

○ 문장형 임상질문

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

○ PICO 요소

Population: 중등도 이상의 급성호흡부전이 있는 코로나19 환자

Intervention: 복와위

Comparators: 비복와위

Outcomes:

-핵심적 결과지표: 사망, 기관삽관, 이상반응

-중요한 결과지표: 중환자실 입실, 입원기간(병원 또는 중환자실 입원기간)

-중요하지 않은 결과지표: 임상적 호전, 퇴원

Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

○ 권고문

6-1. 기계환기를 시행하지 않는 산소요법 중인 코로나19 환자에서 각성하 복와위 실시를 고려할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

6-2. 기계환기를 시행하는 중등도 이상의 급성호흡곤란증후군 코로나19 환자에게 복와위 실시를 권고한다. (권고등급: E, 전문가 합의 권고)

○ 복와위 관련 기본 정보

복와위(prone position)는 급성호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 시행하였을 때 V/Q mismatch 및 호흡 역학(respiratory mechanics)을 변화시켜 산소화를 호전시키기 위해 시행된다(1). 비 코로나19 환자를 대상으로 시행한 연구의 메타 분석에서 중등증($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ of 101–200 mm Hg) 혹은 중증($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$ mm Hg)의 ARDS (2)에서 12시간 이상 복와위를 시행한 경우 사망률을 감소시키는 효과가 있었다(3).

코로나19 환자에서 복와위의 효과에 대한 평가가 필요하겠으며, 이전 대표적인 연구들은 주로 기계호흡 중인 환자를 대상으로 하였으나 코로나19 환자에서는 기계호흡이 아닌 산소 치료중인 환자를 대상으로도 각성하(awake) 복와위가 시도되고 있어 이에 대한 분석 역시 필요하겠다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 9일 최초 검색완료(총 1,426건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 1,477건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,116건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 103편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 3편의 RCT 연구(4-6)와 10편의 코호트연구(7-16)가 선택되었다.

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

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

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

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

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

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

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

Shelhamer 등(2021)의 연구는 기계호흡을 시행 중인 코로나19 환자를 대상으로 복와위를 시행한 중재군

62명과 그렇지 않은 대조군 199명을 비교하였다(11).

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

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

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

Tonelli 등(2021)은 기계호흡을 시행하지 않는 코로나19 환자를 대상으로 작성한 복와위를 실시한 중재군 38명과 그렇지 않은 대조군 76명을 비교하였다(15).

Loureiro-Amigo 등(2021)은 고유량 산소요법이나 비침습적 인공환기를 시행하지 않은 코로나19 환자를 대상으로 작성한 복와위를 시행한 중재군 60명과 그렇지 않은 대조군 103명을 대상으로 비교하였다(16).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

사망률은 RCT의 경우 중재군이 대조군에 비해 사망할 확률이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 1.89, 95%CI 0.67-5.36). 28일 또는 30일 사망을 보고한 코호트연구의 경우 중재군이 대조군에 비해 사망할 확률이 낮았고 통계적으로 유의하였다(RR 0.43, 95%CI 0.23-0.81).

기관삽관 실시의 경우 RCT 연구에서 중재군과 대조군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고(RR 1.00, 95%CI 0.56-1.77), 코호트 연구에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.85, 95%CI 0.55 - 1.29).

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

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

병원 입원기간은 RCT 연구에서 중재군이 대조군에 비해 짧았으나 통계적으로 유의하지 않았고(MD -2일, 95%CI -6.42 - 2.42일), 코호트 연구에서는 중재군이 대조군에 비해 길었으나 통계적으로 유의하지 않았다

(MD 4.27일, 95%CI -1.14 - 9.68일).

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

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non PP	Risk with PP				
■ Mortality (Critical)						
RCT	72 per 1,000	137 per 1,000 (49 to 388)	RR 1.89 (0.67 to 5.36)	135 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Cohort	275 per 1,000	118 per 1,000 (63 to 223)	RR 0.43 (0.23 to 0.81)	513 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{b,c}	
■ Intubation (Critical)						
RCT	246 per 1,000	246 per 1,000 (138 to 436)	RR 1.00 (0.56 to 1.77)	135 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Cohort	432 per 1,000	367 per 1,000 (238 to 558)	RR 0.85 (0.55 to 1.29)	544 (5 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,d,e}	
■ Adverse events (Critical)						
RCT	72 per 1,000	142 per 1,000 (8 to 1,000)	RR 1.97 (0.11 to 35.26)	237 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,f}	
Cohort	총 5편의 연구에서 중재군에서만 보고되었음. Sryma 등(2021)에서 요통 2건, 복부팽만감 2건, 혈액동학적 이상반응 0건, Ni 등(2020)에서 이상반응 0건, Shelhamer 등(2021)에서 기관내삽관 위치 변동 0건, 말초정맥관 발관 2건, Padrao 등(2020)에서 요통 3건, 말초정맥관 발관 2건, Tonelli 등(2021)에서 이상반응 0건이었음			638 (5 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,d,g}	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non PP	Risk with PP				

■ ICU admission (Important)

RCT	692 per 1,000	748 per 1,000 (568 to 997)	RR 1.08 (0.82 to 1.44)	75 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
Cohort	725 per 1,000	826 per 1,000 (696 to 971)	RR 1.14 (0.96 to 1.34)	166 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,h}	

■ Hospital Length of stay (Important)

RCT	The mean hospital LOS_RCT was 0	MD 2 lower (6.42 lower to 2.42 higher)	-	75 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	
Cohort	The mean hospital LOS_Cohort was 0	MD 4.27 higher (1.14 lower to 9.68 higher)	-	590 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{d,f}	

■ ICU Length of stay (Important)

RCT	The mean ICU LOS_RCT was 0	MD 2.05 lower (9.45 lower to 5.35 higher)	-	120 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{c,f}	
Cohort	The mean ICU LOS_Cohort was 0	MD 2.84 higher (5.63 lower to 11.31 higher)	-	333 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{c,d,f}	

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explanations

a. 두군의 사건발생수가 300건을 넘지 않음

b. 포함된 3편의 연구 모두 ROBANS의 '대상군선정' 영역에서 비풀림위험 '높음'으로 평가되었고, '대상군비교가능성' 영역에서는 2편, '교란변수' 영역에서는 1편에서 비풀림위험 '높음'으로 평가됨

- c. 결과변수의 대상자수가 400을 넘지 않음
- d. 포함된 연구 중 1편을 제외한 모든 연구에서 ROBANS의 1영역 이상에서 비뚤림위험 '높음'으로 평가됨
- e. 포함된 5편의 연구 간 효과 방향성이 반대임
- f. 효과 방향성이 반대이며, I² 값이 75%를 넘어섬
- g. 이상반응으로서 다양한 결과지표를 보고하였음
- h. 포함된 1편의 연구에서 ROBANS 영역의 '대상군선정' 영역에서 비뚤림 위험 '높음'으로 평가됨

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

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

2. 이득과 위해

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

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

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

3. 가치와 선호도

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

4. 자원(비용 포함)

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

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

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

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

참고문헌

1. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):1017-28.
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
3. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Oct;14(Supplement_4):S280-S288.
4. Rosen J, von Oelreich E, Fors D, Jonsson Fagerlund M, Taxbro K, Skorup P, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care*. 2021 Jun 14;25(1):209.
5. Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C, Marti C, Grosgurin O, Lolachi S, et al. Self-proning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. *ERJ Open Res*. 2021 Mar 8;7(1):00692-2020.
6. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md BKT, Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection-A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Intensive Care Med*. 2021 Aug;36(8):918-924.
7. Sryma PB, Mittal S, Mohan A, Madan K, Tiwari P, Bhatnagar S, et al. Effect of proning in patients with COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure receiving noninvasive oxygen therapy. *Lung India*. 2021 Mar;38(Supplement):S6-S10.
8. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, R et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020 Oct 6;24(1):597.
9. Ni Z, Wang K, Wang T, Ni Y, Huang W, Zhu P, et al. The efficacy of early prone or lateral positioning in severe COVID-19 patients: A single-center prospective cohort. *Precis Clin Med*. 2020 Sep 28;pbaa034.
10. Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, et al. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2021 Jul 1;49(7):1026-1037.
11. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due

to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* 2021 Feb;36(2):241-252.

12. Jouffroy R, Darmon M, Isnard F, Geri G, Beurton A, Fartoukh M, et al. Impact of prone position in non-intubated spontaneously breathing patients admitted to the ICU for severe acute respiratory failure due to COVID-19. *J Crit Care.* 2021 Aug;64:199-204.
13. Barker J, Pan D, Koeckerling D, Baldwin AJ, West R. Effect of serial awake prone positioning on oxygenation in patients admitted to intensive care with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021 Apr 30:postgradmedj-2020-139631.
14. Padrao EMH, Valente FS, Besen BAMP, Rahhal H, Mesquita PS, de Alencar JCG, et al. Awake Prone Positioning in COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure: Exploratory Findings in a Single-center Retrospective Cohort Study. *Acad Emerg Med.* 2020 Dec;27(12):1249-1259.
15. Tonelli R, Pisani L, Tabbi L, Comellini V, Prediletto I, Fantini R, et al. Early awake proning in critical and severe COVID-19 patients undergoing noninvasive respiratory support: A retrospective multicenter cohort study. *Pulmonology.* 2021 Mar 22:S2531-0437(21)00077-5.
16. Loureiro-Amigo J, Suarez-Carantona C, Oriol-Bermudez I, Sanchez-Diaz C, Coloma-Conde A, Manzano-Espinosa L, et al. Prone Position in COVID-19 Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Conventional Oxygen Therapy: A Retrospective Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021 Jun 6.
17. McCormick J, Blackwood B. Nursing the ARDS patient in the prone position: the experience of qualified ICU nurses. *Intensive Crit Care Nurs.* 2001 Dec;17(6):331-40.
18. Oliveira VM, Piekala DM, Deponti GN, Batista DCR, Minossi SD, Chisté M, et al. Safe prone checklist: construction and implementation of a tool for performing the prone maneuver. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017 Apr-Jun;29(2):131-141.
19. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.