

## Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)

### ○ 문장형 임상질문

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

### ○ PICO 요소

<b>Population:</b> 코로나19 확진자
<b>Intervention:</b> Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)
<b>Comparators:</b> Standard of Care (SOC), 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

코로나19 환자에게 anakinra(인터루킨-1 억제제) 투여는 임상 시험을 제외하고는 권고하지 않는다. (근거수준: 중등도, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.09	2022년 8월까지 수집된 문헌들의 검색 결과, anakinra 투여군과 대조군간 임상 성적에 통계적으로 유의한 차이가 없었던 점, 2021년 10월 이후로 미국 국립보건원에서 Anakinra 투여에 대한 권고 보류를 유지하고 있으며, 호주 가이드라인에서 임상 시험하에서만 Anakinra 투여를 권고하고 있는 점을 반영하여 권고문을 변경함.

2021.12.	기존 권고문의 중재는 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제였으나, 'anakinra(인터루킨-1 억제제)'로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'I, 권고 보류'를 유지함
----------	---

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

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

○ **근거 요약 (Evidence summary)**

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 1,069건) 이후 매월 검색업데이트를 시행하여 총 88건이 추가로 검색되었다. 이번 권고문에는 2022년 8월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 935건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 59편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 5편의 RCT 연구가 선택되었다.

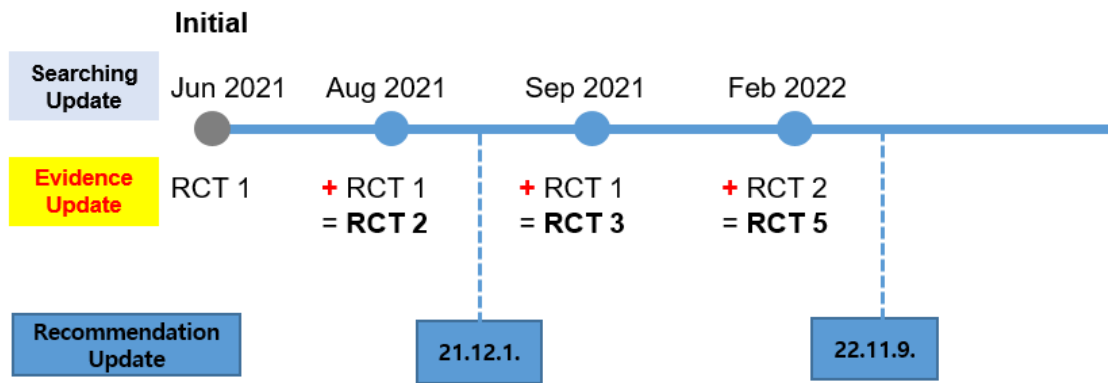


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

CORIMUNO-19 Collaborative group(2021)의 연구는 경증 및 중등도 폐렴을 동반한 코로나19 입원 환자를 대상으로 표준치료와 더불어 anakinra를 투여하는 중재군과 표준치료 대조군을 비교한 연구로 중재군 59명과 대조군 57명을 대상으로 포함하고 있다(7). Kyriazopoulou 등(2021)의 연구는 중증 코로나19 입원 환자를 대상으로 anakinra를 투여하는 중재군을 위약을 투여하는 대조군과 비교한 연구로 중재군 405명과 대조군 189명을 대상으로 포함하고 있다(8). Declercq 등(2021)의 연구는 산소포화도와 혈정검사 상 중증 코로나19 입원환자를 대상으로 표준치료와 더불어 anakinra를 투여하는 중재군과 표준치료 대조군을 비교한 연구로 중재군 112명과 대조군 230명을 대상으로 포함하고 있다(9). Kharazmi 등(2022)의 연구는 ICU에 입원한 중증 코로나19 환자를 대상으로 표준치료와 더불어 anakinra를 투여하는 중재군과 표준치료 대조군을 비교한 연구로 중재군 15명과 대조군 15명을 대상으로 포함하고 있다(10). Audemard-Verger 등(2022)의 연구는 폐렴을 동반하고 산소치료가 필요한 중증 코로나19 입원환자를 대상으로 표준치료와 더불어 anakinra를 투여하는 중재군과 표준치료 대조군을 비교한 연구로 중재군 37명과 대조군 34명을 대상으로 포함하고 있다(11).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

코로나19 환자 대상 anakinra 치료의 근거 문헌은 2편이었다. 사망 발생 환자수(2편), 기계적 환기가 필요한 환자수(2편), 28일째 퇴원 환자수(2편), 중대한 이상반응 발생 환자수(2편), 퇴원기간(1편)는 anakinra 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.67, 95%CI: 0.34, 1.33; 기계적 환기, RR

0.73, 95%CI: 0.43, 1.22; 퇴원, RR 1.05, 95%CI: 0.99, 1.11; 이상반응, RR 0.92, 95%CI: 0.58, 1.49; 퇴원기간 Mean difference -1.00, 95%CI: -2.43, 0.43).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with usual care	Risk with anakinra			
All-cause mortality (Critical)	125 per 1,000	<b>116 per 1,000</b> (72 to 187)	<b>RR 0.93</b> (0.58 to 1.50)	1147 (5 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a, b</sup>
Mechanical ventilation (Critical)	141 per 1,000	<b>85 per 1,000</b> (51 to 141)	<b>RR 0.60</b> (0.36 to 1.00)	805 (4 studies)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a, b</sup>
Clinical improvement (Important)	735 per 1,000	<b>735 per 1,000</b> (639 to 838)	<b>RR 1.00</b> (0.87 to 1.14)	342 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>
ICU admission (Important)	382 per 1,000	<b>218 per 1,000</b> (103 to 455)	<b>RR 0.57</b> (0.27 to 1.19)	71 (1 study)	⊕⊕○○○ Low <sup>a, b</sup>
Discharged from hospital at day 28 (Important)	787 per 1,000	<b>826 per 1,000</b> (771 to 889)	<b>RR 1.05</b> (0.98 to 1.13)	805 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ High
Discharged from ICU at day 28 (Important)	750 per 1,000	<b>998 per 1,000</b> (750 to 1,000)	<b>RR 1.33</b> (1.00 to 1.78)	42 (1 study)	⊕⊕○○○ Low <sup>a, b</sup>
Serious adverse events (Important)	273 per 1,000	<b>254 per 1,000</b> (191 to 339)	<b>RR 0.93</b> (0.70 to 1.24)	809 (4 studies)	⊕⊕○○○ Moderate <sup>a, b</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	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with usual care	Risk with anakinra			

**GRADE Working Group grades of evidence**

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

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

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

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

## Explanations

- a. event 수나 표본수가 적음
- b. 신뢰구간이 null effect 구간(0.75-1.25)과 겹치거나 넓은 신뢰구간

### ○ 권고 고려사항

#### 1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19환자에서 anakinra 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '중등도'이므로, 종합 근거수준은 '중등도'로 판정하였다.

#### 2. 이득과 위해

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

#### 3. 가치와 선호도

코로나 19 환자 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다. 코로나19 환자에 서 급격한 악화 시 싸이토카인 폭풍에 대한 치료제로서 다양한 면역 조절제가 치료 약제로 시도되고 있는 상황이며, 다른 기전의 IL-6 수용체 억제제, JAK 억제제 등의 치료 성적에 대한 보고가 anakinra보다 많은 상

황으로 이에 대한 약제들보다는 선호도가 낮을 것으로 예상된다.

#### 4. 자원(비용 포함)

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

#### 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국 국립보건원 가이드라인에서는 anakinra의 투여를 찬성 혹은 반대하는 권고하는 것에 대한 증거가 불충분하다고 언급하고 있으며(2), 호주 가이드라인에서는 임상 시험 수행 하에서만 anakinra를 투여하는 것을 언급하고 있다(12).

#### 참고문헌

1. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, et al. Immunomodulation in COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(6):544-6.
2. Panel C-TG. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.
3. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2020;72(12):1990-7.
4. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(1):213-5.
5. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(10):1381-2.
6. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell host & microbe*. 2020;28(1):117-23.e1.
7. group TC-C. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet*

Respiratory medicine. 2021;9(3):295-304.

8. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Millionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature medicine*. 2021;27(10):1752-60.

9. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(12):1427-38.

10. Kharazmi AB, Moradi O, Haghghi M, Kouчек M, Manafi-Rasi A, Raoufi M, et al. A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. *Immunity, inflammation and disease*. 2022;10(2):201-8.

11. Audemard-Verger A, Le Gouge A, Pestre V, Courjon J, Langlois V, Vareil MO, et al. Efficacy and safety of anakinra in adults presenting deteriorating respiratory symptoms from COVID-19: A randomized controlled trial. *PloS one*. 2022;17(8):e0269065.

12. Taskforce ANC-CE. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19.