CQ8 인터페론 (Interferon)

○ 문장형 임상질문

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

○ PICO 요소

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

○ 권고문

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

[권고문 개정 관련 정보] 기존 권고문은 근거불충분으로 임상 시험 범위 내에서 사용으로 권고하였으나(근거수준: 낮음, 권고등급: B), 개정하면서 확인된 근거에 따라 권고문을 개정함

○ 인터페론(interferon) 관련 기본 정보

interferon은 항바이러스 특성을 보이는 면역 조절 물질로 과거 SARS-CoV-1 및 MERS-CoV 환자에서 치료제로 사용되었으며 바이러스 감염, 암, 다발성 경화증과 같은 다양한 질환에서 치료제로 사용되고 있다. interferon은 세포 실험에서 SARS-CoV-2 증식을 억제하는 것으로 확인되었다. 또한 중증 코로나-19 환자에서는 type I interferon 분비가 감소된 것으로 알려져 있으며 interferon 분비를 중화시키는 자가 항체는 중

증 코로나-19 진행과 관련된 위험 요인으로 보고되었다. 현재 사용되고 있는 interferon은 type I interferon으로 C형과 B형 만성 간염 치료제로 사용되는 interferon-α2a와 interferon-α2b 및 다발성 경화증의 치료제로 사용되는 interferon-β가 있다. interferon-λ는 최근에 알려진 type III interferon 으로 interferon-α나 interferon-β와 유사한 항바이러스 특성을 보이지만 결합하는 수용체가 달라 약물 이상반응이 적은 것으로 알려져 있으며 아직까지는 임상시험에서만 사용되고 있다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

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

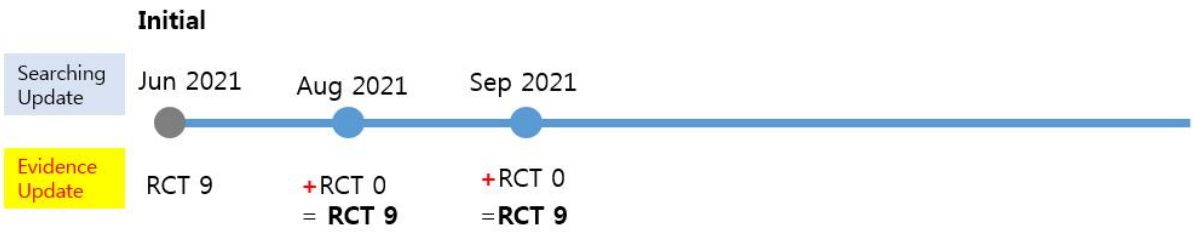

그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

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

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

Arder 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중등도 환자(산소 치료가 필요하지 않은 입원환자)를 대상으로 대조군(LPV/r + SOC)과 함께 interferon β-1a를 주 3회 투여하는 것을 대조군(LPV/r + SOC)과 비교한

연구로 중재군 145명과 대조군 145명을 대상자로 포함하고 있다(2).

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

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

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

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

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

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

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

종합된 근거 합성은 경증에서 중등도 환자, 중증에서 심각한 환자의 결과를 구분하여 제시하였다.

경증에서 중등도 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 5편이었다. 사망 발생 환자수(5편), 기계적 환기가 필요한 환자수(1편), 중대한 이상반응 발생 환자수(5편), 입원기간(1편)은 interferon 투여군과 대조군 간 통계

적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 1.77, 95%CI: 0.39, 1.51; 기계적 환기, RR 2.07, 95%CI: 0.53, 8.01; 이상반응, RR 1.01, 95%CI: 0.82, 1.24; 입원기간, Mean difference -1.00, 95%CI: -4.36, 2.36).

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

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

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

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

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

a. unclear risk of bias in blinding

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

c. 적은 이벤트수 혹은 적은 표본수

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

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

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

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

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

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

a. unclear risk of bias in blinding

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

경피용 interferon β-1a의 경우(4편), 중등도 혹은 중증 코로나19 환자 치료에서 사망, 기계적 환기가 필요한 입원, 중대한 이상반응, 입원기간 및 임상 호전에 걸리는 시간의 결과에서 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.99, 95%CI: 0.75, 1.31; 기계적 환기, RR 1.02, 95%CI: 0.86, 1.20; 이상반응, RR 1.01, 95%CI: 0.78, 1.30; 입원기간, Mean difference -0.18, 95%CI: -1.12, 0.75; 임상적 호전 시간, Mean difference -0.37, 95%CI: -3.70, 2.96). Interferon β-1b의 경우(2편), 중증 코로나19 환자 치료에서

사망, 기계적 환기가 필요한 입원 및 중대한 이상반응 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(사망, RR 0.57, 95%CI: 0.28, 1.18; 기계적 환기, RR 1.00, 95%CI: 0.43, 2.33; 이상반응, 0.55, 95%CI: 0.26, 1.20), 입원기간과 임상 호전에 걸리는 시간은 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다(입원기간, Mean difference -1.38, 95%CI: -2.64, -0.12; 임상적 호전 시간, Mean difference -2.00, 95%CI: -3.31, -0.69). Peg-interferon α-2b의 경우(1편), 중등도 코로나19 환자 치료에서 사망 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(각 군에서 사망 0건), 15일째 임상적 호전 환자수는 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 개선되었다(RR 1.39, 95%CI: 1.01, 1.92). 흡입용 interferon β-1a의 경우(1편), 입원한 코로나19 환자 치료에서 사망, 28일째 회복 및 중대한 이상반응 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.15, 95%CI: 0.01, 2.80; 회복, RR 1.72, 95%CI: 1.09, 2.70; 이상반응, RR 0.52, 95%CI: 0.23, 1.18). Peg-interferon λ의 경우(2편), 경증에서 중등도 코로나19 환자 치료에서 사망, 입원, 중대한 이상반응, 및 응급실 방문 결과에서는 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각 군에서 사망 0건; 입원, RR 1.00, 95%CI: 0.21, 4.82; 이상반응, RR 1.00, 95%CI: 0.21, 4.82; 응급실 방문 RR 0.77, 95%CI: 0.12, 4.85).

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE **적용**)

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

2. 이득과 위해

interferon의 효과에 대해 보고한 소규모의 개별 RCT와 메타분석에서 사망, 기계 환기가 필요한 중증 경과로의 진행, 입원 기간과 같은 주요 임상 지표를 의미있게 단축시킨 결과는 없었다. 대규모의 RCT 연구인 solidarity trial에서도 interferon은 사망, 기계 환기 여부, 입원 기간에 대한 효과를 보여주지 못하였다. 따라서 지금까지의 근거를 바탕으로 코로나19 환자에게 interferon이 사망이나 중증 경과의 빈도를 줄이거나 입원 기간을 단축시킬 가능성은 낮다. 약물의 부작용은 만성간염 환자에서 사용되었던 interferon α에서 주

로 알려져 있으며 발열, 근육통, 피로감, 혈구감소증 및 우울감과 같은 신경정신병 문제이다. interferon β는 interferon α보다 부작용은 적은 것으로 알려져 있으며 코로나-19 환자의 RCT 연구에서 interferon β는 표준 치료와 비교시 부작용 빈도의 차이는 없었다.

3. 가치와 선호도

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

4. 자원(비용 포함)

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

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

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

6. 기타 고려사항

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

.

참고문헌

1. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β-1a in Treatment of Severe

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