행한 다기관 무작위배정 공개 임상 시험 (HCQ 군에 75명, 표준 치료군에 75명씩 배정)에서는 28일째 까지 바이러스 음전율이 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(HCQ, 85.4% [95% CI 73.8-93.8%] vs. 표준 치료군, 81.3% [95% CI 71.2-89.6%])(37). 중국 우한시에서

중등도 코로나19 입원 환자 48명을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상 시험에서 CQ 군에 18명, HCQ 군에 18명, 표준 치료군에 12명이 배정되었고, 연구 시작 시점부터 임상적인 회복까지 걸리는 시간은 CQ 군에서 5.5일 (3.25-7.5), HCQ 군에서 6일 (3-8), 표준 치료군에서 7.5일(5-16.25) 였으며, 각각 CQ 군과 표준 치료군을 비교($p=0.019$), HCQ과 표준 치료군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다($p=0.049$). 바이러스 음전까지의 시기도 CQ 군에서 2.5일(2.0-3.8), HCQ 군에서 2일(2-3.5), 표준 치료군에서 7일(3-10) 소견을 보였으며 ($p=0.006$), CQ와 HCQ 군 모두 표준 치료군에 비해 입원 기간을 단축시켰으며, 흉부 CT 상 표준 치료군에 비해 큰 임상적 호전 소견을 보였다. 본 연구에서는 중등도 코로나19 환자의 치료에 있어 CQ 혹은 HCQ 군이 효과가 있는 것으로 보고하였으나 전체 등록된 환자 수가 매우 적어 더 많은 수의 환자들을 대상으로 하는 연구에서 재확인이 필요할 것으로 생각된다 (38). 스페인에서 증상 5일 이내의 경증 코로나19 환자 293명을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상 시험(HCQ 군에 136명, 표준 치료군 157명에 배정)에서는 3일 째, 7일 째 바이러스 농도를 낮추는데 있어 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며(3일째, HCQ군. -1.41 vs 표준 치료군, -1.41 log₁₀ copies/mL; 7일 째, HCQ 군 -3.44 vs. 표준 치료군 -3.37 log₁₀ copies/mL), HCQ 치료가 입원의 위험도를 낮추지 못했으며(HCQ 군 5.9% vs. 표준 치료군 7.1%), 임상 증상의 회복 기간을 단축 시키지도 못하였다(HCQ 군 10일 vs. 표준 치료군 12일). 즉 본 연구에 의하면 경증 코로나19 치료에 있어 조기에 HCQ 을 치료하였음에도 표준 치료 이상의 의미 있는 결과를 확인할 수 없었다(39). 미국과 캐나다에서 증상 발생 4일 이내의 입원하지 않은 경증 코로나19 환자들을 대상으로 시행된 다기관 무작위배정 이중 맹검 임상 시험에 의하면 212명의 HCQ 군과 211명의 무처치 대조군(미국: folic acid, 캐나다 : lactose 처방)를 비교하였을 때 14일 간 증상 중증도에 있어 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며(증상 중증도의 차이: 상대적인 수치, 12%; 절대적인 수치, -0.27 point [95% CI, -0.61 to 0.07 point]; $p = 0.117$), 14일 째 무처치 대조군(30%, 59/194)에 비해 HCQ 군(24%, 49/201)에서 증상이 지속되는 것이 덜 하였으나 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다($p = 0.21$)(40). 대만에서 증상 발생 4일 이내의 경증/중등도 코로나19 환자를 대상으로 다기관 무작위 대조군 공개 연구와 후향적 연구를 동시에 진행하였다. 다기관 무작위배정 공개 임상 시험에는 총 33명이 등록되어 HCQ 군에 21명, 표준 치료군에 12명이 배정되었으며 이 중 HCQ 군에서 1명(4.8%), 표준 치료군에서 2명의 환자(16.7%)가 azithromycin을 동시에 투약 되었다. 연구 시작 후 입원 14일까지 바이러스가 음전 되는 기간은 HCQ 군에서 5일(1-9), 표준

치료군에서 10일(2-12) 로 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았으며($p = 0.4$), 14일째 HCQ 군에서 81%(17/21), 표준 치료군에서 75%(9/12)에서 바이러스가 음전된 소견을 보였다($p = 0.36$). 14일 째까지 HCQ 군의 28.6%와 표준 치료군의 41.7%에서 임상적인 회복이 관찰되었으나 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.51$). 후향적 연구에는 37명이 등록되었으며, HCQ 군에 28명, 표준 치료군에 9명이 배정되었다. 입원 14일 째 HCQ 군의 42.9% (12/28), 표준 치료군의 55.6% (5/9) 에서 바이러스가 음전된 소견을 보였다($p=0.70$)(41).

관찰 연구 중에서는 HCQ 단독 혹은 azithromycin 병합 요법이 신중 코로나로 인한 사망률을 낮추거나 임상적인 호전에 도움이 된다는 연구들(29, 42-45) 및 입원하지 않은 코로나19 환자의 초기 단계에 HCQ에 steroid 를 병합하여 투여할 경우 입원 확률을 50-60%까지 낮출 수 있다는 연구가 있으나(46) 이에 반해 사망률을 낮추거나 도움이 되지 않고, 오히려 부정맥을 악화시킨다는 연구들도 많이 보고되고 있다(18, 26-28, 47-52). HCQ가 바이러스 음전을 단축시키는 데 효과가 있으며(20), HCQ에 azithromycin 병합 요법이 바이러스 음전을 단축시킨다는 연구가 있는 반면(53), HCQ가 바이러스 음전에 도움이 되지 못한다는 연구 결과들도 보고되어 있다(22, 54). 바이러스 음전에 HCQ 보다 Lopinavir/ritonavir가 효과가 있다는 연구가 있으나(55, 56) 두 약제 모두 효과가 없다는 연구도 있다(57).

2편의 체계적 문헌고찰 연구에서는 CQ 혹은 HCQ는 코로나19 환자에 있어 임상적 호전에 도움을 주는 것에 대해서 명확한 증거가 부족한 상태로 약제 효능 및 안전성을 평가할 수 있는 잘 계획된 무작위 대조군의 결과를 참조하는 것이 매우 필요하다고 언급하고 있다(58, 59)

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

HCQ 단독 요법 및 HCQ, azithromycin 병합 요법에 대해 현재 보고되어 있는 무작위 배정 임상 시험, 관찰 연구, 체계적 문헌고찰 연구 등을 종합하여 판단하여 볼 때 사망, 기계 환기를 요하는 경우, 28일째 임상적 회복에 관한 근거 수준은 높았으나(high), 약제로 인한 이상 반응 등은 이벤트가 발생한 전체 환자 수가 충분치 않고, 이중 맹검이 되지 않은 경우가 많아 근거 수준은 중등도로 판단이 된다(moderate). 바이러스 음전 여부 및 임상 증상 호전까지의 시간은 등록된 전체 환자의 수가 충분하지 않고, 대규모 연구로 진행되지 않았으며, 일관된 결과를 보이지 않아 근거 수준은 낮은 것으로 판단된

다(low). 따라서 핵심적인 결과지표들의 근거수준에 따라 종합 근거수준은 ‘높음(High)’으로 평가한다.

2. 이득과 위해

코로나19 환자의 치료에 있어 HCQ 단독 치료 혹은 azithromycin과의 병용 치료 시 사망률 및 중증 상태로 진행되는 것에 대한 개선, 입원 기간 단축, 바이러스 음전 기간 단축 등에 대한 현재까지 보고된 여러 데이터들을 종합하면 효과가 없는 것으로 판단되며, 약제 특성상 QT 간격이 증가되어 부정맥이 유발되는 등 여러 부작용들이 보고되어 있는 상태로 잠재적인 이득보다 위해가 크다고 판단된다.

3. 환자의 가치와 선호도

아직까지 코로나19 환자의 치료제의 선택은 매우 제한되어 있으며 치료 효과를 증명한 약제 또한 드물다. 하지만 상기 약제의 경우 임상적 효과는 없는 반면 부정맥 유발 등의 부작용이 예상되는 점을 고려하면 선호도는 낮을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

HCQ은 국내에서 말라리아, 류마티스 관절염, 루프스, 지연 피부 포르피린증에 대해 상용적으로 투여되고 있는 약제로 수급이 용이하며, 국내에서 유통되고 있는 제형인 경구 oxiklorin 100mg에 보험약가 174원으로 책정되어 있다. azithromycin 역시 국내에서 다양한 세균성 질환에 투여되는 항생제로 수급이 용이하며, 경구 zithromax 250mg에 보험약가 1,083원으로 책정되어 있다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

호주 가이드라인에서는 신중 코로나 환자의 치료에 HCQ 투여를 하지 않을 것을 권고하고 있으며, 미국 NIH 가이드라인에서는 입원 환자의 경우 HCQ 단독 혹은 azithromycin 병용 투여를 하지 않을 것을 권고하며, 비입원 환자의 경우에는 임상 시험 외의 HCQ 단독 혹은 azithromycin 병용 투여를 하지 않을 것을 권고하고 있다. 미국 IDSA 가이드라인에서도 입원 환자에서 HCQ 단독 혹은 azithromycin 병용 투여를 하지 않을 것을 권고하고 있다. 중국 가이드라인에서는 CQ 혹은 HCQ 투여 효과에 관한 일관적인 데이터가 없어 투여에 있어 유보적인 입장이나 HCQ와 azithromycin의 병합 요법은 권고하지 않고 있다. 권고비교표는 <부록 4>에 제시하였다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 4개 진료 지침에 대한 국내 수용성 및 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시한다.

6. 기타 고려사항

2020.4.27 미국 FDA에서 신종 코로나 환자의 치료 약제로 HCQ은 긴급사용 승인을 허가하였으나 2020.6.17 WHO에서 HCQ에 대한 solidarity trial과 RECOVERY trial의 중간 결과 상 표준 치료에 비해 입원 환자의 사망률을 낮추지 못하여 solidarity trial을 중단한다고 선언하였으며, 미국 FDA에서 신종 코로나 환자의 치료 효과에 대한 데이터가 부족한 반면 부정맥 발생 등의 심각한 부작용들이 보고되어 긴급사용 승인을 취소하였다.

참고문헌

1. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*. 2005;2(1):1-10.
2. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;323(1):264-8.
3. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2006;17(5):275-84.
4. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *Journal of medicinal chemistry*. 2006;49(9):2845-9.
5. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *The American journal of medicine*. 1983;75(1):11-8.
6. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-4.
7. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Weniger H, Organization WH. Review of side effects and toxicity of chloroquine. Geneva: World Health Organization; 1979.
10. Danesi R, Lupetti A, Barbara C, Ghelardi E, Chella A, Malizia T, et al. Comparative distribution of azithromycin in lung tissue of patients given oral daily doses of 500 and 1000 mg. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51(4):939-45.
11. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A (H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *The Journal of Antibiotics*. 2019;72(10):759-68.
12. Iannetta M, Ippolito G, Nicastrì E. Azithromycin shows anti-Zika virus activity in human glial cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(9).
13. Li C, Zu S, Deng Y-Q, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(12).
14. Group RC. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 2020.
16. Andreani J, Le Bideau M, Duflo I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial Pathogenesis*. 2020:104228.
17. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(3):590-615.
18. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama*. 2020.
19. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;143(2):225-45.
20. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020:101663.
21. Bonny A, Talle MA, Ngantcha M, Tayebjee MH. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*.
22. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al.

- l. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(384):30085-8.
23. Guérin V, Lévy P, Thomas J-L, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19. 2020.
 24. Esper RB, da Silva RS, Oikawa FTC, Castro M, Razuk-Filho A, Junior P. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. *Prevent Senior Institute SP, Brazil, ed São Paulo.* 2020;25.
 25. Risch HA. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *American Journal of Epidemiology.* 2020.
 26. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Bmj.* 2020;369.
 27. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med.* 2020.
 28. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020.
 29. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *International journal of infectious diseases.* 2020;97:396-403.
 30. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(21):2041-52.
 31. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(21):2165-76.
 32. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al., editors. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infectious Diseases*; 2020: Oxford University Press US.
 33. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2020;103(4):1635-9.
 34. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Zhejiang University Medical sciences.* 2020;49(2).

35. Consortium WST. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLID ARITY trial results. *New England Journal of Medicine*. 2020.
36. Lyngbakken MN, Berdal J-E, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nature communications*. 2020;11(1):1-6.
37. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *bmj*. 2020;369.
38. Chen L, Zhang Z-y, Fu J-g, Feng Z-p, Zhang S-Z, Han Q-Y, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *MedRxiv*. 2020.
39. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
40. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2020;173(8):623-31.
41. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PloS one*. 2020;15(12):e0242763.
42. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *Journal of general internal medicine*. 2020:1-10.
43. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(4):106144.
44. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bruno R, et al. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *European Journal of Internal Medicine*. 2020.
45. Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Science China Life Sciences*. 2020:1-7.
46. Fonseca SNS, de Queiroz Sousa A, Wolkoff AG, Moreira MS, Pinto BC, Takeda CF V, et al. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;38:101906.
47. Huang HD, Jneid H, Aziz M, Ravi V, Sharma PS, Larsen T, et al. Safety and Effectiveness of Hydroxychloroquine and Azithromycin Combination Therapy for Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: A Propensity-Matched Study. *Cardiology and therapy*. 2020;9(2):523-34.

48. Annie FH, Sirbu C, Frazier KR, Broce M, Lucas BD. Hydroxychloroquine in hospitalized COVID-19 patients: Real world experience assessing mortality. *Pharmacotherapy*. 2020.
49. Kalligeros M, Shehadeh F, Atalla E, Mylona EK, Aung S, Pandita A, et al. Hydroxychloroquine use in hospitalised patients with COVID-19: An observational matched cohort study. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020;22:842-4.
50. Paccoud O, Tubach F, Baptiste A, Bleibtreu A, Hajage D, Monsel G, et al. Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
51. Satlin MJ, Goyal P, Magleby R, Maldarelli GA, Pham K, Kondo M, et al. Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease. *PloS one*. 2020;15(7):e0236778.
52. Furtado RH, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. A zithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *The Lancet*. 2020;396(10256):959-67.
53. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020: 105949.
54. Faíco-Filho KS, Conte DD, de Souza Luna LK, Carvalho JMA, Perosa AHS, Bellei N. No benefit of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2 viral load reduction in non-critical hospitalized patients with COVID-19. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2020;51(4):1765-9.
55. Karolyi M, Pawelka E, Mader T, Omid S, Kelani H, Ely S, et al. Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2020:1-8.
56. Kim J-W, Kim EJ, Kwon HH, Jung CY, Kim KC, Choe J-Y, et al. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *The Korean journal of internal medicine*. 2020.
57. Lecronier M, Beurton A, Burrel S, Haudebourg L, Deleris R, Le Marec J, et al. Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):1-9.
58. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2020:1-7.
59. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2020.

CQ3

로피나비르/리토나비르(Lopinavir/ritonavir, LPV/r)

○ **문장형 임상질문**

코로나19 환자에게 lopinavir/ritonavir 약제의 투여가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?

○ **PICO 요소**

P	I	C	O	비고
코로나19 환자	lopinavir/ritonavir	표준 치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 산소공급 필요 인공기계호흡기 장착 일상활동 가능성, 입원 필요 여부, 산소 공급 필요 여부를 판단하는 임상스케일 입원 기간 바이러스 배출기간 	RCT, 비교군이 있는 관찰 연구

○ **권고문**

코로나19 환자에게 로피나비르/리토나비르(lopinavir/ritonavir, LPV/r)의 투여를 권고하지 않는다. (근거수준: 높음, 권고등급: C).

○ **로피나비르/리토나비르 관련 기본 정보**

Lopinavir/ritonavir는 HIV 바이러스 복제를 억제하는 단백질 분해효소 억제제로 2개의 항바이러스제 성분으로 구성되어 있다. 2000년에 미국에서 시판이 허가된 이후 전 세계에서 HIV 치료제로 유통되어 사용되고 있다. 그러나 다른 HIV 약제들보다 복용 방법이 불편하고, 설사와 구토와 같은 소화기계 장애가 흔히 동반되어 현재 일차치료 약제로 추천되고 있지 않다. 2002년도 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS) 유행 당시에 코로나 바이러스에 임상적으로 효과가 있다는 연구 결과가 있었다(1). 2020년도 신종 코로나바이러스 유행 초기에 실험실 연구에서 SARS-CoV-2 바이러스를 억제하는 효과가 있다는 연구 결과가 발표되었다(2).

○ 근거 요약 (Evidence review)

코로나19 환자를 대상으로 lopinavir/ritonavir 사용에 대한 권고를 포함한 가이드라인은 6개가 최종 선택되었다. 상기 가이드라인이 포함한 연구는 총 6편이었고, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 11편이었다. 이들 중 다른 항바이러스제와 병합 투약으로 연구가 진행된 RCT 연구 1편과, 대조군이 다른 항바이러스제 투여군만으로 구성된 RCT 연구 2편, 연구 유형이 관찰 연구인 10편은 제외하였다. 따라서, 최종 근거표에 기술된 연구들은 lopinavir/ritonavir 치료군과 항바이러스제를 투약하지 않은 대조군으로 구성된 RCT 임상연구 총 4편이었다.

앞에서 최종 선정된 임상연구들 중 연구 대상자 수가 가장 많고 질이 높은 연구는 RECOVERY Collaborative Group에서 시행했던 RECOVERY (randomized evaluation of COVID-19 therapy) 연구이다(3). 이 연구는 연구자 주도의 눈가림 없는 공개 연구로 영국의 176개 의료기관이 참여하였고 대상 환자는 코로나19 감염으로 입원한 18세 이상의 성인이었다. Lopinavir/ritonavir 투여군 1,616명, 항바이러스제 비투여군 3,424명을 최종 분석하였으며, 연령, 성별, 인종, 기저 질환, 증상 기간, 입원 시 산소 요구도 등 기초 특성에서 두 군은 차이를 보이지 않았다. 28일 사망률은 각각 23%와 22%로 차이가 없었고(rate ratio 1.03, 95% CI 0.91-1.17, p=0.60), 인공기계 호흡기 장착률 또한 각각 10%와 9%로 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.(3) 세계보건기구가 주도하여 전 세계 30개 국가의 405개 병원에서 remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, interferon beta-1a 약물에 대한 대규모 RCT 공개 연구가 진행되었다(4). 이 연구는 코로나19 감염으로 입원한 18세 이상의 성인들 중 산소공급이 필요한 중등도 이상의 환자들을 대상으로 진행하였다. Lopinavir/ritonavir 투약 연구는 총 2,791명의 환자가 모집되었고 최종 Lopinavir/ritonavir 1,399명, 비약물 대조군 1,372명을 대상으로 분석을 시행하였다. 입원 중 사망률은 각각 9.7%, 10.3%로 차이가 없었으며(rate ratio 1.00, 95% CI 0.79-1.25, p=0.97), 치료 중 새롭게 인공기계 호흡기를 장착한 환자 비율 또한 각각 9.8%, 9.6%로 두 군 간의 차이는 없었다(rate ratio 0.97, 95% CI 0.79-1.25, p=0.97). 신종코로나바이러스 유행 초기 lopinavir/ritonavir 치료제의 효과에 대해 처음으로 시행된 RCT 연구가 있다(5). 이 연구는 중국 우한 지역의 한 병원에서 시행된 연구로 18세 이상의 성인 중 산소 공급이 필요한 중등도 이상의 환자들을 대상으로 연구하였다. 총 199명의 환자 중 99명은 lopinavir/ritonavir를 투약하였고, 나머지 100명은 비약물적 치료를 시행하였다. 중증 인플루엔자 환자의 임상적 호전 여부를 판단하

기 위해 일상 활동 가능성, 입원 필요 여부, 산소 공급 필요 여부를 종합적으로 판단하는 임상 척도를 도입하였고, 측정된 임상 호전 여부 평가 상 위험비는 1.31 (95% CI 0.95 - 1.80)로 개선의 효과가 없었고, 28일 사망률 또한 19.2% vs. 25.0% (95% CI -17.3-5.7)로 두 군 간의 차이는 없었다. 이외 바이러스 배출 기간과 입원 기간 또한 큰 차이를 보이지 않았다. 다만, lopinavir/ritonavir 치료군에서 소화기계의 불편감으로 13명(13.8%)이 중도에 투약을 중단하였다.

앞서 언급한 대규모 연구 이외 나머지 한 연구는 연구 대상자 수가 86명이고, 그 중 lopinavir/ritonavir 치료군이 34명으로 적어 결과에 대해 신뢰도가 낮을 수 있지만, 경증 환자와 중등도 환자 모두에서 비약물적 중재군과 비교하여 바이러스 배출 기간과 임상증상 호전 지표 모두에서 차이가 없으므로 보고되었다(6).

현재까지 문헌에서 보고된 RCT 연구들에서는 lopinavir/ritonavir의 임상적 개선 효과와 바이러스 배출 기간의 단축, 사망률 감소와 같은 임상 지표들의 결과를 볼 때 치료의 효과가 없는 것으로 결론을 내리고 있다. 물론 lopinavir/ritonavir 약제를 코로나19 감염 환자에게 사용할 경우 약의 적정 용량에 대해 논란이 있을 수 있을 수 있다. 그러나 HIV 환자에게 사용하는 용량으로 폐에서 최대 효과의 90%를 보일 수 있는 약물 농도가 유지된다는 보고가 있기 때문에 약 용량 변경으로 추가적인 임상적 개선 효과의 가능성은 없을 것으로 보인다(7). 또한, 인공기계호흡기를 장착하는 환자의 경우 경관으로 약을 투약해야 하기 때문에 약동학에 변동이 있을 수 있으나, 검토한 RCT 연구들에서 인공기계호흡기를 장착하지 않은 환자군에서도 동일하게 효과가 없다고 보고되었다. 오히려 약물의 이상반응으로 약물을 중단해야 하는 사례가 있었다는 점에서 코로나19 감염 환자에게 lopinavir/ritonavir 투여는 권장되지 않는다.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

근거가 되는 연구들 모두 눈가림이 없는 공개 연구로 진행된 제한점이 있다. 그러나 모집인원이 충분하고, 연구 방법이 적절하고 결과 지표가 명확하며 동일한 경향의 결과가 도출 되었다는 점에서 종합 근거 수준은 '높음(high)'으로 판단한다.

2. 이득과 위해

Lopinavir/ritonavir 투여군에서의 안전성에 대해 자세하게 기술한 연구 결과를 살펴보면, 이상반응 보고 비율은 중재군에서 48.4%, 비중재군에서 49.5%로 비슷했다(5). 이

는 감염병 자체에 의한 새로운 증상 발현과 혈액 검사 결과의 변화, 그리고 병용 투여 약물에 의한 이상 반응이 혼재되어 있을 수 있기 때문에 해석이 제한적이다. 그러나 lopinavir/ritonavir 치료군에서 13.8%의 환자가 소화기계 불편감으로 약물을 중단하였다는 보고에 대해서는 주의가 필요하다. 약물 치료로 이득이 없기 때문에 이득 대비 위험이 더 높을 수 있다.

3. 환자의 가치와 선호도

Lopinavir/ritonavir 약제의 사용으로 임상적 호전이 없다면 환자들의 선호는 없을 것이다.

4. 자원(비용 포함)

HIV 환자들을 대상으로 시장에 유통되고 있는 약물로 접근성이 높다. 한 알의 가격은 4500원 정도이며 임상연구에서 코로나19 환자들을 대상으로 하루 2회 복용을 하였다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

세계보건기구(WHO guideline), 미국(Centers for Disease Control and Prevention guideline, Infectious Diseases Society of America guideline), 캐나다(BC Centre for Disease Control: Treatments guideline), 호주(Australian clinical practice guideline), 뉴질랜드(NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19) 치료 지침 모두에서 치료적, 예방적으로 lopinavir/ritonavir를 사용하지 않도록 권고하고 있다. 권고비교표는 <부록 4>에 제시하였다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 6개 진료 지침에 대한 국내 수용성 및 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시한다.

6. 기타 고려사항

해당 사항 없음

참고문헌

1. Chan K, Lai S, Chu C, Tsui E, Tam C, Wong M, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong medical journal*. 2003.
2. 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.
3. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020;396(10259):1345-52.
4. Consortium WST. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *New England Journal of Medicine*. 2020.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
6. 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*. 2020.
7. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RK, Curley P, et al. Prioritisation of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020.

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 기타 항바이러스제의 투여가 표준치료 및 무처치에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

P	I	C	O	비고
코로나19 환자	<ul style="list-style-type: none"> Favipiravir Ribavirin Umifenovir Baloxavir marboxil 	표준치료 또는 무처치	<ul style="list-style-type: none"> 사망 기계환기/ECMO 치료 기계환기/ECMO 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 경과산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 입원 기간 약제관련 부작용 약물 중단 	RCT, 비교군이 있는 관찰연구

○ 권고문

코로나19 환자에게 파비피라비르(favipiravir), 리바비린(ribavirin), 우미페노비르(umifenovir), 발록사비르(baloxavir marboxil) 등 기타 바이러스 억제 효과가 있다고 알려진 약제 투여를 중증도와 상관없이 권고하지 않는다.
(근거수준: 낮음, 권고등급: C)

○ 기타 항바이러스제 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=61.88μM, selectivity index >6.46)에서 바이러스 감염을 억제하는 것으로 보고된 바 있다(3).

Ribavirin은 몇몇 *in vitro* 연구에서 고농도에서 SARS-CoV나 MERS-CoV의 증식을 억제하였다(4-7). 그러나 임상에서 사용하는 일반적인 농도로는 SARS-CoV나 MERS-CoV 증식이 억제되지 않고, 인체에 독성이 나타날 정도의 농도에서야 억제가 되

었다. 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 review)

Favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil에 대한 권고를 포함한 가이드라인은 최종 6편이 선택되었다. 상기 가이드라인이 포함한 연구는 총 15편이었고, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 5편이었다.

최종 근거표에 포함된 연구는 총 20편으로 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trial, RCT) 9편, 관찰 연구 11편이었다. 종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

Favipiravir와 umifenovir에 대해서 시행된 6건의 RCT 가운데 일차 지표로 임상적 호전을 설정한 것은 1개였는데, 이 연구는 240명의 환자를 1:1로 무작위 배정하여 favipiravir와 umifenovir 가운데 한가지 약제를 투여한 뒤 7일째 임상적 호전을 비교하였다. 72시간 이상 발열, 빈호흡, 저산소증이 없는 임상적 호전에 도달한 비율은 favipiravir 투여군에서 61.2%, umifenovir 투여군에서 51.7%로 양 군 사이에 유의미한 차이가 없었으며($p=0.140$), 산소 투여 이상의 호흡 치료가 필요한 중증으로의 이행 비율에도 유의미한 차이가 없었다(15). Favipiravir에 대해 시행된 나머지 3개의 RCT는 호흡기 분비물에서 PCR 음전을 일차 지표로 선택하였고, 모두 favipiravir를 투여받은

환자에서 다른 약제를 투여하거나 약제를 투여하지 않은 군, 혹은 favipiravir를 늦게 투여한 군에 비하여 음전 시점에 차이가 없었다(14, 16, 17). 일부 연구는 해열에 걸리는 시간을 임상 지표로 제시하였으나, 모두 사망이나 중증 경과로의 진행과 같이 중요한 임상 지표를 주요 지표로 관찰하지 않았고, 보조 지표로 관찰한 경우에도 양 군 간에 차이가 없었다. Favipiravir에 대한 관찰 연구 2건은 모두 lopinavir/ritonavir와 비교한 것으로, 두 약제 모두를 interferon- α 흡입제와 병용하였을 때 favipiravir 투여군에서 PCR 음전과 흉부 CT 호전이 더 빠르다고 보고하였으나 임상 지표는 관찰하지 않았다(18). Hydroxychloroquine과 병합한 연구에서는 양 군 사이에 사망에는 차이가 없었고 중환자실 재원 기간은 favipiravir 투여군에서 더 짧았다고 보고하였으나, 두 약제를 동일한 시기에 투여한 것이 아니라 코로나19 유행 후기에 favipiravir로 일차 약제가 변경되었다는 제한점이 있다(19).

Umifenovir에 대해 시행된 나머지 2건의 RCT는 모두 탐색적(exploratory) 임상 시험으로서, PCR 음전이나 발열 및 호흡기 증상의 소실, 중증으로의 진행 등에 있어 유의미한 차이가 관찰되지 않았다(20, 21). Umifenovir에 대한 관찰 연구는 총 6건으로, 이 가운데 4건은 PCR 음전을 일차 지표로 설정하였다. 그 중 lopinavir/ritonavir 혹은 중의학 제제를 대조군으로 한 연구들에서는 favipiravir 투여군에서 음전 속도가 빠르다고 보고하였으나, 항바이러스제를 투여하지 않은 대조군을 대상으로 한 연구에서는 양 군에 유의한 차이가 없었다(22-25). 임상 지표를 관찰한 경우에도 발열과 기침의 소실 여부를 대상으로 하였고 사망이나 중증 경과로의 이행, 퇴원 등 의미 있는 임상 지표를 보고하지 않았다(26, 27).

Ribavirin에 대해 시행된 RCT는 모두 3건이 확인되었다. 한 연구에서는 ribavirin, interferon- β 1b, lopinavir/ritonavir 병합 투여군을 lopinavir/ritonavir 단독 투여군과 비교하였을 때 PCR 음전과 임상적 호전(증상, NEWS2, SOFA), 재원 기간에는 유의한 이득이 있었으나 산소 투여 이상의 중증 경과에는 차이가 없었고 사망은 양 군 모두에서 발생하지 않았다(28). 하지만 ribavirin + interferon- α , lopinavir/ritonavir + interferon- α , ribavirin + lopinavir/ritonavir + interferon- α 의 3개 병합 요법을 비교한 연구에서는 PCR 음전까지 걸리는 시간에 유의한 차이가 없었고 오히려 3제 병합군에서 위장관계 부작용이 더 흔하게 발생하였다(29). Ribavirin과 sofosbuvir/daclatasvir 병합 투여를 항바이러스제를 투여하지 않은 대조군과 비교한 소규모 RCT에서는 병합 요법군에서 재원 기간이나 중환자실 입원, 사망에 유의한 차이가 없었으나 양 군의 기저 특성에 차이가 있었고 환자 수가 적어서 결론을 내리기 어려웠다

(30). Ribavirin에 대해 시행된 3건의 관찰 연구 가운데 두 건의 후향적 연구에서는 ribavirin 단독 투여군을 항바이러스제 미투여군과 비교하거나 lopinavir/ritonavir + interferon- α 병합 투여군을 ribavirin을 포함한 3제 병합 투여군과 비교하였을 때 PCR 음전이나 입원 기간, 사망에 의미 있는 차이가 없었다(31, 32). Lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquine을 투여한 환자 가운데 추가로 ribavirin을 투여한 군과 sofosbuvir/daclatasvir를 투여한 군을 비교한 전향적 관찰 연구에서는 ribavirin에 비해 sofosbuvir/daclatasvir 투여군에서 재원 기간, 중환자실 재실, 사망이 유의하게 적었다고 보고하였으나 항바이러스제를 투여하지 않은 대조군이 없어 ribavirin의 효과를 평가할 수 없었다(33).

Baloxavir marboxil에 대해서는 1개의 RCT만 확인되었다. 이 연구는 lopinavir/ritonavir 혹은 darunavir/cobicistat과 interferon- α 흡입제를 병용 투여하면서 중재군에 추가로 baloxavir 혹은 favipiravir를 투여한 연구로서, PCR 음전과 임상적 호전 속도 모두에 유의미한 차이가 없었다(14).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

Favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil의 효과에 대해 연구한 RCT와 관찰 연구 모두 여러 약제의 병용 투여, 다양한 대조군, 환자 기저 상태의 차이, 작은 규모 등 중대한 제한점을 갖고 있었다. 특히 중요한 임상 지표인 사망, 중증 경과로의 진행, 회복 후 퇴원을 일차 지표로 설정한 연구는 매우 적었다. 주요 임상결과에서 통계적인 이득이 유의하지 않았고, 연구의 표본수가 최적 표본수에 미치지 않았으며, 비플립 위험이 여러 영역에서 높거나 불확실한 연구들이 다수 있어 본 임상질문에 대한 종합 근거 수준은 '낮음(low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

Favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil의 효과에 대해서는 소수의 RCT가 보고되어 있으나, 사망이나 중증 경과로의 진행, 회복 후 퇴원 등 중요한 임상 지표가 일차 지표인 연구는 거의 없었다. 임상 지표를 보고한 연구들에서 약물 투여군에서 일관된 이득이 관찰되지 않았으며, PCR 음전이나 CT 호전 등 비임상 지표에 있어서도 결과가 일관되지 않았다. 따라서 지금까지의 근거를 바탕으로 판단할 때 코로나 19 환자에게 이들 약제가 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄이거나 입원 기간을 단축시킬 가능성은 낮다.

대부분의 연구에서 항바이러스제에 의한 중증 부작용이나 이로 인한 약물 중단 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다. 하지만, favipiravir의 용량 탐색 연구에서 5% 정도에서 부작용으로 인해 약물을 중단하였다고 보고하였고, 다른 연구에서도 고요산혈증과 혈청 중성지방 혹은 알라닌 아미노기 전달효소(ALT) 상승을 보고하였다(16, 17). Umifenovir는 RCT에서 오십/구토가 흔하게(14.3%) 나타났다고 보고되었으나(20), 관찰 연구에서는 대조군에 비해 그 빈도가 유의하게 높지는 않았다(24, 26). Ribavirin은 단독으로 투여한 연구가 거의 없어 위해를 평가하기 어려우나, 항바이러스제를 투여하지 않은 환자들을 대조군으로 한 관찰 연구에서는 ribavirin 투여군에서 실험실적 이상의 빈도가 높지 않았고 부작용에 따른 조기 중단도 없었다(32). 하지만 한 개 RCT에서는 lopinavir/ritonavir + interferon- α 과 함께 3제 병합 요법 시 부작용의 빈도가 높았고, ribavirin의 부작용으로 용혈성 빈혈과 백혈구 감소가 잘 알려져 있으므로 사용에 주의가 필요하다.

3. 환자의 가치와 선호도

한국에서 코로나19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 하지만 상기 약제들의 임상적 효과가 없거나 매우 작을 것으로 예상되는 반면, 이 약제들이 국내에서 사용이 승인되어 있지 않거나(favipiravir, umifenovir), 승인된 적응증이 코로나19와는 매우 다르거나(ribavirin), 아직 사용 경험이 많지 않은(baloxavir marboxil) 점을 고려하면 선호도는 낮을 것으로 예상된다.

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. 국내 수용성과 적응성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO 가이드라인에서는 favipiravir와 umifenovir에 대해서는 명시적으로, 기타 실험실적으로 항바이러스 효과가 있다고 알려진 약제들에 대해서는 포괄적으로 투여하지 않도록 권고하고 있다. 호주 가이드라인에서는 baloxavir marboxil, favipiravir, uminefovir에 대해 임상시험 외에는 투여하지 않도록 권고하고 있다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 6개 진료 지침에 대한 국내 수용성 및 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시한다.

6. 기타 고려사항

Favipiravir와 umifenovir는 2020년 12월 현재 국내에서 사용 승인되지 않았다. Baloxavir marboxil은 성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료에 승인되어 있다. Ribavirin 경구 제제의 경우 만성 C형 간염에서 인터페론 알파-2b 또는 페그인터페론 알파-2a,-2b 주사와 병용투여에 대해 승인되어 있다.

참고문헌

1. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening R NA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020:107512.
2. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee 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. Stroher 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.
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, Pecheur 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. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020:2020.03.17.20037432.
16. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020.
17. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12).
18. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020.
19. Kocayigit H, Ozmen Suner K, Tomak Y, Demir G, Yaylacı S, Dheir H, et al. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *J Clin Pharm Ther*. 2020.
20. 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.
21. Vityala Y, Tugolbai T, Melis Sholpanbai U, Yogesh P. Efficacy of umifenovir in the treatment of mild and moderate COVID-19 patients. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11(SPL1):506-9.
22. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e21-e3.
23. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect*. 2020;81(1):e1-e5.
24. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):917-21.

25. Fang J, Li H, Du W, Yu P, Guan YY, Ma SY, et al. Efficacy of Early Combination Therapy With Lianhuaqingwen and Arbidol in Moderate and Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol.* 2020;11:560209.
26. Chen W, Yao M, Fang Z, Lv X, Deng M, Wu Z. A study on clinical effect of Arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19. *J Med Virol.* 2020.
27. Gao W, Chen S, Wang K, Chen R, Guo Q, Lu J, et al. Clinical features and efficacy of antiviral drug, Arbidol in 220 nonemergency COVID-19 patients from East-West-Lake Shelter Hospital in Wuhan: a retrospective case series. *Virol J.* 2020;17(1):162.
28. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-704.
29. Huang YQ, Tang SQ, Xu XL, Zeng YM, He XQ, Li Y, et al. No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized, Open-Labeled Prospective Study. *Front Pharmacol.* 2020;11:1071.
30. Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, Babamahmoodi F, Davoudi Badabi AR, Davoudi L, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3373-8.
31. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 2020;69(6):599-606.
32. Tong S, Su Y, Yu Y, Wu C, Chen J, Wang S, et al. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106114.
33. Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E, Jelvay S, Bitaraf S, Simmons B, et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3366-72.

CQ5 스테로이드(Steroids)

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에게 스테로이드 투여가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료 효과 및 안전성이 있는가?

○ PICO 요소

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	<ul style="list-style-type: none"> Dexamethasone Prednisolone Methylprednisolone Hydrocortisone 	표준 치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 기계환기/ECMO 치료 기계환기/ECMO 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 경과(산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 입원 기간 	RCT, 비교군이 있는 관찰연구

○ 권고문

5-1. 코로나19로 인한 중증(severe) 또는 심각한(critical) 환자에게 스테로이드 (Steroid) 투여를 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급:A)	
임상적 고려사항	스테로이드 투여 용량은 하루 덱사메타손 6mg을 7-10일간 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여할 수 있다. (하이드로코티손 150-200mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg)
5-2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다. (근거수준: 중등도, 권고등급:C)	

○ 스테로이드 관련 기본 정보

스테로이드는 강력한 항 염증, 면역 억제, 항 종양성 효과를 가지고 있으며 자가면역 질환, 알레르기 반응, 천식 악화, 만성 폐쇄성 폐질환, 악성 종양 등을 포함하는 여러 상태를 치료하는데 주요 역할을 한다(1). 특히, 폐혈증과 같은 중증 감염에서는 스테로이드가 이상 조절 면역반응 개선에 도움을 줄 가능성이 있다(2). 40-60% 사망률을 보이는

급성호흡곤란증후군은 전신 염증반응과 관계된 호흡기능 부전의 가장 치명적인 형태로 (3), 패혈증으로 인한 급성호흡곤란증후군의 발생과 악화에는 여러 순환(circulating)과 염증전(proinflammatory) 사이토카인이 관계하고 있으며, 이런 사이토카인의 자가조절 기능의 상실이 급성호흡곤란증후군의 조기 병태생리학적 원인으로 밝혀져 있다(4, 5). 스테로이드는 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)의 가장 최종 실행기(effector)로 사이토카인을 조절, 급성호흡곤란증후군과 같은 중증 전신적 염증을 억제시키는 효과가 있어(6), 중증 패혈증, 패혈성 쇼크 환자와 급성호흡곤란증후군 환자에서 치료 목적으로 스테로이드를 이용하기도 한다. 코로나19 이전 SARS-CoV나 MERS-CoV 감염 환자 임상 연구에서는 스테로이드 투여는 사망률을 개선시키지 못했고, 무혈성 괴사, 당뇨, 정신병 등의 부작용이 보고되었으며(7), 하기도에서 바이러스 지속적인 배출 속도가 보이기도 하여(8), 스테로이드의 일상적 사용은 권고하지 않았다. 최근 중증 패혈증, 패혈성 쇼크 환자에서 스테로이드 투여 받은 환자가 그렇지 못한 환자에 비해 쇼크에서 빨리 회복하였고 사망률 개선을 보인 연구도 있으며(9, 10), 급성호흡곤란증후군 환자에서 스테로이드 투여가 사망률을 줄이고 기계 환기 일수를 감소시킨 연구도 있다(11, 12).

○ 근거 요약 (Evidence review)

스테로이드에 대한 권고를 포함한 가이드라인은 4개 가이드라인이 최종 선택되었다. 상기 가이드라인이 포함한 연구는 총 16편이었고, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 10편이었다.

최종 근거표에 포함된 연구는 총 10편으로 무작위배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT) 5편, 관찰 연구 5편이었다. 종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

RCT 중 가장 큰 규모로 진행된 RECOVERY (The Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) 연구에서 텍사메타손 6mg 하루 한번 10일까지 투여한 군과 투여하지 않은 군에 비해 28일 사망률이 유의미 하게 줄어들었다(482/2104[22.9%] vs. 1110/4321 [25.7%], age-adjusted rate ratio 0.83; 95% 신뢰구간 [CI] 0.75-0.93; $p < 0.001$). 이 사망률 개선은 기계환기가 필요한 군 (29.3% vs. 41.4%, rate ratio [RR] 0.64; 95% CI 0.72-0.94)이나 산소치료가 필요한 군 (23.3% vs. 26.2%, rate ratio 0.82; 95% CI 0.72-0.94)에서 나타났으나 산소치료가 필요하지 않은 환자에서는 스테로이드 투여가 사망률을 개선시키지 못했다(17.8% vs. 14.0%, rate ratio 1.19;

95% CI 0.62-0.95)(13). 브라질 41개 중환자실에서 코로나19 감염으로 인한 중등도 또는 중증의 급성호흡곤란증후군 환자를 대상으로 시행된 CoDEX (The COVID-19 Dexamethasone RCT) 연구를 보면, 총 299명의 환자 중 5일간 덱사메타손 하루 20mg 정주 투여 후 10mg으로 감량 5일 추가 투여 또는 중환자실 퇴실 때까지 추가 투여한 군과 대조군 1:1로 무작위 배정하여 일차 결과지표로 첫 28일간 기계환기에서 이탈한 기간(ventilator-free days)을 보았다. 덱사메타손 투여군에서 6.6일, 대조군에서 4.0일로 유의미한 결과를 보였다(difference 2.26, 95% CI, 0.2-4.38, P = 0.04). 7일째 SOFA(Sequential Organ Failure Assessment) score도 덱사메타손 투여군에서 6.1, 대조군은 7.5 (p = 0.004)로 스테로이드 투여군이 더 호전되는 소견 보였으나 28일 사망률, 28일 중환자실 퇴실기간, 28일째 기계환기치료 기간 등 다른 지표에서는 두 군간 차이가 없었다. 이차적 감염을 경험한 경우는, 덱사메타손 군의 21.9% (33/151)와 대조군의 29.1% (43/148), 혈당 조절을 위해 인슐린이 필요한 경우는 31.1% vs. 28.3% 이었다(14). CoDEX 연구결과와 함께 발표된 프랑스 연구팀의 CAPE-COVID(The Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids in Coronavirus Disease) 연구를 보면, 중환자실에서 치료받는 중증 코로나19 감염환자를 대상으로, 하이드로코티손을 7일간 200mg/d 정주 후 4일간 100mg/d 정주, 그리고 나머지 3일은 50mg/d 정주한 군과 대조군을 1:1 무작위 배정하여 일차 결과지표로 21일 치료실패를 보았다. 21일 시점에서 저용량 하이드로코티손 투여군이 대조군에 비해 코로나19 치료 실패율을 낮추지 않았다(42.1% [32/76] vs. 50.7%[37/73], p = 0.29). 그런데 CAPE-COVID 연구는 덱사메타손의 긍정적 결과 보고 발표 후 조기 중단되었기 때문에 등록 예정된 290명 환자를 채우지 못하고 149명에서 멈춰 통계적 검정력이 부족한(statistically underpowered) 연구일 가능성이 있으나 두 군간 통계적 유의미성은 없었지만 하이드로코티손군에서 낮아진 사망률은 덱사메타손 군 연구와 일관된다(15). REMAP-CAP(Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) 연구에서는 하이드로코티손 7일간 200mg/d 투여군과(2명은 400mg/d 투여됨), 쇼크가 동반되어 하이드로코티손 200mg/d 투여군(쇼크에서 회복되거나 혈압상승제를 24시간 중단했을 때 투여중단), 그리고 대조군과 1:1:1 무작위 배정 하였다. 일차 결과지표인 21일내 장기 부전으로 인한 치료에서 이탈하는 기간은 대조군에 비해 하이드로코티손 7일 투여군에서 93%, 쇼크 동반 하이드로코티손 투여군에서 80%의 우위(probabilities of superiority)를 보였으나, 연구가 조기 중단되어 확정적인 결론은 아닐 수 있다(16). 한편, 브라질에

서 진행된 코로나19 감염으로 인해 입원치료를 환자에서 5일간 하루 0.5mg/kg 2회 투여 하는 고용량 메틸프레드니솔론 투여군과 대조군 1:1 무작위 배정 Metcovid 연구에서는 28일 사망률을 개선시키지 못했으나 60세 이상 하위집단(subgroup) 분석에서는 대조군에 비해 사망률이 유의미하게 낮았다(46.6% vs. 61.9%)(17). 진행 중인 RCT 자료를 포함한 7개의 RCT로 WHO REACT(Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) 에서 발표한 코로나19 중증 환자 1703명을 메타 분석에 따르면, 스테로이드 투여군이 대조군에 비해 28일 사망률이 더 낮음을 보고하였다(18).

이 외에 3개의 적용된 환자군과 투여된 스테로이드의 종류, 투여 기간에 따라 다양한 관찰연구에서도 스테로이드 투여가 사망률, 중환자실 이송률, 기도삽관 지표에서 호전을 보이는 결과를 보였으나(19-21), 경증의 폐렴을 동반한 코로나19 환자 후향적 코호트 연구에서는 3-5일정도의 단기간 저용량 스테로이드 투여가 임상적 악화와 관계있다는 보고도 있었다(22).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

스테로이드의 효과에 대한 RCT와 관찰연구, 메타 분석 모두를 고려할 때 주요 임상지표인 사망률에 개선을 보이는 연구가 다수 포함되어 있으나 스테로이드의 용량과 투여 기간, 환자의 중증도에 따라 결과가 달라졌다. 본 CQ에 대한 종합 근거 수준은 비일관성에서 1등급 낮추어 ‘중등도(moderate)’로 평가하였다.

2. 이득과 위해

산소치료나 기계환기 치료를 받는 중증 코로나19 환자에서 스테로이드 치료는 사망률을 개선시키는 이득이 있다. 비록 이전 다른 연구에서 스테로이드 투여가 무혈성 괴사, 당뇨, 바이러스 제거 지연, 고혈당, 고나트륨혈증, 저칼륨혈증 등의 빈도를 올리는 위험이 있다고 보고하고 있으나(7, 23, 24) 근거 수준이 낮고 코로나19 환자연구에서 보고된 사망률의 개선 결과를 볼 때, 스테로이드 사용이 잠재적인 위해보다 이득이 크다고 본다.

3. 환자의 가치와 선호도

코로나19 환자 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 그런데 이전에도 중증 패혈증, 급성호흡곤란증후군 등에서 스테로이드 투여 경험은 어느 정도 알려져 있어 선호도는 낮지 않을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

스테로이드 사용은 승인 되어있고 가격도 다른 치료에 비해 적은 편으로 비용 부담은 적을 것으로 예상된다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO와 IDSA 가이드라인에서는 중증환자(severe) 또는 치명적인(critical) 증환자에게 전신 스테로이드 사용을 추천하고 있으며 심각하지 않은 코로나19 환자(non-severe) 환자에 대해서는 스테로이드 사용을 제안하지 않고 있다. 호주 가이드라인에서는 기계환기치료를 포함한 산소치료를 받는 코로나19 환자에서 텍사메타손(또는 수용가능한 대체 스테로이드 제제) 6mg 정주 또는 경구 투여를 10일까지 권고하고 있다. NIH 가이드라인에서도 텍사메타손 또는 다른 스테로이드 사용을 권고하고 있다. 권고비교표는 <부록 4>에 제시하였다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 10개 진료 지침에 대한 국내 수용성 및 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시한다.

6. 기타 고려사항

해당 사항 없음

참고문헌

1. Lund LH, Khush K, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant. 2017;36(10):1037-46.
2. Franchimont D, Kino T, Galon J, Meduri GU, Chrousos G. Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. NIH clinical staff conference. Neuroimmunomodulation.10(5):247-60.
3. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. Intensive Care Med. 1996;22(6):519-29.

4. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts a poor outcome. *Chest*. 1995;108(5):1303-14.
5. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 1995;107(4):1062-73.
6. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1351-62.
7. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Medicine*. 2006;3(9):e343-e.
8. Arabi YM, Mandourah Y, Al Hameed F, Sindi A, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2018;197(6):757-67.
9. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Bellamy R, D'Aragnon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2018;46(9):1411-20.
10. Lian X-J, Huang D-Z, Cao Y-S, Wei Y-X, Lian Z-Z, Qin T-H, et al. Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed research international*. 2019;2019.
11. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(3):267-76.
12. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
13. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell LA-O, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. LID - 10.1056/NEJMoa2021436 [doi] LID - NEJMoa2021436. *N Engl J Med*. 2020.
14. 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: Journal of the American Medical Association*. 2020;324(13):1307-16
15. Dequin P, 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: Journal of the American Medical Association*. 2020;324(13):1298-306.
16. 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. *JAMA*. 2020;324(13):1317-29 LID - 10.001/jama.2020.17022 [doi].

17. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 LID - 10.1093/cid/ciaa1177 [doi] LID - ciaa1177. *Clin Infect Dis*. 2020.
18. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2020;324(13):1330-41.
19. Ruiz Irastorza G, Pijoan J, Bereciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia Escudero P, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239401-e.
20. Majmundar M, Kansara T, Lenik JM, Park H, Ghosh K, Doshi R, et al. Efficacy of corticosteroids in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia from the New York Metropolitan region. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238827-e.
21. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: LID - S1198-743X(20)30563-2 [pii] LID - 10.1016/j.cmi.2020.09.014 [doi]. *Clin Microbiol Infect*. 2020.
22. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2020;9(4):823-36.
23. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization; 2020.
24. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *Bmj*. 2018;362:k3284.

CQ6 인터루킨-6(Interleukin-6) 억제제

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에게 tocilizumab이나 이와 유사한 IL-6 억제제의 투여가 표준 치료에 비하여 치료효과 및 안전성이 있는가?

○ PICO 요소

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab Sarilumab 	표준 치료	<ul style="list-style-type: none"> 사망 임상적 호전 기계환기 치료 기계환기 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 악화 (중환자실 치료, MV, 사망) 	RCT 비교군이 있는 관찰연구로 대상 환자가 500명 이상인 연구

○ 권고문

- 6-1. 코로나19 중증 이상 환자에게 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6) 억제제는 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급: B)
- 6-2. 코로나19 경증 환자에서는 인터루킨-6 억제제 투여를 권고하지 않는다. (근거수준: 중등도, 권고등급: C)

○ 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), 사

트라리주맙(satralizumab)과 항-IL-6 단클론항체인 실투시맙(siltuximab)의 4가지 약리학적 억제제(차단제)가 있다.

토실리주맙(tocilizumab)은 IL-6 수용체에 대한 인간화된 immunoglobulin G subclass 1 (IgG1) 단클론항체로서 세포막 결합형 혹은 유리형 IL-6 수용체와 결합하여 IL-6의 염증발현 작용을 억제한다. 살리루맙(sarilumab)도 인간 재조합 IgG1 단클론항체로, 토실리주맙처럼 사이토카인이 수용체에 결합하는 것을 억제하고 사이토카인의 효과를 방해한다. 실투시맙(siltuximab)은 IL-6을 직접 억제하는 키메라 항 IL-6 단일클론항체이며, 사트라리주맙(satralizumab)은 IL-6 수용체와 결합하여 IL-6 신호 전달 경로에 의해 매개되는 염증을 억제하는 인간화 단일클론항체이다.

현저하게 상승된 염증 지표(D-dimer, ferritin, C-reactive protein) 및 전염증성 사이토카인(IL-6)은 중증 코로나19와 관련이 있고, 염증 경로에 대한 조절이 질병의 악화를 줄이는데 도움이 된다는 가설이 있다(3-7). IL-6 억제제는 아직 코로나19 치료제로 승인 받지 못했으며, IL-6 작용 경로와 관련된 약제들에 대한 코로나19 치료 효과와 안전성에 관한 연구들이 진행되어 오고 있다.

○ 근거 요약 (Evidence review)

IL-6 억제제 사용에 대한 권고를 포함한 가이드라인으로 3편이 최종 선택되었다. 상기 가이드라인에 포함된 연구는 총 10편이었고, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 6편이었다. 최종 근거표에 포함된 연구는 총 16편으로 RCT 6편, 전향적 혹은 후향적 코호트 연구(prospective or retrospective cohort study) 6편, 환자 대조군 연구(case control study) 2편, 환자 사례군 연구(case series study) 2편이었다.

Gupta et al.(2020)의 연구에 따르면, 중환자실에 입원한 코로나19 환자 4,485명을 포함하는 다기관 코호트 연구는 입원 2일 이내에 토실리주맙을 피하 혹은 정맥을 통해 투약한 군이 투약하지 않은 군에 비해 낮은 사망률을 보였다[125/433(28.9%) vs. 1419/3491 (40.6%), unadjusted HR, 0.64; 95% CI, 0.54-0.77] (8). 이와 유사하게 한 전향적 다기관 연구에서 중증 코로나19 환자에서 입원 6일 이내에 토실리주맙을 투약하면 생존률을 유의하게 생존시킨다는 결과를 확인하였다(HR, 2.2; 95% CI, 1.3-6.7; $P < 0.05$) (9). Rosi et al.(2020)의 후향적 코호트 연구에서는 하이드록시퀴놀론 혹은 로피나비어/리토나비어를 투약 받은 코로나19 호흡 부전 환자들에게 초기(병원 입원 2일 이내)에 토실리주맙(400 mg 정맥 혹은 324 mg 피하)을 추가로 투약하였을 때, 사망률을 유의하게 줄인 결과를 보고하였고[(34/68 (50%) vs. 7/90 (7.7%); multivariate

HR, 0.057; 95% CI, 0.017-0.187; $p < 0.001$), 토실리주맙에 의한 부작용은 보고되지 않았다 (10). 이들은 코로나19 중증 환자에서 토실리주맙의 조기 투약이 치료 결과 향상에 기여한다는 결과를 제시하였으나, 치료 결과에 주는 혼란 변수를 제어하지 못한 제한점이 있었다. 한편, 단일기관 후향적 연구를 통해, 중증 코로나19 환자에서 토실리주맙의 투약이 사망률이나 임상적 호전에 유의하게 기여하지 못한다는 보고들도 있다 (11,12).

Guaraldi et al.(2020)은 이탈리아의 3차 의료기관에서 중증 코로나19로 입원한 환자 544명(토실리주맙 투약군: 179명)을 대상으로 분석한 연구에 따르면, 다변량 분석을 통해 토실리주맙 투약이 침습적 인공 호흡기 적용이나 사망을 유의하게 감소하는 것을 확인하였다(HR, 0.61; 05% CI, 0.40-0.92) (16). Rodriguez-Bano 등의 다기관 코호트 연구 역시 회귀 분석을 통해, 토실리주맙을 투약한 환자군에서 대조군에 비해 치료 21일째 사망률을 유의하게 줄였다고 보고하였다(오즈비, 0.07; 95% CI, 0.02-0.17; $p < 0.001$) (13). 다른 다기관 관찰 연구에서도 성향점수매칭(propensity score matching) 분석을 시행한 결과 중증 코로나19 환자에서 토실리주맙 투약이 사망률을 유의하게 감소시킨다는 보고가 있었다(HR, 0.64; 95% CI 0.47-0.87; $p = 0.004$)(14). 성향점수매칭 분석을 시행한 단일 기관 후향적 코호트 연구에서도 중등도 이상의 코로나19 환자들에게 토실리주맙의 투약한 환자들에서 투약하지 않은 환자들에 비해, 기관 삽관이나 사망의 발생을 줄일 수 있었다(HR, 0.40; 95% CI, 0.20-0.77)(15). 또 다른 단일 기관 후향적 코호트 연구 역시, 중증 코로나19 폐렴 환자를 대상으로 토실리주맙을 투약하면, 회귀분석을 이용해 침습적 인공 호흡기 치료 혹은 사망의 발생을 유의하게 줄일 수 있다고 보고하였다(adjusted HR, 0.61; 95% CI, 0.40-0.92; $p = 0.020$)(16).

반면 5편의 무작위 배정 연구에서는 토실리주맙을 투약한 환자에서 투약하지 않은 환자에 비해 사망률을 유의하게 줄이는 연구 결과를 찾지 못했다. Stone 등에 의해 시행된 무작위 이중맹검 위약대조군 시험에서는 중증 코로나19 환자 243명을 포함하였다. 이들은 기관 삽관을 하지 않았지만 전염증 상태의 근거(C-반응 단백질, 페리틴, D-이량체 또는 젓산탈수소효소의 증가)가 존재하는 환자들이었다. 위약군에 비해, 토실리주맙을 단회 투여한 환자들에서 치료 28일째 기관 삽관 또는 사망률의 유의한 감소를 확인하지 못했다(17/161 (10.6%) vs. 10/80 (12.5%); HR, 0.83; 95% CI, 0.38-1.81) (17). Rosas et al.(2020)의 글로벌 다기관 이중맹검 위약대조군 시험(COVACTA 연구)에서는 중증 코로나19 폐렴 환자 452명을 대상으로 하였다. 치료군($n=294$)과 대조군($n=144$) 간 치료 28일째 임상적 호전($p = 0.36$) 혹은 사망률($p = 0.94$)은 유의한 차이를 보이지

못하였으나, 전체 재원 기간은 치료군에서 8일이 단축되었고(20.0 vs. 28.0 일; $p = 0.037$), 중환자실 재원 기간은 5.8일 단축할 수 있었다(9.8 vs. 15.5 일; $p = 0.045$) (18). 이는 토실리주맙을 생산하는 제약사 로슈에서 발표한 무작위 이중맹검 위약대조군 시험(EMPACTA 연구)에서 토실리주맙의 투약이 코로나19 환자의 28일 사망률을 유의하게 줄이지 못했다는 결과와 유사하다(19).

Salvarani et al.(2020)은 영상 검사에서 코로나19 폐렴이 확인되고 $PaO_2/FiO_2 = 200-300\text{mmHg}$ 및 발열과 C-반응 단백질이 증가한 환자 126명을 대상으로, 전향적 눈가림 없는 무작위 임상 시험을 시행하였다. 무작위 배정 후 14일 이내에 임상적 악화 여부 [17/60(28.3%) 토실리주맙 그룹 vs. 17/63(27.0%) 표준 치료 그룹; RR, 1.05; 95% CI, 0.59-1.86; $P = 0.87$]는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다. 무작위 후 14일 이내에 중환자실 입원(10% vs. 7.9%; RR, 1.26; 95% CI, 0.41-3.91)이나 30일 사망률 역시 (3.3% vs. 1.6%; RR, 2.10; 95% CI, 0.20-22.6) 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 약물을 중단하는 중증 부작용은 토실리주맙에서 위장관출혈로 한 명이 발생한 반면, 표준 치료 그룹에서는 두 명이 발생하였다 (20). Hermine et al.(2020)도 다기관 눈가림 없는 무작위 임상 시험을 통해, 중환자실에 입원하였으나 인공 호흡기 치료는 받지 않고 적어도 3L/min의 산소 치료가 요구되는 중증 코로나19 환자 131명을 대상으로 연구를 진행하였다. 표준 치료군과 비교할 때, 토실리주맙 치료가 28일 사망률을 줄이지 못하였으나(7/64 (10.9%) 토실리주맙 그룹 vs. 8/67 (11.9%) 표준 치료 그룹; HR, 0.92; 95% CI, 0.33-2.53), 치료 14일째 비침습적이나 침습적 인공 호흡기 치료 혹은 사망 발생은 유의하게 감소시켰으며(24% 토실리주맙 그룹 vs. 36% 표준 치료 그룹; HR, 0.58; 90% consistent credible intervals, 0.33-1.00), 두 군 간 중증 부작용의 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다(32% 토실리주맙 그룹 vs. 43% 표준 치료 그룹; $p = 0.21$) (21). 이러한 무작위 시험 결과는 관찰 연구 결과와 다른 결과를 보여 주어, 관찰 연구에서 확인되지 않은 혼란 변수의 영향을 고려해야 한다. Wang et al.(2020)의 다기관 눈가림 없는 무작위 임상 시험에서는 중등도 이상의 코로나19 환자 65명을 대상으로 33명의 환자에 대해 치료 첫 날 토실리주맙 400 mg를 정맥으로 투약한 후 24시간 이내에 발열이 확인되면 두 번째 투약을 한 결과, 대조군에 비해, 치료율은 향상되지 않았으나(94.12% 토실리주맙 그룹 vs. 87.10%; $p = 0.41$), 저산소증의 악화는 토실리주맙 치료군에서 유의하게 감소하는 것을 확인하였다($p = 0.021$). 토실리주맙을 투약 받은 환자에서 심각한 부작용은 발생하지 않았으나, 부작용의 발생 빈도는 토실리주맙 그룹이 59% (20/34)였던 반면 대조군은 13% (4/31)로 확인되었다. 가장 흔한

부작용은 간기능 이상(18%), 백혈구 감소(15%), 호중구 감소(9%)이었으며, 모두 보존적 치료 후 호전되었다(22).

Martinex-Sanz et al.(2020)의 다기관 코호트 관찰 연구는 코로나19 입원 환자를 대상으로 진행되었는데, 토실리주맙의 치료 효과를 극대화할 수 있는 대상 환자를 선정하는데 도움을 주었다. 치료 시작 시점에서 C-반응 단백 > 150mg/L의 환자들에서, 사망 (adjusted HR, 0.34; 95% CI, 0.17-0.71; P = 0.005) 및 중환자실 치료 혹은 사망 (adjusted HR, 1.77; 95% CI, 1.41-2.22; P < 0.001)의 발생을 유의하게 줄였다. 반면, C-반응 단백 ≤ 150 mg/L 환자에서는 치료 효과를 확인할 수 없었다(23).

최근 발표된 6개의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구들에서도 중증 코로나19 환자에서 토실리주맙의 투약이 사망률 감소에 미치는 영향은 일치된 결과를 보이지 않았다. 4개의 연구는 토실리주맙 치료가 사망률을 유의하게 감소시킨다고 보고하였으나 (24-27), 다른 2개의 연구는 상반된 결과를 보고하였다(28,29).

코로나19 환자에 대한 사리루맙의 치료 효과에 관한 연구는 매우 제한적으로 하나의 단일 기관 사례일련연구를 통해, 사리루맙을 투약 받은 15명 코로나19 환자 중 10명에서 증상의 호전이 확인되었고, 빠른 C-반응 단백질의 감소는 임상적 호전과 연관성을 보였다(30).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

토실리주맙의 효과에 대한 연구들은 주로 중증 환자들을 대상으로 진행되었으나 중증의 기준이 다양하였고, 표준 치료군에 포함된 환자들은 다양한 약제를 투약 받았을 뿐 아니라, 무작위 배정 임상 시험 중 이중 맹검이 적용된 연구는 하나에 불과하였으며 참여 환자 수마저 적은 제한점이 있었다. 환자-대조군 연구 중 두 군 사이에 나이, 기저질환, 염증 지표의 차이 및 임상적 중증도의 불균형을 보이는 경우가 흔하였고, 토실리주맙을 투여받은 군에서 조차 다양한 약제가 동시에 투여되어 토실리주맙의 단독 효과를 평가하기 어려웠다. 또한, 인공 호흡기 적용 여부 등을 임상적 호전 척도로 사용한 연구들은 인공 호흡기 적용 기준이 명확하지 않아 편향성(bias)에 대한 우려가 있다.

아직까지 코로나19 환자를 대상으로 토실리주맙을 투약할 때, 가장 효과적인 투여 용량과 경로가 명확히 밝혀지지 않았으며 투약 시점에 따른 치료 효과의 차이도 규명되어야 한다.

하지만, 사망 발생 건수에 비해 전체 대상 환자 수가 적어 통계적 유의성을 보이기 어

려운 측면과, 일부 연구에서 치료군과 대조군에 대한 혼란 변수를 보정하기 위한 통계 기법들이 적용되었던 부분, 그리고 무작위 배정 임상 시험 연구 결과들을 고려하여 종합 근거 수준을 ‘중등도(moderate)’로 평가하였다.

2. 이득과 위해

무작위 배정 임상 시험과 코호트 연구 결과들은 토실리주맙의 사용이 코로나19 환자들의 치료 결과를 향상시킨다는 근거가 일관되지 않았으나, 일부 연구를 통해 사망률을 개선시키거나 인공 호흡기 사용이나 중환자실 치료의 빈도를 줄이는 반면 중증 부작용의 빈도가 높지 않다는 보고가 있다. 따라서 치료 효과를 극대화할 수 있는 대상 환자군을 규명하고, 치료제 투약과 관련된 용량과 용법을 정형화하기 위한, 대규모 이중 맹검 무작위 임상 시험이 요구된다.

대부분의 연구에서 토실리주맙 치료군의 중증 부작용 발생 빈도는 대조군과 유의한 차이가 없었다. 토실리주맙과 관련된 부작용들은 일반적으로 비인두염, 두통, 상부호흡기감염증, 위염, 발진, 관절통, 근육통, 피로감 및 구역, 피부 및 연조직 감염 등이 보고되고 있다. 가장 흔한 심각한 부작용으로 위장관 천공이 발생할 수 있다. 혈액 검사에서 확인되는 이상 소견은 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 이상 지질 혈증 및 간효소 상승이 있다. 류마티스관절염 환자에서 토실리주맙 치료가 악성 및 자가면역 질환이나 결핵의 재활성화 혹은 감염이 유의하게 증가한다는 명확한 근거는 없다(31). 하지만, Guaraldi G 등은 후향적 관찰 코호트 연구를 통해, 토실리주맙을 투약 받은 환자에서 투약 받지 않은 환자보다 새로운 감염이 유의하게 증가하였다고 보고한 반면[24/179(13%) vs. 14/365(4%), $p < 0.0001$], 다른 연구들에서는 감염의 증가가 확인되지 않았다(16,17,20,21).

3. 환자의 가치와 선호도

환자의 가치와 선호도에 관한 정형화된 연구 결과는 없지만, 류마티스관절염이나 소아특발성관절염 치료제로 승인된 IL-6 억제제는 코로나19 환자에 대해서는 FDA 승인 없이 처방되고 있는 상황으로 급여 대상 약제가 아니며 해당 약제들을 생산하는 로슈, 사노피-아벤티스, 리제네론 등의 제약사 주도 임상 연구에서 IL-6 억제제가 코로나19의 증상 개선이나 치사율을 줄이지 못한다는 발표 내용, 그리고 외국의 진료 지침에서 대부분 코로나19 환자에서 사용을 권고하지 않는 것을 볼 때 선호도는 낮을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

IL-6 억제제인 악템라(tocilizumab) 및 케브자라(sarilumab)는 2012년도에 국내에서 류마티스관절염과 소아특발성관절염에 승인되어 현재 사용 중인 약제로 치료제에 대한 접근성은 높지 않다. 하지만, 코로나19에 대한 IL-6 억제제 사용에 대한 비용-효과 분석에 관한 연구 결과는 없다. 코로나19 환자에서는 임상 시험의 목적으로만 사용이 가능하기 때문에 급여 대상 약물에서 제외되어 있으므로 비용 부담이 상대적으로 크다. 일부 환자들은 임상 시험 대상자로 선정이 어려울 수 있고, 개인이 치료제에 대한 비용을 부담해야 하기 때문에 치료제에 대한 접근과 관련된 불평등이 발생할 수 있다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

ACPG와 NIH 지침에서는 적절한 기관생명윤리위원회 승인을 얻은 무작위 임상 시험 이외의 경우 코로나19 치료를 위해 토실리주맵을 사용하지 않을 것을 권유하고 있다. IDSA 지침 역시 코로나19로 입원한 환자에서 토실리주맵의 일상적인 사용에 반대하였다. 권고 비교표는 <부록 4>에 제시하였다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

역동적으로 변화하고 있는 코로나19 범유행의 역학 상황 및 의료 자원의 상황은 해당 권고의 수용성에 영향을 줄 것으로 예상된다. ACPG, IDSA, NIH 진료 지침과 비교할 때, 해당 권고와 관련하여 인구 집단의 특성이나 환자들의 가치와 선호도에 따른 유의한 차이를 찾기 어렵다. 전반적으로 높은 수용성을 기대할 수 있으나, 개인차가 클 것으로 예상되며, 권고로 인한 이득은 다른 지침들과 유사할 것으로 사료된다.

IL-6 억제제는 자가면역질환에서 승인 받은 전문 의약품로 이미 국내 임상 현장에서 유통되어 사용 중에 있으나, 코로나19에 대한 치료제로는 승인 받지 못한 약이기 때문에 반드시 적절한 기관생명윤리위원회 승인을 통해 사용해야 한다.

6. 기타 고려사항

해당 사항 없음.

참고문헌

1. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol.* 1993;54:1-78.
2. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jun;16(6):335-345.
3. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105954.
4. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun;19(6):102537.
5. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 Nov;30(6):1-9.
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848.
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768.
8. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, Brenner SK, Leonberg-Yoo A, Schenck EJ, Radbel J, Reiser J, Bansal A, Srivastava A, Zhou Y, Finkel D, Green A, Mallappallil M, Faugno AJ, Zhang J, Velez JCQ, Shaefi S, Parikh CR, Charytan DM, Athavale AM, Friedman AN, Redfern RE, Short SAP, Correa S, Pokharel KK, Admon AJ, Donnelly JP, Gershengorn HB, Douin DJ, Semler MW, Hernán MA, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 20:e206252.
9. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, Bonora S, Calcagno A, Cecchi I, Cinnirella G, Converso M, Cozzi M, Crosasso P, De Iaco F, Di Perri G, Eandi M, Fenoglio R, Giusti M, Imperiale D, Imperiale G, Livigni S, Manno E, Massara C, Milone V, Natale G, Navarra M, Oddone V, Osella S, Piccioni P, Radin M, Roccatello D, Rossi D. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 May-Jun;38(3):529-532.
10. De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, Rizzoni D, Romanelli G, Cossi S, Vettoretto N, Bove S, Manfredini S, Beindorf EA, Mosca C, Scipione V, Flamminio G, Albini EA, Giansiracusa P, Capra R; Montichiari COVID-19 Study Group. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100459.

11. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, Tomelleri A, Baldissera E, Rovere-Querini P, Ruggeri A, Monti G, De Cobelli F, Zangrillo A, Tresoldi M, Castagna A, Dagna L; TOCI-RAF Study Group. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:43-49.
12. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020 Jun 20;24:100418.
13. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrin I, Yllescas M, Arribas JR, Berenguer J, Muñoz EA, Divasson PG. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug 27:S1198-743X(20)30492-4.
14. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, Sinclair BA, Bednarz U, Marafelias M, Hansen E, Siegel DS, Goy AH, Pecora AL, Sawczuk IS, Koniaris LS, Simwenyi M, Varga DW, Tank LK, Stein AA, Allusson V, Lin GS, Oser WF, Tuma RA, Reichman J, Brusco L Jr, Carpenter KL, Costanzo EJ, Vivona V, Goldberg SL. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e603-e612.
15. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Kang KS, Lao P, Mantri N, Schiller L, Sharabun M, Shehi E, Tejada J, Yugay A, Nayudu SK. Tocilizumab use in patients with moderate to severe COVID-19: A retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Oct 24. [Epub ahead of print]
16. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A, Di Gaetano M, Puzzolante C, Carli F, Bedini A, Corradi L, Fantini R, Castaniere I, Tabbi L, Girardis M, Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Pascale R, Dolci G, Brugioni L, Pietrangelo A, Cossarizza A, Pea F, Clini E, Salvarani C, Massari M, Viale PL, Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e474-e484.
17. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schragger H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim A Y, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333-2344.
18. Rosas I, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Sorbo LD, Gracian AC, De La Zerda D J, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020. 08.27.20183442.

19. Roche. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of need-ing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. [Accessed 17 December 2020]. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>.
20. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teo pompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 20:e206615.
21. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 20:e206820.
22. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, Yang Y, Yang T, Sun L, Li W, Shi W, Yao X, Ma Y, Xu F, Wang X, Chen J, Xia D, Sun Y, Dong L, Wang J, Zhu X, Zhang M, Zhou Y, Pan A, Hu X, Mei X, Wei X, Xu X. Tocilizumab ameliorates the hypoxia in COVID-19 moderate patients with bilateral pulmonary lesions: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3667681> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3667681>.
23. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, Serrano-Villar S. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep 23:S1198-743X(20)30573-5.
24. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 2;7:586221.
25. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, Lee-Smith W, Duggan J, Kammeyer JA, Hanrahan J, Assaly R. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Sep 12. [Epub ahead of print]
26. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D'Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, Iagnocco A, Cipriani P, Giacomelli R. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Nov-Dec;38(6):1247-1254.
27. Kotak S, Khatri M, Malik M, Malik M, Hassan W, Amjad A, Malik F, Hassan H, Ahmed J, Zafar M. Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Cureus.* 2020 Oct 9;12(10):e10869.
28. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep;56(3):106103.

29. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, Altannir Y, Altannir M, Tleyjeh R, Hassett L, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov 5:S1198-743X(20)30690-X. [Epub ahead of print]
30. Montesarchio V, Parrela R, Iommelli C, Bianco A, Manzillo E, Fraganza F, Palumbo C, Rea G, Murino P, De Rosa R, Atripaldi L, D'Abbraccio M, Curvietto M, Malarro D, Celentano E, Grimaldi AM, Palla M, Trojaniello C, Vitale MG, Million-Weaver SL, Ascierio PA. Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J Immunother Cancer*. 2020 Aug;8(2):e001089.
31. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):552-62.

CQ7 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에게 IL-1 억제제 투여가 표준치료 혹은 무처치 대조군에 비하여 치료 효과 및 안전성이 있는가?

○ PICO 요소

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	IL-1 억제제	표준 치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 중증 경과(산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 입원 기간 	RCT, 비교군이 있는 관찰연구

○ 권고문

코로나19 환자에게 인터루킨-1(Interleukin-1, IL-1) 억제제 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다 (근거수준: 낮음, 권고 등급: I)

○ 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, 키메릭 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 염증 반응이 있는 중한 경과를 보이는 경우에 anakinra의 사용이 시토카인 폭풍을 가라앉히고 회복에 도움을 준 보고가 있었다.

근거 요약(Evidence review)

코로나19 환자에서 IL-1 억제제로 치료한 군과 무처치 대조군의 자료를 비교한 무작위 임상시험 자료는 없다. 아래의 IL-1 억제제 연구는 모두 anakinra를 사용하였다.

2020년 3월, 이탈리아에서, 18세 이상, 중등도 및 심한 호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)이 있고, 과염증 상태이며, ICU 외에서 비침습적 환기 치료를 받는 코로나19 환자 대상으로 후향적 코호트 연구를 시행하였다(3). Anakinra를 5mg/kg 용량으로 하루에 두 번씩(고용량) 정맥 주사한 군(29명)의 자료를 대조군(16명)의 자료와 비교하였다. 21일째 환자의 경과를 anakinra 치료군에서 72%의 환자가 CRP 감소, 호흡 기능 호전이 있었고, 기계적 환기 필요 17%, 사망 6%였다. 대조군에서는 50%의 호전이 관찰되었고, 기계적 환기가 필요 6%였고, 사망 44%였다. 균혈증은 anakinra군 14%, 대조군 13%에서 발생하였다.

2020년 3월-4월 사이에 프랑스에서 시행된 연구에서 18세 이상의 성인으로서 양측 폐렴이 있는 심한 코로나19가 확진된 환자들에 대한 자료를 분석하였다(4). 본 연구에서는 과거 대조군 코호트 환자의 자료를 anakinra 치료를 한 환자에서 전향적으로 모은 자료와 비교하여 분석하였다. Anakinra 군의 환자들은 anakinra 100mg을 하루에 두 번씩 피하주사로 72시간 투여 받은 후, 100mg 하루에 한번씩 7일 동안 투여 받았다. Anakinra 군은 55명이었고, 44명의 과거 대조군은 44명이었다. Anakinra 군에서는 기계적 환기를 위한 중환자실 입실 및 사망이 25%의 환자에서 발생하였고, 과거대조군에서는 73%에서 발생하였다(hazard ratio [HR] 0.22 [95% CI 0.11-0.41]; $p < 0.0001$). 다변량분석에서도 통계적 유의성은 지속적으로 관찰되었다(HR 0.22 [95% CI 0.10-0.49]; $p = 0.0002$). 간수치 상승은 anakinra 군에서 13%, 과거대조군에서는 9%로 관찰되었다.

2020년 3월-4월 사이에 미국 캘리포니아 지역에서 치료받은 코로나19 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서는 IL-6 억제제인 tocilizumab과 anakinra 치료를 받은 환자를 비교하였다(5). 전기에 tocilizumab 치료를 받은 환자는 52명, 후기에 anakinra 치료를 받은 환자는 41명이었다. Anakinra 100 mg 하루에 4번 피하주사를 받은 군이 tocilizumab 치료 군에 비해 사망률이 낮았다(22% vs. 46%). 그러나 치료 시작 당시의 질병의 중증도의 차이를 보정한 후에는 이러한 차이가 더 이상 통계적으로 유의하지 않았다(propensity score adjusted hazards ratio 0.46, 95% CI 0.18-1.20).

프랑스의 연구진은 코로나19 확진자들에게 anakinra 300mg 하루에 한번 정맥 주사로 5일 동안 투여, 추가 2일 동안은 200mg 하루에 한번, 마지막 날에는 100mg 한번

의 요법으로 치료한 자료를 후향적으로 분석하였다(6). Anakinra 군은 12명 대조군은 10명이었다. Anakinra 치료를 받은 환자들은 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 임상적 호전을 보였고(산소 요구도, 기계적 환기가 필요하지 않은 날짜 수) 사망자도 없었다. 대조군에서 사망자가 1명 있었다.

미국의 연구자들은 2020년 3월-4월 사이에 미국 동부의 12개 병원에서 코로나19로 치료받은 환자 5,776명의 전자의무기록을 후향적으로 검토하였다(7). 코로나19에 의한 시토키인 폭풍을 치료하기 위하여 면역조절제 투여를 받은 환자들의 생존 자료를 비교하였다. 표준 치료군에 비하여 스테로이드 단독(HR 0.66 [95% CI, 0.57-0.76]; $p < 0.0001$), 스테로이드-tocilizumab 병합 요법(HR 0.44 [95% CI, 0.35-0.55]; $p < 0.0001$), 스테로이드-anakinra 병합요법(HR 0.68 [95% CI, 0.57-0.81]; $p < 0.0001$) 치료군의 환자들의 사망률이 낮았다. 그러나, tocilizumab 단독, anakinra 단독 요법 치료를 받은 환자들의 사망률은 표준 치료군 사망률과 차이가 없었다.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

코로나19 환자에서 IL-1 억제제 치료에 대한 무작위대조 연구는 없으며 후향적 코호트 연구 자료만 있다. 또한, 연구에 따라 IL-1 억제제인 anakinra의 용량 용법 치료 기간 등이 다양하다. Anakinra 치료군에서 대조군에 비하여 회복, 기계환기 요구도, 사망률 등에 대한 긍정적인 자료를 보고한 논문도 있지만, 치료 시작 당시의 중증도를 고려하면 통계적 유의성이 없어짐을 보고한 연구도 있었다. 또한, anakinra 치료 군이라 하여도 스테로이드와의 병합 요법을 받은 환자가 많아 해석에 어려움이 있다. 가장 많은 환자수를 분석한 미국 동부의 연구에서 anakinra 단독 요법은 스테로이드 단독요법이나 스테로이드-anakinra 복합요법에 비하여 생존의 우위를 보여주지 못하였다. 그러므로 현재까지의 자료로는 IL-1 억제제 anakinra의 효과에 대한 종합 근거수준은 '낮음(Low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

중증 코로나19 환자에서 anakinra의 사용은 과도한 염증 반응을 줄일 것이 예상되는 약물이다. 그러나 스테로이드에 비하여 세균, 진균 감염이나 추가 합병증의 발생이 높지 않고, 임상적 회복에 우월한 효과가 증명되어야 할 것으로 사료된다.

3. 환자의 가치와 선호도

코로나19 환자 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 코로나19 환자에서 급격한 악화 시 시토카인 폭풍에 대한 정보가 일반인들에게도 많이 알려져 위중한 환자에서 이에 대한 선호도는 낮지 않을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

본 약제는 1병에 100mg/ 0.67mL 이며 일반 약가는 76,392원이다. 반면 스테로이드의 약가는 anakinra에 비하여 약가 부담이 적인 편으로서, anakinra의 사용은 비용적 고려가 필요하다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

타 국가 지침에서도 사용을 권고하고 있는 국가는 없다 .

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 3개 진료 지침에 대한 국내 수용성과 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시하였다.

6. 기타 고려사항

용량, 용법 정해진 기준이 없다.

참고문헌

1. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, Jean R, Fouche L, Borner C, Pauly V, Mazodier K, Pestre V, Jarrot PA, Dinarello CA, Kaplanski G. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(32):18951-3.
2. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, Oltolini C, Castiglioni B, Tassan Din C, Boffini N, Tomelleri A, Farina N, Ruggeri A, Rove re-Querini P, Di Lucca G, Martinenghi S, Scotti R, Tresoldi M, Ciceri F, Landoni G, Zangrillo A, Scarpellini P, Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020;2(6):e325-e31.

3. Health Nlo. COVID-19 Treatment Guidelines 2020 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>].
4. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Sacco E, Naccache JM, Bézie Y, Laplanche S, Le Berre A, Le Pavec J, Salmeron S, Emmerich J, Mourad JJ, Chatellier G, Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393-e400.
5. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, Dudley RA, Tignanelli CJ. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):544-6.
6. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, Li BH, Gould MK. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020;99:291-7.
7. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, Weber AG, Marder G, Kaplan B, Malhotra P, Bloom O, Liu A, Lesser ML, Hajizadeh N. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest.* 2020.

CQ8 인터페론 (Interferon)

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에게 인터페론 투여가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료 효과 및 안전성이 있는가?

○ PICO 요소

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	인터페론 (Interferon)	표준 치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 기계환기 입원 기간/퇴원 WHO 임상 증상 순위 척도 	RCT, 비교군이 있는 관찰 연구

○ 권고문

코로나19 환자에게 인터페론(Interferon)은 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.
(근거수준: 낮음, 권고등급: B).

○ 인터페론(Interferon) 관련 기본 정보

인터페론은 항바이러스 특성을 보이는 면역 조절 물질로 과거 중증급성호흡기증후군 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV-1) 및 중동호흡기증후군(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 환자에서 치료제로 사용되었다. 인터페론은 SARS-CoV-2 세포 실험에서 바이러스 증식을 억제하는 것으로 확인되었다(1). 또한 중증 코로나19 환자에서는 1형 인터페론의 분비가 감소된 것으로 알려져 있으며 인터페론 분비를 중화시키는 자가 항체는 중증 코로나19 진행과 관련된 위험 요인으로 보고되었다(2, 3).

○ 근거 요약(Evidence review)

인터페론에 대한 권고를 포함한 3개의 가이드라인이 최종 선택되었다. 상기 가이드라

인이 포함한 연구는 총 4편이었고, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 2편이었다.

최종 근거표에 포함된 연구는 총 6편으로 무작위배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT) 4편, 관찰연구 2편이었다. 종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

코로나19 환자를 대상으로 한 인터페론 연구는 대부분 인터페론과 lopinavir/ritonavir을 병합한 치료와 lopinavir/ritonavir 표준 요법과의 효과를 비교하였다. 4건의 RCT 연구 중 가장 대규모로 진행된 연구는 WHO 주도로 30개국에서 시행된 Solidarity trial이다. Interferon β -1a는 Solidarity trial에서 시행된 4가지 약물 중 하나로 약 4,100명의 코로나19 환자를 대상으로 RCT 연구가 시행되었다. 표준 요법과 함께 Interferon β -1a를 6일간 총 3회 피하로 투여받은 환자군과 표준 요법만으로 치료 받은 환자군을 비교하였다. 두 군의 입원 기간 중 사망비는 1.16 (95% 신뢰구간, 0.96-1.39)으로 Interferon β -1a 병합 치료는 표준 치료에 비해 사망률을 감소시키지 못하였다(4). 또한 이 연구에서 Interferon β -1a는 기계 호흡 치료나 입원 기간 감소에도 효과를 입증하지 못하였다. Solidarity trial을 제외한 인터페론에 대한 다른 3건의 RCT 연구는 모두 대상자가 100명 이하의 소규모 연구이다. 이 중 흡입용 Interferon β -1a를 사용한 연구는 위약과 비교하였을 때 사용 후 2주 째 WHO 임상증상 순위 척도가 개선되는 효과(오즈비 2.32, 95% 신뢰구간 1.07-5.04)가 있었다(5). 경증 및 중증의 코로나19 환자에서 Interferon β -1a와 함께 ribavirin, lopinavir/ritonavir를 3가지 약제를 병합한 치료와 lopinavir/ritonavir만을 사용한 연구에서는 Interferon β -1a 및 ribavirin을 병합 치료한 환자군에서 바이러스 배출 기간이 단축되는 효과가 있었다(6). 중증의 코로나19 환자에서 lopinavir/ritonavir 및 hydroxychloroquine을 표준 치료로 하여 Interferon β -1a를 병합한 효과를 비교한 연구에서는 Interferon β -1a 병합 치료는 표준 치료보다 14일째 퇴원율이 증가하고, 28일째 사망률이 감소하는 효과를 보였다(7).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

인터페론 치료 효과에 대해 연구한 RCT와 관찰 연구 결과는 약제의 병용 투여, 투여 경로 및 시점, 질병의 중증도, 연구 규모에 있어서 연구 결과를 해석하기에 제한이 있다. Solidarity trial은 4,000명 이상의 환자가 포함된 대규모의 RCT 연구 결과이기는 하나

스테로이드와 병합 투여 여부, 투여 전 중증도, 주사 혹은 피하 투여와 같은 다양한 교란 변수는 연구 결과 해석의 제한점이다. 현재 피하 주사용 Interferon β -1a를 이용한 다수의 임상 연구가 진행 중이며 인터페론 치료 효과에 대한 추가 연구가 필요하다(8).

2. 이득과 위해

인터페론의 효과에 대해 보고한 가장 대규모의 RCT 연구인 Solidarity trial에서 코로나19 환자의 표준 치료에 인터페론을 병합하여 사용하는 것은 사망률, 기계호흡 치료 및 입원 기간 감소에 효과를 입증하지 못하였다. 그러나 다른 소규모의 RCT 연구에서 흡입용 혹은 경피용 Interferon β -1a는 임상 증상의 호전, 퇴원 및 사망 감소에 효과가 있었다. 현재까지의 연구결과를 바탕으로 코로나19 환자의 치료에 인터페론 사용을 권고하기는 어렵다. 임상 시험의 범위 내에서 인터페론 사용은 가능하다.

만성간염 치료제로 사용되었던 Interferon α 의 주요 부작용은 발열, 근육통, 피로감, 혈구감소증 및 우울감, 자살 생각과 같은 신경정신병 문제이다(9). Interferon β 는 Interferon α 보다 부작용은 적은 것으로 알려져 있으며 코로나19 환자에서 Interferon β 사용에 의한 부작용의 빈도는 연구마다 차이가 있다(10). 한 연구에서는 피하용 인터페론을 병합하여 사용한 군에서 표준 치료군에서는 없었던 인터페론 투여와 관련된 발열, 오한, 두통, 피로의 빈도를 19.0%, 불안 등의 신경정신병 문제의 빈도를 9.5%로 보고하였다(7). 그러나 다른 연구에서는 인터페론 병합 치료군과 표준 치료군 간에 부작용 빈도의 차이가 없었다(6). 한편 흡입용 인터페론을 사용한 연구에서 인터페론 흡입군(15%)은 위약군(4%)보다 기침과 같은 치료 관련 부작용의 빈도가 많았다(5).

3. 환자의 가치와 선호도

아직까지 코로나19 환자의 치료제의 선택은 매우 제한되어 있으며 치료 효과를 증명한 약제 또한 드물다. 코로나19 유행 초기에 치료제에 대한 정보가 부족한 상황에서 인터페론은 과거 SARS-CoV-1 및 MERS-CoV 환자에서 치료 경험을 바탕으로 코로나19 환자에게 다른 항바이러스제와 병용 투여 시 보편이 인정되었으나 현재는 임상 시험의 범위 내에서 주로 사용되고 있다.

4. 자원(비용 포함)

국내에서 사용가능한 경피용 Interferon β -1a는 다발성 경화증 환자에게 치료제로 사용되었던 Rebif[®]가 있다. 흡입용 Interferon β -1a는 바이러스성 하기도감염 환자에게 치료를 목적으로 개발되었으나 아직 국내에서 승인되지 않았다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO, NIH, 호주 등 주요 임상진료지침에서는 임상시험 범위 밖의 코로나19 환자에게는 인터페론을 사용하지 말 것을 권고하고 있다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 6개 진료 지침에 대한 국내 수용성과 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시하였다.

6. 기타 고려사항

코로나19 환자를 대상으로 인터페론 병합 치료에 대한 여러 임상시험이 국내·외에서 진행되고 있다.

참고문헌

1. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, Diotti RA, Castelli M, Scagnolari C, et al. In terferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(5):722-5.
2. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, NY)*. 2020;370(6515).
3. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, NY)*. 2020;370(6515).
4. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *The New England journal of medicine*. 2020.
5. 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. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.

6. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* (London, England). 2020;395(10238):1695-704.
7. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020; 64(9).
8. NIH. Ongoing clinical trials for interferon and COVID-19. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interferons/> [Accessed 14 Dec 2020].
9. Food and Drug Administration. Interferon alpha-2b (Intron A), . Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s5199lbl.pdf. [Accessed 14 Dec 2020].
10. Food and Drug Administration. 12. Interferon beta-1a (Rebif). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s5204lbl.pdf. [Accessed 14 Dec 2020].

CQ9 | **회복기 혈장 치료(Conalescent plasma)**

○ **문장형 임상질문**

코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료 효과 및 안전성이 있는가?

○ **PICO 요소**

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	Conalescent plasma	표준 치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 기계환기/ECMO 치료 기계환기/ECMO 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 경과(산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 입원 기간 	RCT, 비교군이 있는 관찰 연구

○ **권고문**

코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료에 대한 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I)

○ **회복기 혈장 관련 기본 정보**

회복기 혈장은 항바이러스 중화 항체를 가지고 있을 수 있으며 항체 의존 세포 독성, 보체 활성화, phagocytosis와 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 review)**

회복기 혈장에 대한 권고를 포함한 가이드라인은 4개 가이드라인이 최종 선택되었다. 상기 가이드라인이 포함한 연구는 8편, 추가 검색을 통해 확인한 연구는 총 4편이었다. 최종 근거표에 포함된 연구는 총 13편으로 RCT 5편, (retrospective or prospective) cohort 3편, case control 4편, description 1편이었다. 총 5편의 RCT 중 2편이 peer review 되지 않았다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

Li 등은 회복기 혈청 투여군(n=52)과 투여하지 않은 군(n=51) 비교 시 28일째 임상적 호전은 두 군 간의 차이가 없었고(HR 1.40; 95% CI, 0.79-2.49; $p = 0.26$), 사망률도 차이가 없었다(투여군 16% vs. 대조군 24%, $p=0.3$). 이 연구에서는 특이 IgG 역가가 1:640 이상인 혈장을 투여하였고. 증상 발생일부터 연구 참여까지 기간이 혈장 투여군은 약 27일, 대조군은 약 30일로 비교적 길었으며 맹검 연구가 아니라는 한계점이 있다(4). 회복기 혈장 투여군(n=235)과 투여하지 않은 군(n=239)을 비교한 RCT에서는 중증으로의 진행 또는 28일째 사망은 투여군에서 19%, 대조군에서 18%가 발생하였다(위험차 0.008, 95% 신뢰구간 -0.062-0.078; 위험비 1.04, 95% 신뢰구간 0.71-1.54). 이 연구는 맹검 연구가 아니며 중화 항체 역가를 측정하지 않았다는 한계점이 있다(5).

Peer review 되지 않은 두 편의 RCT가 있었는데, 한 연구에서는 회복기 혈장 투여한 환자 38명중 인공호흡기를 달거나 사망한 환자가 없었던 반면, 투여하지 않은 43명 중 14%가 임상적 악화를 보였고 29일째 9.3%가 사망하여 회복기 혈장 투여가 효과적이라고 보고하였다(6). 이 연구 또한 맹검 연구가 아니었다. 또 다른 연구에서는 회복기 혈장 투여군(n=43)과 대조군(n=43)에서 질병 악화나 사망률에 유의미한 차이가 없었다(7).

중증의 폐렴 환자에서 2:1로 무작위 배정한 맹검 연구에서는 사망률이 투여군(n=228)에서 10.96%, 대조군(n=105)에서 11.43%로 크게 다르지 않았다(오즈비 0.83, 95% 신뢰구간 0.52-1.35, $p=0.46$)(8).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

회복기 혈장 투여 효과에 대해 연구한 RCT는 소수의 환자를 대상으로 하였으며 대부분 맹검 연구가 아니었으며 항체 역가, 혈장 투여 시점이 각기 연구마다 다르다는 제한점이 있었다. 따라서 비정밀성, 비일관성 측면에서 근거수준을 낮추어 종합 근거수준에서는 '낮음(Low)'으로 최종 평가하였다.

2. 이득과 위해

회복기 혈장 투여 효과에 대한 소수의 소규모 환자를 대상으로 한 RCT만이 있으며, 한 연구를 제외하고는 회복기 혈장 투여가 코로나19 환자에서 임상적 호전이나 사망률 감소에 이득이 없었다. 혈장 선택의 기준과 투여 시점 등에 대해서도 연구마다 달라 지금까지의 근거로는 회복기 혈장 투여에 대한 이득을 결론내기는 어렵다.

2,000명을 대상으로 한 안전성 연구에서 수혈과 관련된 부작용은 78건으로 1% 미만으로 적다고 보고하였다(9). 63건(0.3%)이 사망하였고 이 중 13건이 수혈과 연관 가능성이 있다고 판단하였다.

3. 환자의 가치와 선호도

한국에서 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(10).

4. 자원(비용 포함)

어떤 환자의 회복기 혈장을 공여자로 선택하느냐에 따라 중화항체의 효과가 다를 수 있어 공여자 선택의 기준이 필요하다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

IDSA 가이드라인에서는, 코로나19 환자 중 임상시험의 경우에만 코로나19 회복기 혈장 치료를 권하며 ACPG에서도 윤리적 승인을 받은 무작위 시험 이외에는 권장하지 않는다. NIH와 중국에서는 회복기 혈장 치료에 대한 근거 자료가 부족하다고 보았다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 4개 진료 지침에 대한 국내 수용성과 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시하였다.

6. 기타 고려사항

회복기 혈장 치료는 코로나19 환자에서 FDA 사용 승인이 되지 않았다.

참고문헌

1. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(1):44-6.
2. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(12):3340-50.
3. 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. *The Journal of infection*. 2017;74(3):302-9.
4. 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.
5. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. 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.
6. CAvendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.08.26.20182444.
7. Arvind G, Carlijn J, Corine G, Jan den H, Faiz K, Femke M, et al. Effects of Potent Neutralizing Antibodies from Convalescent Plasma in Patients Hospitalized for Severe SARS-CoV-2 Infection. *Nature Research*. 2020.
8. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2020.
9. 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 Clinic proceedings*. 2020;95(9):1888-97.
10. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(14):e149.

CQ10 Conventional IVIG (intravenous immunoglobulin)

○ **문장형 임상질문**

코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로블린(Conventional IVIG) 투여가 표준 치료 또는 무처치 대조군에 비하여 치료 효과 및 안전성이 있는가?

○ **PICO 요소**

P	I	C	O	비고
코로나19 입원 환자	Conventional IVIG	표준 치료 또는 무처치 대조군	<ul style="list-style-type: none"> 사망 기계환기/ECMO 치료 기계환기/ECMO 치료 기간 중환자실 치료 중환자실 재실 기간 중증 경과(산소 투여, HFNC, MV, ECMO) 입원 기간 	RCT, 비교군이 있는 관찰 연구

○ **권고문**

코로나19 환자에게 일반적인 정맥용 면역글로블린 (Conventional intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여는 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로블린 사용을 배제하지 말아야 한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: C)

○ **면역글로블린 관련 기본 정보**

이론적으로 환자의 혈장에서 추출한 항체를 면역글로블린으로 제조하면 바이러스를 억제하고 염증 반응을 조절할 수 있다. 예를 들어 거대세포 바이러스 감염 예방을 위한 거대세포 바이러스 면역글로블린은 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있다. 하지만 코로나19 환자에서 특이 항체를 포함한 면역글로블린에 대한 정보는 없다. 일반적으로 사용되는 면역글로블린이 면역에 도움이 될 수는 있으나 코로나19 환자에 도움이 될 것인지는 명확하지 않다.

○ **근거 요약 (Evidence review)**

면역글로블린에 대한 권고를 포함한 가이드라인은 2개 가이드라인이 최종 선택되었다.

상기 가이드라인이 포함한 연구는 3편, 추가 검색을 통해 확인한 연구 총 0편이었다.

최종 근거표에 포함된 연구는 총 3편으로 RCT 2편, (retrospective or prospective) cohort 1편이었다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

Gharebaghi 등은 초기 치료에 반응하지 않는 중증의 코로나19 환자에서 면역글로블린 투여군(n=30)과 대조군(n=29)의 무작위 이중 맹검 연구에서 면역글로블린 투여군에서 사망률이 유의하게 낮았다고 보고하였다(6 [20.0%] vs. 14 [48.3%]; $p = 0.022$)(1). Peer review 하지 않은 한 RCT는 면역글로블린과 스테로이드 치료를 한 군(n=16)이 표준 치료를 한 군(n=17)에 비해 임상적 악화 비율이 낮고(2/14 vs. 7/12, $p=0.038$) 중환자실 재실 기간이 짧았다고 보고하였다(2.5일 vs 12.5일, $p=0.006$)(2). Shao 등은 면역글로블린을 투여한 174명과 투여하지 않은 151명의 후향적 코호트 연구에서 재원 기간이 면역글로블린 투여 그룹에서 더 길었다는 보고를 하였으나, 이 연구는 무작위 배정이 되지 않은 연구이며 면역글로블린 투여 그룹의 나이가 많고 심혈관 질환이 더 많다는 제한점이 있었다(3).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준

면역글로블린에 대해 연구한 RCT는 2개뿐이었으며, 소수의 환자를 대상으로 하였고 면역글로블린 용량, 투여 시점 등이 다르다는 제한점이 있었다. 따라서 비정밀성, 비밀관성 측면에서 근거수준을 낮추어 종합 근거수준에서는 '낮음(Low)'으로 최종 평가하였다.

2. 이득과 위해

SARS-CoV-2 특이 면역글로블린에 대한 연구 결과는 없다. 2개의 RCT에서 면역글로블린 투여 군이 예후가 좋았다고 보고하였으나 단독 면역글로블린 연구의 효과는 1개뿐이었으며 그마저도 소수의 환자를 대상으로 하였기 때문에 지금까지의 근거로 코로나19에서 면역글로블린의 이득은 명확하지 않다.

면역글로블린과 관련된 이미 알려진 부작용은 감기 증상, 피부반응, 부정맥, 저혈압, 수혈과 관련된 폐 손상 등이 있다(4).

3. 환자의 가치와 선호도

한국에서 코로나19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다.

4. 자원(비용 포함)

코로나19 환자에서 면역글로불린의 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 국내에서는 일반적인 사람면역글로불린이 유통되고 있으며 중증 감염증에서 하루 5g, 7일을 보험 인정해 주고 있으며 허가사항 범위를 초과하여 메르스 및 코로나19 환자에서 패혈증 또는 급성 호흡곤란 증후군일 경우에 요양 급여를 인정하고 있다.

5. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1) 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인에서는 SARS-CoV-2 면역글로불린 효과에 대한 충분한 자료가 없고 비특이적 면역글로불린은 임상 연구를 제외하고는 사용하지 말 것을 권하였다. 또한 NIH 지침은 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다고 언급했다. ACPG는 임상 연구를 제외하고는 코로나19 환자에서 면역글로불린과 스테로이드 병합 요법을 사용하지 말 것을 권하였다.

2) 국내 수용성과 적용성 평가

NECA 임상진료지침 핸드북(2015)에서 개발된 국내 수용성과 적용성 평가도구를 활용하여 이들 2개 진료 지침에 대한 국내 수용성과 적용성 평가표는 <부록 4>에 제시하였다.

6. 기타 고려사항

국내에서는 혈장분획치료제에 대한 임상 연구를 진행 중이다.

참고문헌

1. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, 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):786.
2. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, Greenwood KL, Habib M, Vyas A, et al. Intravenous Immunoglobulin Plus Methylprednisolone Mitigate Respiratory Morbidity in Coronavirus Disease 2019. *Critical care explorations*. 2020;2(11):e0280.
3. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(10):e1192-e.
4. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1299.

IV

가이드라인 확산 및 보급

1. 외부검토 과정 및 결과

권고문 초안에 대하여 2020년 12월 23일부터 28일까지 미리 논의하여 마련한 외부 검토 서식에 따라서 가이드라인 개발과정에 대한 의견과 세부 권고문에 대한 의견을 수렴하였다. 외부검토 논의결과는 12월 29-30일까지 연구진이 검토하여 반영여부와 변경된 내용을 정리하였다(부록 6).

주요 검토의견은 다음과 같다. 짧은 개발기간 내에 활용가능성 높은 가이드라인을 신속하게 개발하였다는 점에 대해 적용된 방법론에 대해서는 개발기간과 시급성을 고려했을 때 대부분 적절하다는 의견이 있었다. 하지만 다학제성에서 단일 학회를 중심으로 개발되어 충분하지 못했다는 점, 그럼에도 불구하고 방법론적 충실성에 있어서 제약이 있었던 점은 아쉽다는 점과, 개별 권고문 단위 근거 요약에서 메타분석이 활용되지 못했다는 점이 한계로 보인다고 하였다. 모성과 아동에 대하여는 충분한 근거를 찾기 어려워 세부 권고문을 도출하지 못하였다.

2. 승인 및 확산

개발기간이 짧아서 개발 기간 내에 가이드라인 평가 인정 절차를 진행할 수는 없었으나, 외부검토가 완료된 이후 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에 공문을 발송하여 공식적인 승인(endorsement)을 받을 예정이다.

또한 가이드라인 확산은 NECA 홈페이지와 대한감염학회 홈페이지를 통해 일정기간 게시할 예정이며, 언론 홍보, 블로그 게시 등을 활용할 예정이고, 전문학술지에 권고 내용을 요약하여 빠른 시일 내에 출판할 예정이다.



실행방안 및 향후 계획

1. 추가 검토 및 제한점

임상질문 범위 내에 Nafamostat에 대한 신속근거검토 요청이 있어, PubMed 및 EMBASE, 수기검색(일본 식약처 웹사이트 등)을 통해 33건의 문헌을 추가로 검토하였으나, 치료의 사용 권고나 사용하지 않을지에 대한 방향성을 결정할 만한 근거가 매우 부족하였다.

가이드라인 개발 기간이 짧아서 신속성을 고려해서 최신문헌 검색을 폭넓게 하지는 못하고 국내와 국외 한 개씩으로 제한하였다. 하지만, 개정 시에는 Core Database 검색을 모두 포괄할 수 있도록 검색전략을 모두 확정해놓은 상태이다.

또한 메타분석이 가능한 주제였으나, 역시 한정된 개발기한 및 교육과 분석시간이 부족하여 메타분석을 시행하지 못한 점 아쉬운 부분이다. 개정 시에는 메타분석 지원을 위한 인력 및 교육을 추가할 예정이다.

2. 실행 방안 및 제언

임상현장에서 권고문을 쉽게 활용할 수 있도록 인포그래픽을 이용한 권고요약을 제공할 계획이다. 자문 의견에서 임상질문 범위 확대 그리고 그에 따라 더 많은 다학제를 포괄하자는 의견이 있었다. 중증도 분류 역시 활용도를 높이기 위해 개정 시에는 다학제의 의견을 수렴해서 좀 더 구체적이고 한국 현실에 적절한 세부기준을 마련하고자 한다.

본 권고안은 현재 국내 실정을 고려한 코로나19 환자의 약물적 치료에 대한 기본적인 원칙을 제시하는 것으로서, 모든 대상자에 대해서 본 지침을 일률적으로 적용하는 것보

다는 기본 적으로 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 개발위원회 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 받아야 한다.

3. 진료지침 개정 계획

본 지침은 2021년 감염병 가이드라인 사업에 포함되는 경우 매달 근거를 갱신하고 권고 개정 필요성을 검토할 것이다. 또한 약물치료 외에 비약물적 치료 및 임상현장에서 진단검사 및 영상검사에서 관련되는 이슈가 있는 경우 임상질문과 관련 전문학회를 더 추가하여 가이드라인을 개정할 예정이다.

VI

참고문헌

AGREE 평가도구: Available from URL: <https://www.agreetrust.org/>

대한의학회 임상진료지침 정보센터. 평가도구 소개 AGREE II(Appraisal of Guideline for Research & Evaluation) 한국판 Available from URL: <https://www.guideline.or.kr/evaluation/sub3.php>

Siemieniuk R. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

VII

부록

1. 주요지침 별 중증도 비교
2. 검색전략(별도파일)
3. 핵심질문별 근거표(별도파일)
4. 핵심질문별 권고비교표 및 수용성, 적용성 평가표
5. 이해상충선언서 서식 및 결과
6. 외부 검토 결과

1. 주요지침 별 중증도 비교

표 1 국외 기준

분류	포함된 지침			제외한 지침 (시의성, quality 점수로 탈락)	
	호주(ACPG) 4단계 분류	중국 4단계 분류	미국 (IDSA) 3단계 분류	미국 (NIH) 5단계 분류	캐나다 (BMJ rapid) 3단계 분류
중증도 분류	4단계 분류	4단계 분류	3단계 분류	5단계 분류	3단계 분류
1. 무증상 관련	인근없음	인근없음	인근없음	Asymptomatic or Presymptomatic Infection 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.	Asymptomatic or presymptomatic infection A positive test for SARS-CoV-2, without symptoms
2. 경증 (Mild)	Mild Adults not presenting any clinical features suggestive of moderate or severe disease or a complicated course of illness. Characteristics: • no symptoms • or mild upper respiratory tract symptoms • or cough, new myalgia or asthenia without new shortness of breath or a reduction in oxygen saturation	Mild The clinical symptoms are mild with no pneumonia manifestations found in imaging.	Non-severe Non-severe illness is defined as patient with a SpO ₂ > 94% not requiring supplemental oxygen.	Mild 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.	Mild/moderate Mild Signs or symptoms (e.g.: fever, coughing, fatigue, muscle pain, and headache), but no shortness of breath, dyspnea or abnormal image tests

분류	포함된 지침				제외한 지침 (시의성, quality 점수로 탈락)	
	호주(ACPG)	중국	미국 (IDSA)	미국 (NIH)	캐나다 (BMJ rapid)	브리질
<p>3. 중등도 (Moderate)</p> <p>Moderate Stable adult patient presenting with respiratory and/or systemic symptoms or signs. Able to maintain oxygen saturation above 92% (or above 90% for patients with chronic lung disease) with up to 4 L/min oxygen via nasal prongs.</p> <p>Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prostration, severe asthenia, fever > 38 °C or persistent cough • clinical or radiological signs of lung involvement • no clinical or laboratory indicators of clinical severity or respiratory impairment 	<p>Moderate Patients have symptoms such as fever and respiratory tract symptoms with pneumonia manifestations seen on imaging.</p>	<p>미국 (IDSA)</p> <p>분류없음</p>	<p>Moderate Individuals who show evidence of lower respiratory disease during clinical assessment or imaging and who have saturation of oxygen (SpO₂) ≥94% on room air at sea level.</p>	<p>Severe at least one of: 1) respiratory rate >30 2) respiratory distress 3) SpO₂ < 94% on room air 4) requires intensive care admission</p>	<p>Moderate Evidence of lower respiratory tract disease (either clinical or image tests) and SpO₂ > 93% breathing room air</p>	
<p>4. 중증 (Severe)</p> <p>Severe Adult patients meeting any of the following criteria: • respiratory rate ≥ 30 breaths/min; • oxygen saturation ≤ 92% at a rest state • arterial partial pressure of oxygen (PaO₂)/inspired oxygen (FiO₂) ≤30</p>	<p>Severe Adults who meet any of the following criteria: 1) respiratory rate ≥ 30 breaths/min; 2) oxygen saturations ≤ 93% in resting state; 3) arterial partial pressure of oxygen (PaO₂)/oxygen concentration (FiO₂) ≤30</p>	<p>Severe Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤ 94% on room air, and those who require supplemental oxygen, mechanical ventilation, or ECMO.</p>	<p>Severe Individuals who have SpO₂ <94% on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO₂ /FiO₂) <300 mmHg, respiratory frequency >30 breaths per minute, or lung infiltrate</p>	<p>인근없음</p>	<p>Severe Presence of one of these features: - Respiratory rate > 30 breaths per minute - SpO₂ ≤ 93% breathing room air - PaO₂ /FiO₂ < 300 - Pulmonary infiltrate > 50%</p>	

분류	포함된 지침			제외한 지침 (시의성, quality 점수로 탈락)	
	호주(ACPG)	중국	미국 (IDSA)	미국 (NIH)	캐나다 (BMJ rapid)
5. 심각 (Critical)	<p>Adult patient meeting any of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Respiratory failure • Occurrence of severe respiratory failure (PaO₂/FiO₂ < 200), respiratory distress or acute respiratory distress syndrome (ARDS). This includes patients deteriorating despite advanced forms of respiratory support (non-invasive ventilation (NIV), high-flow nasal oxygen (HFNO)) OR patients requiring mechanical ventilation. OR other signs of significant deterioration <ul style="list-style-type: none"> • hypotension or shock • impairment of consciousness • other organ failure 	<p>eg. Patients with > 50% lesions progression within 24 to 48 h in lung imaging should be treated as severe cases.</p> <p>Critical meeting any of the following criteria: 1) occurrence of respiratory failure requiring mechanical ventilation; 2) presence of shock; 3) other organ failure that requires monitoring and treatment in the ICU.</p>	<p>Critical Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS</p>	<p>Individuals who have respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction.</p> <p>Critical</p>	<p>Respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ failure</p> <p>Critical</p>
				<p>Patients >50%.</p>	<p>인근 있음</p>

분류	포함된 지침				제외한 지침 (시의성, quality 점수로 탈락)	
	호주(ACPG)	중국	미국 (IDSA)	미국 (NIH)	캐나다 (BMJ rapid)	브라질
권고문에 환자 중정도 포함 여부	√	×	√	부분적 포함	√	×
비교 결정 방법	consensus	evidence-based	evidence-base, consens us, voting	evidence-base, consens us, voting	evidence-based and con sensus	evidence-base, consens us, voting

표 2 국내 기준

중양역대핵본부 중앙사고수습본부	
코로나바이러스감염증-19 대응 지침 [지자체용] 제 9-3판 2020.11.10	
분류	
경증	<ul style="list-style-type: none"> ○ 바이러스 폐렴 또는 자산소증 없는 코로나19 임상증상을 보이는 확진환자 ○ 코로나19 임상 증상은 발열이나 피로, 마른 기침, 식욕부진, 권태감, 근육통, 인후통, 호흡곤란, 코막힘, 두통 같은 비특이적인 증상들이 있으며, 드물게 설사, 오심 및 구토가 동반됨 ○ 다만, 고령이나 면역저하자인 경우 심각한 폐렴에도 불구하고 자각 증상이 없거나, 비정형 증상이 나타나서 경중으로 오인될 수 있어 주의가 필요함 ○ 임상부는 임상 생리적 적응 또는 임신 이상 반응(예: 호흡곤란, 발열, 소화기 증상, 피로) 등이 코로나19 증상과 겹쳐져 나타날 수 있음
폐렴	<p>가) 성인과 청소년</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 폐렴 소견(발열, 기침, 호흡곤란, 빠른 호흡)은 있으나 중증폐렴 증후는 없으며 실내 공기로 산소포화도 90% 이상 <p>나) 어린이</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 중등증 폐렴 소견(기침 또는 호흡곤란과 빠른 호흡* 또는 함몰 호흡)이 있으며 중증 폐렴 증후는 없음 * 빠른 호흡(분당 호흡수): 2개월 미만 : 60회 이상, 2~11개월: 50회 이상, 1~5세: 40회 이상 ○ 흉부 영상(방사선, CT 촬영, 초음파)은 진단에 보조로 사용되며 폐 합병증을 확인하거나 배제할 수 있음

중양병역대책본부 중앙사고수습본부	
분류	코로나바이러스감염증-19 대응 지침 [지자체용] 제 9-3판 2020.11.10
중증폐렴	<p>가) 성인과 청소년</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 폐렴 소견(발열, 기침, 호흡곤란, 빠른 호흡)이 있으며 다음 중 하나 이상이 동반 <ul style="list-style-type: none"> - 30회/분 이상의 호흡 - 심한 호흡곤란 - 산소 투여 없이 산소 포화도 90% 이하 <p>나) 어린이</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 폐렴 소견(기침, 호흡곤란)이 있으며 다음 중 하나 이상이 동반 - 중추성 청색증 또는 산소포화도 90% 이하 - 중증의 호흡곤란(빈호흡*, 그랑거림, 매우 심한 함몰호흡) <ul style="list-style-type: none"> * 빠른 호흡(분당 호흡수): 2개월 미만 : 60회 이상, 2~11개월: 50회 이상, 1~5세: 40회 이상 - 일반적인 위험징후(모유나 분유를 삼키지 못 함, 무기력이나 의식 없음 또는 경련) ○ 임상을 기반으로 진단하며, 영상 검사로 호흡기 합병증을 확인하거나 배제 <ul style="list-style-type: none"> * (참고문헌) World Health Organization. Clinical management of COVID-19. '20.05.27

4. 핵심질문별 권고비교표 및 수용성, 적용성 평가표

1) Remdesivir

가) 권고비교표

표 1 Remdesivir 권고비교표

구분	WHO living guideline ^{*,*}	ACPG	NIH ⁺	IDSA ⁺	BC centre [*]	ECDC [*]	FIP [*]
권고	<p>The panel made a conditional recommendation against the use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19, regardless of disease severity</p>	<ul style="list-style-type: none"> Consider using remdesivir for adults hospitalised with COVID-19 who require oxygen but not ventilation Do not use remdesivir for adults hospitalised with COVID-19 who require ventilation 	<p>The Panel recommends prioritizing remdesivir for use in hospitalized patients with COVID-19 who require supplemental oxygen but who do not require oxygen delivery through a high-flow device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)</p>	<p>In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment</p>	<p>'Severely Ill COVID-19 Patients Hospitalized, ward-based, long-term care Patients requiring supplemental oxygen therapy => Remdesivir has received conditional approval by Health Canada for the treatment of COVID-19. Preliminary data from the SOLIDARITY</p>	<p>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended that remdesivir is granted a conditional marketing authorisation for the treatment of COVID-19 patients with pneumonia requiring supplemental oxygen.</p>	<p>Authorities suggested further evaluation of the efficacy of the currently recommended trial drugs in clinical applications. (Remdesivir 포함)</p>

코로나19 환자 치료를 위한 최신 근거기반 임상진료지침 개발

근거 수준	Low	분류 없음	B	Moderate	분류 없음	분류 없음	분류 없음
권고 등급	Conditional for	Conditional for	I	Conditional for	분류 없음	분류 없음	분류 없음

WHO : (2020) A living WHO guideline on drugs for covid-19

ACPG : (2020) Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020) National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA : (2020) Infectious Diseases Society of America

BC centre : (2020) BC Centre for Disease Control: Treatments

ECDC : (2020) European Centre for Disease

FIP : (2020) International Pharmaceutical Federation_Covid-19 information Hub_FIP COVID-19 guidance

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

+ 권고내용이 여러개인 경우, 가장 최근 업데이트 된 권고 또는 조건부 권고 중 기본 권고만 기입함

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 2 Remdesivir 적용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	WHO living guideline*	ACPG	NIH	IDSA	BC centre*	ECDC*	FIP*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예	예	예	예	예	예	예
	가치와 선호도가 유사하다.	예	예	예	예	예	예	예
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예	예	예	예	예	예
	해당권고는 수용할 만하다.	예	예	예	예	예	예	예
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예	예	예	예	예	예	예
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예	예	예	예	예
	법률적/제도적 장벽이 없다.	예	예	예	예	예	예	예
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	예	예	예	예

WHO : (2020) A living WHO guideline on drugs for covid-19

ACPG : (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH : (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA : (2020)Infectious Diseases Society of America

BC centre : (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

ECDC : (2020)European Centre for Disease

FIP : (2020)International Pharmaceutical Federation_Covid-19 information Hub_FIP COVID-19 guidance

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

2) HCQ +/- azithromycin

가) 권고비교표

표 3 HCQ +/- azithromycin 권고비교표

구분	ACPG	NIH	IDSA	Jin et al.
권고	Do not use hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> The panel recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine with or without azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients(AI) In nonhospitalized patients, the Panel recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine with or without azithromycin for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (AI) 	<ul style="list-style-type: none"> Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine* (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence). Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine* plus azithromycin. (Strong recommendation, Low certainty of evidence) 	There is inconsistent evidence to for or against using HCQ/CQ in COVID-19 treatment (Grade2C). We do not suggest using the combination of HCQ and azithromycin (AZ) (Grade2C).
근거 수준	High	High	High	Low
권고 등급	분류 없음	A	C (low certainty)	C

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America_Practice Guidelines

China: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

나) 수용성과 적응성 평가결과

표 4 HCQ +/- azithromycin 수용성과 적응성 평가결과

구분	평가항목	ACPG	NIH	IDSA	Jin et al.
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예	예	예	예
	기저와 선호도가 유사하다.	예	예	예	예
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예	예	예
	해당권고는 수용할 만하다.	예	예	예	예
적응성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예	예	예	예
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예	예
	법률적/제도적 장벽이 없다.	예	예	예	예
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	예

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America_Practice Guidelines

Jin et al.: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

3) Lopinavir/ritonavir

가) 권고비교표

표 5 Lopinavir/ritonavir 권고비교표

구분	WHO*	CDC*	IDSA	BC centre*	ACPG	NSW*
권고	We recommend that the following drugs not be administered as treatment or prophylaxis for COVID-19, outside of the context of clinical trials	The Panel recommends against using lopinavir/ritonavir (AI) or other HIV protease inhibitors (AIII) to treat COVID-19, except in a clinical trial	The Panel recommends against using lopinavir/ritonavir (AI) or other HIV protease inhibitors (AIII) to treat COVID-19, except in a clinical trial.	Lopinavir/ritonavir is not recommended for treatment of COVID-19. Lopinavir/ritonavir is not recommended for prophylaxis of COVID-19 outside of approved randomized-controlled trials	Do not use lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19.	Not recommended
근거 수준	분류 없음	AI	Knowledge gap	분류 없음	Moderate	분류 없음
권고 등급	Strong against	Recommends against	Knowledge gap	분류 없음	분류 없음	분류 없음

WHO: (2020) World Health Organization (WHO guidelines)

CDC: (2020)Centers for Disease Control and Prevention

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America_Practice Guidelines

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 6 Lopinavir/ritonavir 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	WHO*	CDC*	IDSA	BC centre*	ACPG	NSW*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예	예	예	불확실	예	불확실
	가치와 선호도가 유사하다.	예	예	예	불확실	예	불확실
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예	예	불확실	예	불확실
적용성	해당권고는 수용할 만하다.	예	예	예	불확실	예	불확실
	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예	예	예	불확실	예	불확실
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예	불확실	예	불확실
	법률적/제도적 장벽이 없다.	예	예	예	불확실	예	불확실
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	불확실	예	불확실

WHO: (2020) World Health Organization (WHO guidelines)

CDC: (2020)Centers for Disease Control and Prevention

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America_Practice Guidelines

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

4) 기타 항바이러스제

가) 권고비교표

표 7 기타 항바이러스제 권고비교표

구분	WHO*	ACPG	NSW*	BC centre*	Jin et al.	CMAJ*
권고	<ul style="list-style-type: none"> Umifenovir, favipiravir: 투여하지 않도록 권고함 기타 항바이러스제: 직접 언급은 없으나 투여하지 않도록 권고함 	Baloxavir, favipiravir, umifenovir: 임상시험 외에는 투여하지 않도록 권고함	Baloxavir, favipiravir: 임상시험 외에는 투여를 권고하지 않음	'Ribavirin, baloxavir: 투여를 권고하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> Umifenovir: 고려할 수 있음 Favipiravir: 투여할 수 있음 	Ribavirin, umifenovir, favipiravir: 권고하지 않음
근거 수준	분류 없음	Very low	분류 없음	분류 없음	<ul style="list-style-type: none"> Umifenovir: ungraded consensus-based Favipiravir: moderate 	Very low
권고 등급	분류 없음	분류 없음	분류 없음	분류 없음	<ul style="list-style-type: none"> Umifenovir: ungraded consensus-based Favipiravir: weak 	Weak

WHO: (2020) World Health Organization (WHO guidelines)

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

Jin et al.: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

CMAJ: (2020) Canadian Medical Association, Recommendations for caring for patients with severe and nonsevere COVID-19

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

나) 수용성과 적용성 평가결과
 표 8 기타 항바이러스제 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	WHO*	ACPG	NSW*	BC centre*	Jin et al.	CMAJ*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	불확실	불확실	불확실	불확실	아니오	불확실
	가치와 선호도가 유사하다.	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실
	권고로 인한 이득은 유사하다.	불확실	불확실	불확실	불확실	예	예
	해당권고는 수용할 만하다.	불확실	예	불확실	불확실	불확실	예
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예	예	예	예
	법률적/제도적 장벽이 없다.	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	예	아니오	예

WHO: (2020) World Health Organization (WHO guidelines)

ACPG: (2020) Australian Clinical Practice Guidelines

NSW: (2020) NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020) BC Centre for Disease Control: Treatments

Jin et al.: (2020) Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

CMAJ: (2020) Canadian Medical Association Recommendations for caring for patients with severe and nonsevere COVID-19

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

5) Steroid

가) 권고비교표

표 9 Steroid 권고비교표(계속)

구분	WHO*	ACPG	NIH	IDSA	Jin et al.
권고	<ul style="list-style-type: none"> - severe and critical 코로나19 환자에서 strong recommendation (6mg/d dexta PO or IV 또는 hydrocortisone IV q8hr for 7-10d). Non-severe 코로나19 환자에서는 사용하지 않음 (conditional recommendation) 	<ul style="list-style-type: none"> - 산소치료 (인공호흡기 치료를 포함하는)를 받는 코로나19 성인에서 10일간 dexamethasone 6mg/d IV or PO 추천 	<ul style="list-style-type: none"> - mechanically ventilated 입원 환자에서 (AI), 그리고 호흡기는 아니지만 산소치료가 필요한 입원 환자에서 (BI) 10일간 dexta 6mg/d 투여는 추천 	<ul style="list-style-type: none"> - 입원한 critically ill patients (인공호흡기& ECMO, end organ dysfunction을 포함) 코로나19 환자에서 dexamethasone 투여를 추천 	<ul style="list-style-type: none"> - Q19 : general use는 권고하지 않는다 (Grade 2B) - severe or critical 코로나19 환자에서 급격히 악화될때 low-dose glucocorticoid를 short course로 고려해 볼수 있다 (Grade 2B) - 1) MP 1-2mg/kg/d 약 3일정도의 단기간사용 고려 - 2) Dexa 6mg qd (PO or IV) 10d까지 정도 고려
근거 수준	Moderate	Moderate	I/I	Moderate certainty	B(A,B or C)
권고 등급	Strong(severe, critical), Conditional(non-severe)	분류 없음	A/B	Strong	2(1 or 2)

표 9 Steroid 권고비교표

구분	Faden, Yaser A et al.*	Falavigna, Maicon et al.*	CMAJ*	NSW*	BC centre*
권고	- The RECOVERY trial 참고. 임신부, 수유부 환자에서 severe or critical disease인 경우 prednisolone 40mg PO qd or IV hydrocortisone 80mg bid (dexa 대신) 추천	- Recommend 6: (RCT전에 만들어진듯) routine use는 권고하지 않는다.	- severe 코로나19 환자와 ARDS 환자에서 투여를 권고한다 (RCT 전에 만들어진듯)	- 임신부, 수유부, 인공호흡기를 포함하는 신소치료를 받는 환자에게 추천	- 고용량 스테로이드가 필요한 상황이 아니라면 dexa 6mg IV/PO q24 10d까지 추천.
근거 수준	분류 없음	Low	분류 없음	분류 없음	분류 없음
권고 등급	분류 없음	Weak	Weak	Recommended	Strong

WHO: (2020)World Health Organization (WHO guidelines)

ACPG : (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

Jin et al. : (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

Faden, Yaser A et al.: (2020)Saudi Society of Maternal-Fetal Medicine guidance on pregnancy and coronavirus disease 2019

Falavigna, Maicon et al.: (2020)Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

CMAJ: (2020)Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

나) 수용성과 적용성 평가결과
 표 10 Steroid 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	WHO*	ACPG	NIH	IDSA	Jin et al.	Faden, Yaser A et al.*	Falavigna, Maicon et al.*	CMAJ*	NSW*	BC centre*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다. 기저와 선호도가 유사하다. 권고로 인한 이득은 유사하다. 해당 권고는 수용할 만하다.	예	예	예	예	예					
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다. 필수적인 전문기술이 이용가능하다. 법률적/제도적 장벽이 없다. 해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	예	예					

WHO : (2020)World Health Organization (WHO guidelines)

ACPG : (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19
 Jin et al. : (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

Faden, Yaser A et al.: (2020)Saudi Society of Maternal-Fetal Medicine guidance on pregnancy and coronavirus disease 2019

Falavigna, Maicon et al.: (2020)Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

CMAJ: (2020)Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

6) Interleukin-6 억제제

가) 권고비교표

표 11 Interleukin-6 억제제 권고비교표

구분	WHO*	ACPG	NIH	IDSA	NSW*	BC Centre*	Falavigna, Maicon et al.*
권고	임상 시험의 맥락을 벗어나 코로나19에 대한 치료 또는 예방 목적으로 투여하지 않는 것이 좋습니다.	적절한 윤리적 승인을 받은 무작위 시험 이외의 코로나19 치료에 토실리주맴을 사용하지 마십시오.	임상 시험이 아닌 경우에, 코로나19 치료를 위해 항 IL-6 수용체 단일 클론 항체(예: 시클루맴, 토실리주맴) 또는 항 IL-6 단일 클론 항체(실투시맴)의 사용을 금지할 것을 권장합니다.	코로나19로 병원에 입원한 환자 중 IDSA 가이드라인 패널은 토실리주맴의 임상적인 사용에 반대한다.	임상시험 외에는 사용하지 마십시오.	Tocilizumab, sarilumab는 승인된 임상 시험 이외에는 사용하지 않습니다.	Tocilizumab는 임상적인 사용을 권고하지 않습니다.
근거 수준	Moderate	Low	I	Low		Low	Very low
권고 등급	III	분류 없음	Moderate recommendation(B)	Conditional	Not recommended		Weak recommendation

WHO: (2020)World Health Organization (WHO guidelines)

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

Falavigna, Maicon et al.: (2020)Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 12 Interleukin-6 억제제 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	WHO*	ACPG	NIH	IDSA	NSW*	BC Centre*	Falavigna, Maicon et al.*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실
	가치와 선호도가 유사하다.	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실	불확실
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예	예	예	예	예	예
	해당권고는 수용할 만하다.	예	예	예	예	예	예	예
적용성	해당 중재 및 징비는 이용가능하다.	예	예	예	예	예	예	예
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예	예	예	예	예
	법률적/제도적 장벽이 없다.	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	예	예	예	예

WHO: (2020)World Health Organization (WHO guidelines)

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

Falavigna, Maicon et al.: (2020)Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

7) Interleukin-1 억제제

가) 권고비교표

표 13. Interleukin-1 억제제 권고비교표

구분	Jin et al.	NSW*	BC centre*
권고	- There is insufficient evidence to support or against using interleukin-1 inhibitors.	Not recommended, clinical trial only	Not recommended outside of approved clinical trials
근거 수준	Low or very low-quality evidence	분류 없음	분류 없음
권고 등급	2	분류 없음	분류 없음

Jin et al.: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 14 Interleukin-1 억제제 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	Jin et al.	NSW*	BC Centre*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예		
	가치와 선호도가 유사하다.	불확실		
	권고로 인한 이득은 유사하다.	불확실		
	해당 권고는 수용할 만하다.	예		
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예		
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예		
	법률적/제도적 장벽이 없다.	불확실		
	해당권고는 적용할 만하다.	예		

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

Jin et al.: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

8) 인터페론

가) 권고비교표

표 15 인터페론 권고비교표

구분	WHO*	ACPG	NIH	NSW*	BC centre*	ASHP*
권고	INF-β-1a는 임상 시험의 범위를 넘어선 치료나 예방 목적으로 사용하지 말 것을 권고함	Do not use interferon β-1b for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel recommends against the use of interferons for the treatment of patients with severe or critical COVID-19, except in a clinical trial (AIII). There are insufficient data to recommend either for or against the use of interferon beta for the treatment of early (i.e., <7 days from symptom onset) mild and moderate COVID-19.	오스트레일리아 국가 지침에서 권고하지 않음으로 표기함. NSW에서는 임상 시험용으로만 사용하도록 함	정맥주사용이나 근주 IFN을 코로나19 환자 치료에 권고하지 않음. 흡입용 ribavirin/interferon 제제는 임상 시험 범위에서만 사용 가능	NIH의 지침을 따르는 내용임
근거 수준	표기 없음	표기 없음	A	표기 없음	표기 없음	표기 없음
권고 등급	표기 없음	표기 없음	III	표기 없음	표기 없음	표기 없음

WHO: (2020)A living WHO guideline on drugs for covid-19

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

ASHP: (2020)Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 16 인티페론 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	WHO*	ACPG	NIH	NSW*	BC centre*	ASHIP*
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예	예	예			
	기차와 선호도가 유사하다.	예	예	예			
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예	예			
	해당권고는 수용할 만하다.	예	예	예			
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예	예	예			
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예			
	법률적/제도적 장벽이 없다.	예	예	예			
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예			

WHO: (2020)A living WHO guideline on drugs for covid-19

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

NSW: (2020)NSW Health interim guidance on use of antiviral and immunomodulation therapy in COVID-19

BC centre: (2020)BC Centre for Disease Control: Treatments

ASHIP: (2020)Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments

* 최종선택된 지침은 아니나, 권고내용비교를 위해 포함함

9) 회복기 혈장 치료
가) 권고비교표
표 17 회복기 혈장 권고비교표

구분	ACPG	NIH	IDSA	Jin et al.
권고	<p>Not recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> - Do not use convalescent plasma for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. 	<ul style="list-style-type: none"> - There are insufficient data for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) to recommend either for or against the use of the following blood-derived products for the treatment of COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> · COVID-19 convalescent plasma · Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) immunoglobulins - The Panel recommends against the use of the following blood-derived products for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial: <ul style="list-style-type: none"> · Mesenchymal stem cells (All) · Non-SARS-CoV-2-specific intravenous immunoglobulins(IVIg) (All). This recommendation should not preclude the use of IVIG when it is otherwise indicated for the treatment of complications that arise during the course of COVID-19. 	<p>Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma only in the context of a clinical trial.</p>	<p>There is insufficient evidence to for or against using convalescent plasma to treat severe and critical COVID-19 patients.</p>
근거 수준	Very low	A	Knowledge gap	Moderate-quality evidence
권고 등급	Not recommended	Mesenchymal stem cells: II Non-SARS-CoV-2-specific intravenous immunoglobulins(IVIg): III	분류 없음	Grade2B(weak recommendation)

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

Jin et al.: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 18 회복기 혈장 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	ACPG	NIH	IDSA	Jin et al.
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예	예	예	예
	가치와 선호도가 유사하다.	예	예	예	예
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예	예	예
	해당 권고는 수용할 만하다.	예	예	예	예
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예	예	예	예
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예	예	예
	법률적/제도적 장벽이 없다.	예	예	예	예
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예	예	예

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

IDSA: (2020)Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

Jin et al.: (2020)Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)

10) 정맥용 면역글로불린
가) 권고비교표
표 19 정맥용 면역글로불린 권고비교표

구분	ACPG	NIH
권고	<ul style="list-style-type: none"> - Not recommended - Do not use immunoglobulin plus methylprednisolone for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. - Immunoglobulin plus methylprednisolone should still be considered for other evidence-based indications in people who have COVID-19. - Consider using intravenous immunoglobulin (2g/kg per dose) in children and adolescents who meet PIMS-TS criteria or have features of Kawasaki disease related to COVID-19. 	<ul style="list-style-type: none"> - There are insufficient data for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) to recommend either for or against the use of the following blood-derived products for the treatment of COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> · COVID-19 convalescent plasma · Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) immunoglobulins - The Panel recommends against the use of the following blood-derived products for the treatment of COVID-19 except in a clinical trial: <ul style="list-style-type: none"> · Mesenchymal stem cells (AII) · Non-SARS-CoV-2-specific intravenous immunoglobulins (IVIg) (AIII). <p>This recommendation should not preclude the use of IVIG when it is otherwise indicated for the treatment of complications that arise during the course of COVID-19.</p>
근거 수준	Very low	A
권고 등급	Not recommended	Mesenchymal stem cell: II Non-SARS-CoV-2-specific intravenous immunoglobulins (IVIg): III

ACPG : (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

나) 수용성과 적용성 평가결과

표 20 정맥용 면역글로불린 수용성과 적용성 평가결과

구분	평가항목	ACPG	NIH
수용성	인구 집단(유병률, 발생률 등)이 유사하다.	예	예
	가치와 선호도가 유사하다.	예	예
	권고로 인한 이득은 유사하다.	예	예
	해당 권고는 수용할 만하다.	예	예
적용성	해당 중재 및 장비는 이용가능하다.	예	예
	필수적인 전문기술이 이용가능하다.	예	예
	법률적/제도적 장벽이 없다.	예	예
	해당권고는 적용할 만하다.	예	예

ACPG: (2020)Australian Clinical Practice Guidelines

NIH: (2020)National Institutes of Health_COVID-19 Research

3. 소유 지분

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직의 비상장 소유 지분(스톡옵션, 비거래 주식) 혹은 상장 소유 지분(200만원이상, 스톡옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접투자는 제외)이 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.

4. 연구비

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 제한 없이 사용할 수 있도록 연구비용이나 교육 보조금, 연구기기, 자문 형태의 비용을 받고 있거나 받은 적이 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용(총 금액)을 기술하십시오.

5. 사례금

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 1년에 400만원, 3년에 1,000만원 이상의 사례금을 받은 적이 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.

6. 기타 잠재적인 이해관계

본인의 가족(부모, 배우자, 자녀) 또는 가족이 소속된 회사에서 위에서 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.

본인이 확인한 모든 내용은 정확히 기술되었으며 만약 연구 진행 중에 재정적인 이해관계가 변동되는 이해상충(COI)이 생기는 경우 진료지침 개발위원회에 보고하겠습니다.

제출자 _____ (서명) _____ (날짜) _____ 년 _____ 월 _____ 일



이해관계 선언 결과 요약 표

이름	소속	지침 개발 시 역할	COI
개발위원회			
염준섭	연세대 의과대학 세브란스병원 감염내과	기획 및 총괄, 임상전문성 검토	없음
최미영	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	기획 및 총괄, 방법론 검토	없음
최원석	고려대 의과대학 안산병원 감염내과	기획, 임상전문성 검토	없음
백경란	성균관대 의과대학 삼성서울병원 감염내과	기획, 임상전문성 검토	없음
박동아	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	기획, 방법론검토	없음
김선빈	고려대 의과대학 안암병원 감염내과	지침개발 실무	없음
허경민	성균관대 의과대학 삼성서울병원 감염내과	지침개발 실무	없음
허중연	아주대학교병원 감염내과	지침개발 실무	없음
주은정	강북삼성병원 감염내과	지침개발 실무	없음
윤영경	고려대학교 안암병원 감염내과	지침개발 실무	없음
김윤정	인천성모병원 감염내과	지침개발 실무	없음
정수진	연세대 의과대학 세브란스병원 감염내과	지침개발 실무	없음
서유빈	한림대 강남성심병원 감염내과	지침개발 실무	없음
김예진	성균관대 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과	지침개발 실무	없음
유수연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무	없음
이현정	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무	없음
김지민	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무	없음
김 연	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무	없음
박정은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무	없음
류승은	한국보건의료연구원 임상근거연구팀	지침개발 실무	없음
박경하	원스글로벌 (문헌정보검색전문가)	검색전략 및 문헌검색	없음
자문위원회			
이유경	순천향대학교	대한의학회 임상진료지침 전문위원회	없음
김수영	한림대학교 강동성심병원	대한의학회 임상진료지침 전문위원회	없음
류호걸	서울대학교	대한중환자의학회	없음
조영재	서울대학교 분당병원	대한중환자의학회	없음

6. 외부 검토 결과

가. 지침 개발에 대한 전반적인 평가

영역	검독의견	검토의견	반영 여부	반영결과
<p>기획</p> <p>1.지침 개발 필요성 및 개발 기획의 적절성</p> <p>설명: 지침개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발 기획 (그룹구성 등)의 적절성에 대한 의견</p>	<ul style="list-style-type: none"> 적절 또는 매우적절(4명) 대상자 가치와 선호도는 문헌근거를 보는 것은 기본적으로 필요해 보입니다. 지침개발범위에 입원환자임을 명시 임상질문에 중증도에 대한 부분이 일부 필요 이해 상충에 따른 조치가 필요할 수도 '지침 대상자인 "확진되어 입원한 환자"에서 (1) 확진되면 모두 입원하는지, (2) 입원의 형태는 모두 동일하여 제시할 필요가 없는지 검토필요. 대상자 부분에 중증도(?) 분류체계 및 정의를 제시한 것은 중증도 분류와 관련없이 모든 환자에게 적용되는 진료지침이라는 의미인지 불명확 지침 사용자는 "의료인"으로 제시됨. 의료인의 범위가 넓은데, 질문은 모두 처방 권한을 갖는 의사로 보임. 상기 언급한 입원, 중증도(?), 사용자 범위 및 특정되지 않음으로 인해, 개발그룹의 구성 적절성을 판단하기 어려운 상황임. 그럼에도 구성이 모두 감염내과인 점은 우리나라 감염내과의사가 종사하는 의료기관의 규모 특성 등을 고려할 때 국내 코로나19 입원진료가 일어나는 모든 context와 전문가적 경험 반영이 가능하지는 않을 것으로 예상됨. [p10] "백신은 개발 초기의 단계에 있다."→이 지침의 출간 시기에 적절한 서술로 변경 필요 [p12]목차제목: "지침개발 사용자"→ "지침 적용 대상자" [p13]목차제목: "지침개발 사용자"→ "지침의 목표 사용자" 모든 질문의 P와 C가 동일, 각 intervention을 어느 경우에 주장하고 싶은건지 파악할 수 있도록 서술하면 좋을듯. 각 intervention을 특색없이 병렬 나열한 느낌. 어떤 특성의 환자를 만나면 어느 선택안이 더 좋을지 혹은 어떤 한계점 	<p>반영</p>	<ul style="list-style-type: none"> 개발범위에서 입원환자 명기 부분: 현재 코로나19 확진되는 경우 원칙이 입원이어서 별도로 입원환자라는 표현을 쓰지 않음 지침 사용자 부분: 코로나19환자를 접하는 모든 의료인에게 참고할 가이드라인이 될수 있어 의사로 제한하지 않았음 중증도 부분: 앞부분에 명기함. 향후 개정 시 한국에 맞는 중증도 정의를 재검토 할 예정임 개발그룹의 다학제성 부분: 제한적인 것이 사실이므로 향후 개정시 반영할 예정임 [p10] "백신은 개발 초기의 단계에 있다."→백신은 신속하게 개발되었으나 확산 초기에 있다 [p12]목차제목: "지침개발 사용자"→ "지침 적용 대상자" [p13]목차제목: "지침개발 사용자"→ "지침의 목표 사용자" 표준치료와 무처치 대조군은 사실상 비슷한 내용이 될 수 있음. 하지만 논문에 따라 분명히 중재약물을 적용하지 않은 경우는 무처치 대조군으로 명시하고 있음 권고문에 전체 영문명칭 한글명칭을 상세병기함 	

영역	검독의견	검토의견	반영 여부	반영결과
		<p>때문에 이 선택안을 선택해야하는지를 질문에서 알 수 없음.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PICO 중 C : "표준치료 혹은 무처치 대조군"의 차이는? • CQ7: IL-1 억제제 → 영문으로 표기 안하는 이유 • CQ8: interferon → 알파, 베타, 감마 여부등의 표시 		
<p>개발</p>	<p>2. 지침개발 과정의 방법론적 엄격성</p> <p>설명: 근거검색과 합성방법 및 권고안 도출까지의 과정에서 의 방법론적 엄격성과 일관성</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 전체적으로 보면 문헌들의 단순 요약 및 이에 대한 저자들의 판단이 추가 되는 서술들이 대부분임. 일부 문항의 경우 (CQ6) 적지 않은 RCT가 포함된 연구들도 있고, 각 연구마다 N수도 상당히 큰 차이가 있어서 실제 메타분석법을 적용한 결론을 낸다면 어떨지 제한함 • 적절하나, 일부 권고문장은 근거가 미약한 부분이 있어 수정이 필요함 (ex. IVIG 합병증 치료에 배제하지 말 것) • 진로지침의 근거와 추가근거를 어떻게 합성하였는지에 대한 근거가 불분명 • 권고등급 C는 의미에 오해를 줄 수 있으므로 원어로(즉 strong against 등)로 기술하는 것이 필요할 수도 • 권고등급 도달의 과정에 대한 투명한 내용이 다소 부족 • 개발 방법을 수용개작 한가지로 정의할 수 있는지 검토 필요. 모든 질문이 수용개작으로 커버되는지 여부를 제시해 주시기 바람. • recommendation matrix 제시하면 좋겠습니다. 수용할 대상 지침 결정에서 가장 중요한 것은 핵심질문이 충분히 동일하나의 문제일텐데요 함께 표현되면 좋겠습니다. • 가장 많이 사용되고 있는 지침을 중심으로 보수적으로 접근하여 지침 개발과정의 방법론적 엄격성이 적절하며 일관적입니다. • 적절한 방법론을 적용하였고 방법론적 엄격성과 일관성이 있음 	<p>일부 반영</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 메타분석의 경우 개발시간의 부족으로 시행하지 못했으나, 개정시 메타분석 교육 후 시행 예정임 • 권고등급의 표기가 기호로 된 것은 원어표기가 이중부정으로 오해될 수 있어 일단 현재 정의로 하되 향후 다른 표현 방법을 고민하기로 함
	<p>3. 권고안 결정의 합리성</p> <p>설명: 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 이득과 위해 및 활용을 고려한</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 전반적으로 합리적 (4명) • 권고 고려사항에서 근거 수준 분석 및 이득 및 위해 항목 이외에 다, 라, 마, 바 등이 실제로 어느 정도 권고안 결정에 반영되었는지에 대한 설명이 방법론에서 보완이 되면 좋겠습니다. 다~바에는 아무래도 저자들의 주관이 많이 개입되는 	<p>반영</p>	<p>권고문 표현 일부 수정(Part2에 명시)</p>

영역	검독의견	검토의견	반영 여부	반영결과
	합리적인 권고안인지에 대한 의견	<p>뚝한 느낌이 듭니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 현장에서의 적용을 도울 수 있도록 일부 문장 표현 수정 필요. 활용가능성 높음 (5명) <ul style="list-style-type: none"> 활용가능성 높을 것으로 사려되고 임상적 의의도 높습니다. 실제 권고되는 것은 (중증도에 따라) remdesivir 과 steroid 두 가지 밖에 없는 상황. 하지만, 권고되지 않는 약제들에 대해 가이드라인을 제시하고 있어 활용가능성이 높은 것으로 평가함. 국내에서 사용 가능한 약제에 대해 언급하여 현장에서 진료지침으로 활용가능하고 국문으로 쉽게 이해할 수 있습니다. 전체적으로 별다른 문제는 없는 듯함. 현재 진행 중인 팬데믹 상황에서 제작된 지침으로서 발표 후 임상 현장에 확산 및 활용 가능성이 높겠음 진료지침 활용 가능성은 행위를 할 지침사용자(이 지침의 경우 의사)가 궁금한 질문일 때, 그리고 권고안이 actionable할 때 높아질 수 있음. 먼저 고민해봐야 할 부분은 위에 언급한 입원, 중증도(?), 사용자 범위의 맥락을 포괄하는 지침의 질문과 권고안인지에 대한 개발진의 고민이 필요함. 		
확산 및 실행 가능성	<p>4. 진료지침의 활용가능성과 임상적 의의</p> <p>설명: 진료지침 발표 후 확산 및 활용가능성에 대한 의견</p>		반영	<ul style="list-style-type: none"> 대한감염학회에 최종권고안 제시(12/30) 논문화 진행 언론홍보, 질병청 접촉 등 다양한 방식으로 홍보 예정임
종합 의견	5. 진료지침에 대한 종합 의견	<p>1) 질적 수준 응답(□)</p> <p>1점(매우 미흡) -5점(매우 적절)</p> <p>6명 평균 : 3.8점</p>	-	
		<p>2) 종합의견:</p> <ul style="list-style-type: none"> 전체적으로 문항별 서술 범위나 양을 조금 조절할 필요가 있음. 특히 CQ2에 대한 서술은 전체적으로 너무 길다고 생각되고 그럴 필요가 있을지도 조금 의문이듬. 성인 외 모성, 소아도 포함된다고 되어 있지만 실질적으로 권고안에 모성 혹은 소아를 고려한 내용이 있어 보이지 않음(본문에 메모 내용 참조) 표준치료와 무처치 대조군에 대한 구분 정의를 해 주면 좋겠습니다. 각종 치료약물에 대한 용어의 표기 (국문, 영문 혼용 사용 여부) 및 세부구분 (인터페론의 경우 알파, 베타 등)이 	일부 반영	<ul style="list-style-type: none"> CQ2 메타분석 진행예정 표준치료와 무처치 대조군은 사실상 비슷한 내용이 될 수 있음. 하지만 논문에 따라 분명히 중재약물을 적용하지 않은 경우는 무처치 대조군으로 명시하고 있음 모성, 아동의 경우 근거에서 확인되는 경우에는 구분하려 하였으나 현재는 충분한 근거문헌이 없었음 결과심의 시 제목을 '약물치료 가이드라인으로' 변경하여 2021년 과제와 차별화하겠음

영역	검독의견	검토의견	반영 여부	반영결과
		<p>필요할지 확인이 필요</p> <ul style="list-style-type: none"> • 특히, 결과(O) 변수가 중환자의학과 관련된 내용들인데 모든 것을 다 포괄해 둔 상황 하지만, 메모에도 표시해 두었듯이 각 결과 변수들 중에는 동어반복에 가까운 내용을 구분해서 서술한 내용도 있고 반대로 잘 구분하기 위해서는 별도의 정의가 필요해보임 • 추가의견: 임상진료지침 제목과 관련해서인데 전체 환자 치료를 모두 담은 것은 아니고 주로는 약물적 치료에 초점이 있음. 사실 중환자치료와 관련된 내용들은 거의 없기도 함 그래서 포괄적인 "환자 치료"라는 용어는 조금 수정이 필요해 보임 • 초안이라는 점을 감안하며, 적절한 형식과 내용을 갖추고 있다고 판단함 다만, 요약문과 본문의 권고문 문장이 다른 경우들이 있고, 임상외사가 오해할 가능성을 줄이는 문장 표현을 고려하는 것을 권함. • 방법론적 엄격성면에서 다소 미흡한 점이 있지만 개발기간이 짧고, living guideline임을 감안하면 비교적 잘 개발된 것으로 보임 • 기획단계에 정의될 부분에 대한 심도있는 검토 필요 • 현재 코로나19환자 치료에서 사용 가능한 실질적인 임상진료지침으로 생각됩니다. living guideline 으로 이후 짧은 기간마다 지침의 변경을 기대합니다 • 현재 진행 중인 팬데믹 상황에서 지침 개발의 필요성이 매우 높으며 적절한 방법론을 적용하여 합리적인 권고안을 제작하였음. 지침 발표 후 임상 현장에서의 확산 및 활용 가능성이 높겠음. 		

나. 개별 권고문에 대한 수정의견

임상질문	수정의견	반영 여부	반영결과
CQ1. Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> 1-1. 산소치료가 필요하지만 인공호흡기나 ECMO치료까지 필요하지 않는 코로나19 환자에게 렘데시비르를 사용할 수 있다 (중등도,B) [p39] PICO 중 O: 중증경과, 입원기간, 인공호흡기 사용→중증 경과(mechanical ventilation)와 인공호흡기(invasive intubation) 사용이 결국 영어로 보면 같은 결과가 아닌가? [p42] 근거요약: 7일째 바이러스 제거율→6, 9, 10번의 연구에서는 viral kinetics 결과는 없었는지? 언급이 없어서 문의. [p43] 환자의 가치와 선호도 렘데시비르 무상 공급, 대체 항바이러스 약제 없음 →이런 이유에 근거한 선호도가 가치로 이어질 수 있는지, 통상적으로 진료지침에서 가치와 선호도에 대한 내용을 본적이 없어서 문의. 	반영	문장 수정 반영
	<ul style="list-style-type: none"> 1-2. 1번에 해당되지 않는 코로나19 환자에게 렘데시비르의 투여에 대한 권고를 보류한다. (중등도,)) 	반영	문장 수정 반영
CQ2. HCQ +/- azithromycin	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 환자에게 hydroxychloroquine의 단독 투여나 azithromycin과 병합 투여를 모두 권[p48-51] 근거요약 차이가 없다는 결론을 이렇게까지 나열할 필요가 있나, 모든 연구결과를 언급해야하는 것이 아니라면 전체적으로는 표로 정리하고 N수가 많은 중요한 연구들만 정리하는게 어떤가고하지 않는다. (높음, C) 	반영	문장 수정 반영 CQ2 메타분석 진행예정
CQ3. LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 환자에게 lopinavir/ritonavir의 투여를 권고하지 않는다.(높음, C) [p61] 근거요약: EC90 : 약어 뜻을 잘 모르겠음. 풀어서기 필요할듯. [p62] 자원(비용 포함): 비용 대비 효과는 낮을 것이다 → 서술자의 주관이 개입된 것으로 보임, 약물의 가격을 그대로 제시해도 될 듯. 	반영	문장 수정 반영 EC90 풀어씀 검토의견에 따라 가격정보 제공함. 주관적인 의견 제외함.
CQ4. 기타 항바이러스제	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 환자에게 favipiravir, ribavirin, umifenovir, baloxavir marboxil 의 투여를 권고하지 않는다. (낮음, C) [p64] PICO 중 O 중환자실 치료: 중환자실 치료는 내용과 나머지 기계환기, 에크모 적용과 다른 의미인지, 아래 중증경과와는 어떻게 다른지, 각 연구마다의 정의를 전부 나열하는 것이 적절한 결과변수 지표로 잡는 것이 맞는지 	미반영	국외임상시험중인 약물들이 일부 있어서, 이를 감안한 기술입니다 기술된 항바이러스제 외 다른 항바이러스제도 폭넓게 포함한 기술입니다

임상질문	수정의견	반영 여부	반영결과
CQ5. 스테로이드	<ul style="list-style-type: none"> 5-1. 중증(severe) 또는 심각(critical)한 코로나19 환자에게 스테로이드 투여를 권고한다 (중등도, A) 	반영	문장 수정 반영
	<ul style="list-style-type: none"> 5-2. 중증이 아닌 (non-severe) 코로나19 환자에게 스테로이드 투여를 권고하지 않는다 (중등도, C) 	반영	문장 수정 반영
	<ul style="list-style-type: none"> 임상적 고려사항: 용량 언급시 모성, 소아 환자가 포함되어도 괜찮을지요? 이 문장은 편집상 5-1 다음에 오는 것이 좋겠습니다. [p74] 근거요약: REMAP-CAP : 다른 연구와 같은 RCT로 디자인된 연구가 맞나? Multi-factorial, adaptive platform trial 이어서 통상적인 RCT와 같은 질적 수준으로 포함해도 되는지 모르겠음 	반영	세부 문장에 포함 5-1 아래로 위치이동 이 논문은 WHO 논문에서도 RCT로 분류되어 분석된 연구가 맞습니다. 다만 확정적인 결과는 아닌 것으로 볼수 있어 결과는 추이는 개정시 지속적으로 모니터링 해볼필요는 있습니다
CQ6. IL-6 억제제	<ul style="list-style-type: none"> 6-1. 중증 코로나19 환자에게 인터루킨-6 억제제는 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다. (낮음, I) 6-2. 경증 코로나19 환자에게 인터루킨-6 억제제 투여를 권고하지 않는다 (낮음, I) 	반영	문장 수정 반영
	<ul style="list-style-type: none"> [p80] 인터루킨-6 억제제에 대한 기본정보 문헌검색 기간에 포함된 연구 중 중요 논문이 빠져있는 듯 Lancet Respir Med 2020 Published Online October 16, 2020 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5 [p80] 근거요약 Gupta et al(8번 문헌): 다른 연구에 비해 압도적으로 참여환자수가 많음. 개별 연구로 다른 연구들과 비교하기 보다는 전체적으로 이 주제에 있어서 제대로 된 메타분석이 필요한 것은 아닌지? [p84] 권고 고려사항 "의료진의 주관적 판단을 근거로" → 적절한 표현? "토실리주맙의 치료 효과를 극대화하기 위한 대상 환자군이 결정되어야 한다" → 이걸 결정하기 위해 임상시험을 하는 것이 아닌지? [p86] 국내 수용성과 적용성 "해당 사실이 법률적 혹은 제도적 장벽을 높일 것으로 사료되지 않아 권고를 적용하는 것은 가능할 것으로 판단된다" → 어떤 의미인지 와닿지 않음. 	반영	문장 수정 반영 항중 개정 시 메타분석 수행 예정 [p83] '임상적' --> 삭제. [p84] '임상적 인공 호흡기 적용 여부 등을 임상적 호전 척도로 사용한 연구들은...' --> '인공 호흡기 적용 여부 등을 임상적 호전 척도로 사용한 연구들은 인공 호흡기 적용 기준이 명확하지 않아 편향성(bias)에 대한 우려가 있다' [p84] '특히, 토실리주맙의 치료 효과를 극대화하기 위한 대상 환자군이 결정되어야 한다.' --> 삭제. [p86] '하지만, 해당 사실이 법률적 혹은 제도적 장벽을 높일 것으로 사료되지 않아 권고를 적용하는 것은 가능할 것으로 판단된다.' --> 삭제
CQ7. IL-1 억제제	<ul style="list-style-type: none"> 코로나19 환자에게 인터루킨-1 억제제 투여에 대한 권고를 보류한다 (낮음, I) 	반영	문장 수정 반영

임상질문	수정의견	반영 여부	반영결과
CQ8. Interferon	<ul style="list-style-type: none"> • 인터페론 세부구분 필요할지 확인드립니다. • 코로나19 환자에게 인터페론은 임상 시험 범위 내에서 사용할 수 있다.(낮음, B) 	반영	인터페론 세부구분: 임상시험의 영역이 있어 평가는 모두 가능하다고 봅니다. 문장 수정 반영
CQ9. 회복기 혈장	<ul style="list-style-type: none"> • 코로나19 환자에게 회복기 혈장 치료에 대한 권고를 보류한다. (낮음, I) 	반영	문장 수정 반영
CQ10. 항체	<ul style="list-style-type: none"> • 코로나19 환자에게 정맥용 면역글로불린 (Conventional intravenous immunoglobulin) 투여는 권고하지 않는다. (낮음, C) • 두 번째 문장은 NIH 언급은 있으나 구체적 근거가 없고 오해의 소지가 있어 삭제 권고합니다. 패혈증/패혈성 쇼크 가이드라인에서도 IVIG는 '권고하지 않음' 으로 제시하고 있습니다. • 다만 합병증 치료에서 ~ 배제하지 말아야 한다. 권고등급 C 에 긍정의 표현이 합쳐지는 것이 적절치 않아보임. • conventional 용어의 사용이 필요할지 문의드리고, 긍정과 부정의 권고내용이 하나의 문장에 표현되는 것은 독자들이 헷갈릴 수 있는 부분이어서 근거수준 및 권고등급의 위치를 정확히 해당 문장 뒤에 두는 것이 필요해 보입니다. 	미반영	<p>합병증은 패혈증/패혈성 쇼크를 의미하지 않습니다. ITP, 길리안 바레 증후군, 기타 약물사용 관련 합병증 등을 포함합니다.</p> <p>배제하지 말아야한다는 표현이 남아있는 것이 이해에 도움이 될 것으로 보여 유지하기로 하였습니다.</p> <p>Conventional IVIG 용어사용: Hyper IVIG와 구분하기 위한 기술입니다.</p>



발행일 2021. 05. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-766-5