

○ 문장형 임상질문

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

○ PICO 요소

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

○ 권고문

1. 중증(severe) 또는 심각(critical)한 코로나19 환자에게 스테로이드(Steroid) 투여를 권고한다. (근거수준: 중등도, 권고등급: A, 강하게 권고)	
임상적 고려사항	스테로이드 투여 용량은 하루 텍사메타손 6mg을 최대 10일간 (그 전에 퇴원 시 퇴원 전까지) 투여하며, 이와 역가가 같은 스테로이드를 대체해 투여할 수 있다. (하이드로코티손 160mg, 프레드니손 40mg, 메틸프레드니솔론 32mg)
2. 중증이 아닌 코로나19 환자(non-severe)에 대해서는 스테로이드 투여를 권고하지 않는다. (근거 수준: 중등도, 권고등급: D, 시행 반대)	

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.10	'임상적 고려사항'에서 투여 일수를 수정 제시함.
2021.12.	기존 2개 권고문 중, 5-1은 권고문과 권고등급은 유지하되, '임상적 고려사항'에서 역가가 같은 스테로이드 용량을 수정 제시함. 5-2는 근거수준은 유지하나 권고등급을 개정된 등급 정의를 반영하여 'D, 시행반대'로 수정함

### ○ 스테로이드 관련 기본 정보

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

중증 코로나19 환자에서도 전신 면역 과반응이 생기면 이로 인해 폐손상, 다발성 장기 부전이 생길 수 있어 강력한 항 염증성 효과를 가지고 있는 스테로이드를 투여 시 이런 유해한 반응을 막거나 완화 시킬 수 있을 것이라는 의견이 있다.

### ○ 근거 요약 (Evidence summary)

2020년 11-12월 최초 문헌 검색 후(652건), 2021년 6월 28일부터 매월 검색업데이트를 통해 총 16,285건이 검색되었다. 이번 권고문에서는 2022년 7월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 7,413건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 334편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 14편의 RCT 연구가 선택되었다(1-14). 11편은 중증 혹은 심각한 환자 대상이 11편(1-11), 나머지 3편(12-14)은 경증 혹은 중등도 환자를 대상으로 했다. 약제별로는 dexamethasone이 3편(1, 2, 12), methylprednisolone이 7편(3-7, 13, 14), hydrocortisone이 3편(8-10), prednisolone 1편(11)이었다.

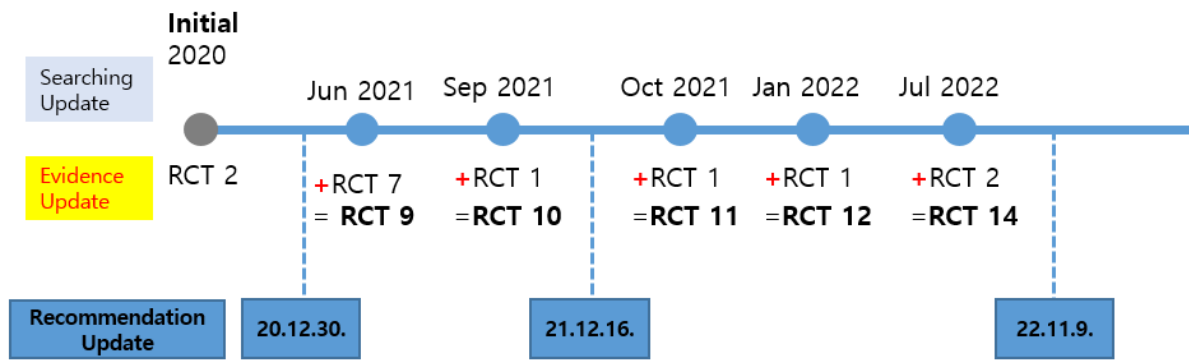


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

모든 원인 사망률(all-cause mortality)은 13편의 문헌에서 보고했으며, 기간은 28일이 대부분이며 병원 내 사망률(in hospital mortality)도 포함되었다. 모든 원인사망률에서는 RR 0.89, 95% CI: 0.80, 1.00 로 스테로이드 투여군에서 위험도가 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.06$ ). 대상자의 증증도에 따라 구별했을 때에도 스테로이드 투여군에서의 사망 감소는 통계적으로 유의하지 않았다: 경증에서 증증도(mild to moderate) 환자, RR 1.04, 95% CI: 0.68, 1.61; 증증에서 심각한(severe to critical), RR 0.88, 95% CI: 0.77, 1.00. 약제별 세부분석에서 dexamethasone(3편)에서 사망률이 대조군 대비 중재군에서 통계적으로 유의하게 낮았으나(RR 0.90, 95%CI: 0.83, 0.98), hydrocortisone(3편), methylprednisolone(6편), prednisolone(1편)의 경우 군간 유의한 차이가 없었다.

기계호흡이나 ECMO 치료 필요 건수(6편), 임상적 회복(3편), ICU 입원 건수(5편), 중대한 이상반응(4편), 임상적 회복에 걸린 시간(2편), 병원 재원 일수(6편) 등에서도 통계적으로 군간 차이는 유의하지 않았고, ventilator free day(2편)는 MD 2.44, 95% CI: 0.44, 4.44로 유의하게 중재군에서 길었다.

심각한 부작용 보고 건수, 보고 편수가 적어 합성된 표본수가 작으면서 통계적으로는 유의하지 않았다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC or placebo	Risk with Steroids			
<b>All-cause mortality (Total)</b> (Critical)	263 per 1,000	<b>234 per 1,000</b> (211 to 263)	<b>RR 0.89</b> (0.80 to 1.00)	8535 (13 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
(1) All-cause mortality - moderate	152 per 1,000	<b>158 per 1,000</b> (104 to 245)	<b>RR 1.04</b> (0.68 to 1.61)	207 (3 studies)	⊕⊕○○ Low <sup>b,c</sup>
(2) All-cause mortality - severe or critical ill	265 per 1,000	<b>234 per 1,000</b> (204 to 265)	<b>RR 0.88</b> (0.77 to 1.00)	8328 (10 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Need for IMV or ECMO (Critical)	82 per 1,000	<b>68 per 1,000</b> (57 to 82)	<b>RR 0.83</b> (0.69 to 1.00)	6102 (6 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>d</sup>
Clinical recovery (14 days) (Important)	702 per 1,000	<b>786 per 1,000</b> (561 to 1,000)	<b>RR 1.12</b> (0.80 to 1.57)	374 (3 studies)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>
ICU admission (Important)	111 per 1,000	<b>112 per 1,000</b> (76 to 167)	<b>RR 1.01</b> (0.68 to 1.50)	748 (5 studies)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>
Serious Adverse Events (Important)	60 per 1,000	<b>40 per 1,000</b> (21 to 77)	<b>RR 0.66</b> (0.34 to 1.27)	698 (4 studies)	⊕○○○ Very low <sup>c,e</sup>
Time to Clinical improvement (Important)	The mean time to Clinical improvement was <b>0</b>	<b>MD 1.26 lower</b> (7.72 lower to 5.21 higher)	-	148 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,c,d</sup>
Length of hospital stay (Important)	The mean length of hospital stay was <b>0</b>	<b>MD 0.16 higher</b> (1.23 lower to 1.55 higher)	-	1080 (6 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>c</sup>
ventilator-free day (Important)	The mean ventilator-free day was <b>0</b>	<b>MD 2.44 higher</b> (0.44 higher to 4.44 higher)	-	329 (2 studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,c,d</sup>

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

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

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC or placebo	Risk with Steroids			

**GRADE Working Group grades of evidence**

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

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

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

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

## Explanations

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

### ○ 권고 고려사항

#### 1. 근거수준(GRADE 적용)

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

#### 2. 이득과 위해

산소치료나 기계환기 치료를 받는 중증 코로나19 환자에서 스테로이드 치료는 사망률을 개선시키는 이득이 있다(2). 투여된 스테로이드 용량이 다르고 사망률 개선까지는 확인하지 못하였지만, methylprednisolone 체중당 1mg을 하루 한번 7일간 투약한 코로나19 폐렴 환자 연구에서도 스테로이드 조기 사용은 코로나19 증상을 지연시킬 가능성을 보고하기도 하였고(1), 중등~위중증 코로나19 급성호흡곤란증후군(ARDS) 환자에서 dexamethasone 투여(20mg/d 5일 투여 후 10mg/d 5일 투여)가 ventilator-free days를 유의하게 증가시키기도 하였다(5). 또한 연구에 참여한 수는 적지만, 중증 코로나19 환자에서 3일간의 methylprednisolone 250mg/d의 충격요법이 사망률을 포함한 임상 지표를 개선시키기도 하였다(6). 고혈당이 중재군에서 21% (12/57), 대조군에서 0% 보고된 연구도 있었지만(4), 대부분의 심각한 부작용은 보고 건

수가 적고 중재군, 대조군에서 차이가 작아 통계적으로 유의하지 않았다(1, 3, 5-9). 스테로이드 종류에 따라 결과는 차이가 있지만, 중등도 이상의 코로나19 환자 연구에서 보고된 사망률의 개선 경향을 볼 때, 스테로이드 사용이 잠재적인 위해보다 이득이 크다고 본다.

### 3. 가치와 선호도

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

### 4. 자원(비용 포함)

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

### 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO와 IDSA 임상진료지침에서는 중증환자(severe) 또는 심각한 환자(critical)에게 전신 스테로이드 사용을 추천하고 있으며 심각하지 않은 코로나19 환자(non-severe) 환자에 대해서는 스테로이드 사용을 제안하지 않고 있다. WHO에서는 dexamethasone이 없는 경우 hydrocortisone 150mg (50mg q8h) 또는 prednisone 40mg 또는 methylprednisolone 32mg (8mg q6h 또는 16mg q12h) 투여를 제시하고 있으며, IDSA에서는 dexamethasone 6mg과 동가인 methylprednisolone 32mg과 prednisone 40mg을 10일간 또는 퇴원할 때까지 제시하고 있다. 호주 임상진료지침에서는 산소 치료가 필요한 경우 dexamethasone 6mg IV 또는 PO를 추천하며, dexamethasone이 없는 경우 hydrocortisone IV 50mg q6h, prednisolone PO 50mg, methylprednisolone 투여 (용량 추천 없음) 10일까지 가능함을 언급하고 있다.

### 참고문헌

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