

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2) 특이적 정맥용 면역글로불린의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

<p>Population: 코로나19 확진자</p> <p>Intervention: SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin)</p> <p>Comparators: Standard of Care (SOC), placebo</p> <p>Outcomes:</p> <p>(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),</p> <p>(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응</p> <p>Study design: RCT</p>
--

○ 권고문

SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 specific intravenous immunoglobulin)은 투여의 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 권고를 보류한다 (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

[권고문 개정 관련 정보]	
2022.11.	권고수준의 변동은 없으나 RCT 문헌 1편이 추가되어 근거 요약 결과를 수정함
2021.12.	SARS-CoV-2 특이적/비특이적 정맥용 면역글로불린을 구분하여 각각 권고문을 개정함

○ SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로블린(specific intravenous immunoglobulin) 관련 기본 정보

항체는 비자기(non-self) 항원에 대한 특이적 면역반응에 의해 생성되는 단백질로서, 감마글로블린에 속하기 때문에 면역글로블린이라고도 불린다. 많은 미생물에 대한 감염에 있어 항체가 생성되면 원인 미생물을 효과적으로 제거할 수 있고, 경우에 따라서는 재감염을 예방하기도 한다. 코로나19 환자에 있어서도 SARS-CoV-2에 대한 중화 항체(neutralizing antibody)가 질병 초기부터 생성된다는 사실이 알려져 있다 (1). 감염 환자에게 중화 항체를 투여하면 환자의 면역체계가 스스로 특이적 면역반응을 충분히 일으킬 때까지 질병의 악화를 막을 것이라는 이론적 근거가 있으므로, 다양한 신종 감염병 환자에게 중화 항체 투여가 시도되어 왔다 (2). 신종 감염병에 감염된 뒤 회복한 환자의 혈액에서 채취한 회복기 혈청(convalescent plasma)은 중화 항체를 가장 쉽게 획득할 수 있는 방법이지만, 이렇게 얻어진 혈청 중 신종 감염병에 대한 중화 항체는 일부이며 그 역가가 사람마다 다양하다는 단점이 있다 (3). 많은 수의 사람이나 동물에게서 얻은 회복기 혈청에서 원인 미생물에 특이적인 중화 항체를 분리하여 고농도로 농축한 것을 고면역 글로블린(hyperimmune globulin)이라고 한다. 고면역 글로블린은 일정한 역가의 중화 항체를 상대적으로 적은 양의 수액을 통해 투여할 수 있다는 장점이 있다. 본 임상질문에서는 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로블린 가운데 실험실에서 만들어진 단클론 항체(monoclonal antibody)를 제외한 고면역 글로블린이 코로나19 환자의 임상 경과를 향상시키는 데에 도움이 되는지 검토하였다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2020년 11월 9일 최초 검색(총 580건) 이후 매일 검색업데이트를 시행하였으며 총 4,067건의 문헌이 추가 검색되었다. 본 권고문은 2022년 8월까지 검색한 결과가 반영되었으며, 문헌선별과정에서 중복을 제외한 4,643건의 문헌에 대해 제목과 초록을 검토하여 334편의 선정대상 문헌을 선별(screening)하였고, 선정대상 문헌에 사전에 결정한 선택배제 기준을 적용하여 최종적으로 2편의 RCT 연구가 선택되었다.

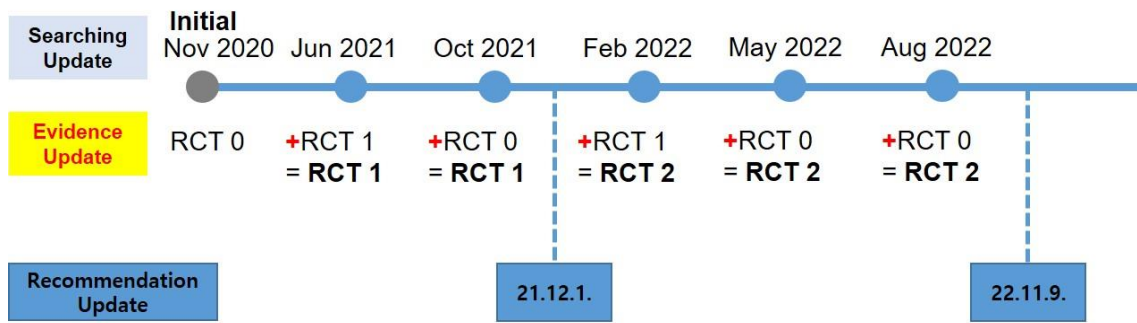


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

Ali 등(2021)의 연구는 파키스탄에서 시행된 1/2상 RCT로서, 중증 및 위중한 성인 코로나19 환자를 대상으로 고면역 글로불린(Arm I, 0.15 g/kg; Arm II, 0.2 g/kg; Arm III, 0.25 g/kg; Arm IV, 0.3 g/kg)과 대조군(미투여)을 비교한 연구로 각 군별 10명씩을 대상으로 포함하였다(4).

추가 문헌 검색을 통해 선택된 Polizzotto 등(2022)의 연구는 11개 국가(아르헨티나, 덴마크, 독일, 그리스, 인도네시아, 이스라엘, 일본, 나이지리아, 스페인, 영국, 미국) 63개 병원에서 수행된 다국가 다기관 RCT로 최대 12일간 COVID-19 증상을 호소한 입원 환자 총 593명을 대상으로 고면역 글로불린과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 301명, 대조군 292명을 대상으로 포함하였다(5).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

핵심적(Critical) 결과지표인 28일 사망률과 7일째 침습적 기계환기 필요는 중재군 대비 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망 RR 0.59, 95%CI 0.31-1.14; 기계환기 RR 0.69, 95%CI 0.31-1.55). 중요한(Important) 결과지표인 중대한 이상반응과 28일 퇴원율, 입원 후 퇴원까지 걸린 기간(일)은 중재군 대비 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타나(중대한 이상반응 RR 0.77, 95%CI 0.41-1.46; 퇴원 RR 1.04, 95%CI 0.97-1.11; 입퇴원기간 Mean difference 0.75; 95%CI -4.54-3.04) 모든 결과지표에서 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다.

■ 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 no treatment	Risk with Specific IVIG			
28-day mortality (Critical)	95 per 1,000	56 per 1,000 (30 to 109)	RR 0.59 (0.31 to 1.14)	629 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^a
Hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation at 7d (Critical)	45 per 1,000	31 per 1,000 (14 to 70)	RR 0.69 (0.31 to 1.55)	622 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^a
Serious adverse events (Important)	68 per 1,000	52 per 1,000 (28 to 99)	RR 0.77 (0.41 to 1.46)	629 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^a
Discharged patient at 28d (Important)	856 per 1,000	890 per 1,000 (830 to 950)	RR 1.04 (0.97 to 1.11)	579 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
From enrollment to hospital discharge (days) (Important)	The mean From enrollment to hospital discharge (days) was 0	MD 0.75 lower (-4.54 lower to 3.04 higher)	-	50 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^a

*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. 적은 표본수 혹은 넓은 신뢰구간

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

근거수준은 핵심적 결과지표에 대한 근거문헌 2편에서 연구대상자수가 OIS(Optimal Information Size)보다 작고, 신뢰구간이 1을 지나 비정밀성 항목에서 2단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 낮음으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

코로나19 환자에게 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로블린의 효과를 확인하기 위해 시행된 무작위배정 임상 시험은 1건 확인되었는데, 이 연구에서는 면역글로블린 투여군에서 사망률이 유의하게 낮았으나 기계 환기가 필요한 환자의 비율이나 입원 기간에는 유의한 차이가 없었다. 다만 이 연구는 총 50명(대조군 10명)을 대상으로 한 작은 연구였고, 대조군의 28일 사망률(60%)이 유사한 환자군을 대상으로 한 다른 연구들에 비해 현저하게 높아서 그 결과를 일반화하기 어렵다고 판단된다. 이 연구에서 시험군과 대조군 모두 중증 이상반응이 발생하지 않았으나, 시험군은 40명으로 피험자 수가 적고 각 용량군별 피험자는 10명뿐이어서 위해를 평가하기에 충분하지 않다.

3. 가치와 선호도

코로나19 유행 초기와는 달리 현재는 다양한 치료법이 중증 및 위중한 환자의 예후를 향상시키는 것으로 입증되었다. 뿐만 아니라, 고면역 글로블린과 유사한 기전을 갖는 SARS-CoV-2 단클론 항체가 개발되어 임상 시험을 통해 효과와 안전성이 입증된 상태이다. 따라서, 아직 근거가 부족한 SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로블린의 선호도는 낮을 것으로 예상된다.

4. 자원(비용 포함)

SARS-CoV-2 특이적 정맥용 면역글로블린을 생산하기 위해서는 많은 수의 회복기 환자로부터 혈청을 채혈하여 기증받아야 하고, 혈청에서 특이 중화 항체를 분리 및 농축하여야 한다. 따라서 기증 의사 확인, 기증자 선별, 채혈, 항체 분리 및 농축 등의 다양한 과정이 필요하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

미국 국립보건원(NIH) 지침(July 17, 2020)에서는 SARS-CoV-2 특이적 면역글로불린에 대해 근거가 불충분하다고 언급하고 있다. 세계보건기구(WHO; Sep 24, 2021), 미국감염학회(IDSA; Version 5.4.1, Oct/18/2021), 미국중환자학회 및 유럽중환자학회(SCCM and ESICM; Jan/29/2021) 등의 지침에는 이 치료법에 대한 언급이 없다.

참고문헌

1. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2688-94.
2. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020.
3. Cagdas D. Convalescent plasma and hyperimmune globulin therapy in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(4):309-16.
4. Ali S, Uddin SM, Shalim E, Sayeed MA, Anjum F, Saleem F, et al. Hyperimmune anti-COVID-19 IVIG (C-IVIG) treatment in severe and critical COVID-19 patients: A phase I/II randomized control trial. *EClinicalMedicine.* 2021:100926.
5. Polizzotto MN, Nordwall J, Babiker AG, Phillips A, Vock DM, Eriobu N, et al. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. *The Lancet.* 2022;399(10324):530-40.