

## ○ 문장형 임상질문

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

## ○ PICO 요소

**Population:** 코로나19 확진자

**Intervention:** Interleukin-1 inhibitors (인터루킨-1 억제제)

**Comparators:** Standard of Care (SOC), Placebo

**Outcomes**

(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

**Study design:** RCT

## ○ 권고문

7. 코로나19 환자에게 anakinra(인터루킨-1 억제제)투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

## [권고문 개정 관련 정보]

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. 또한, 키메릭 항원 수용체 T 세포(chimeric

antigen receptor T cell, CAR T-cell)에 의한 심한 싸이토카인 분비 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 대식세포활성화 증후군(macrophage activation syndrome, MAS)/이차성 혈구탐식성림프조직구증식 증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)의 치료에 시도된 바 있다(2). 코로나19 환자에서 과도한 싸이토카인 분비에 의한 심한 염증반응이 있는 중한 경과를 보이는 경우에 anakinra의 사용이 싸이토카인 폭풍을 가라앉히고 회복에 도움을 준 보고가 있었다(3-6).

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 1,069건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 30건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 929건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 53편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 2편의 RCT 연구가 선택되었다.

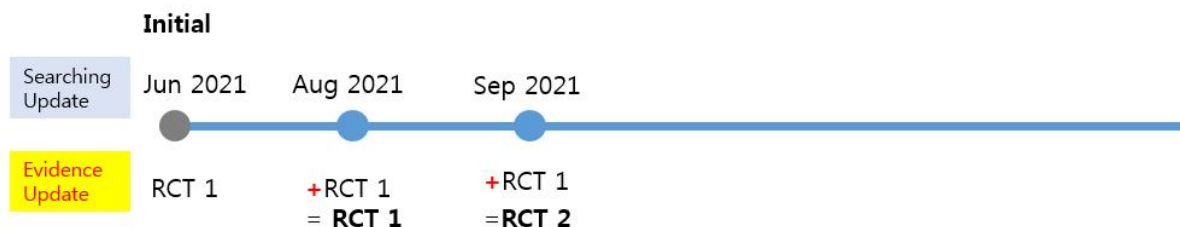


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

CORIMUNO-19 Collaborative group (2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 환자를 대상으로 anakinra를 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 59명과 대조군 57명을 대상으로 포함하고 있다(7).

Kyriazopoulou 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 환자를 대상으로 anakinra를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 189명과 대조군 405명을 대상으로 포함하고 있다(8).

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).

프랑스에서 2020년 4월 8일부터 26일까지 인공호흡기 치료를 받지 않으나 마스크 혹은 비강 캐눌러최소 3L/min 의 산소가 필요하며, WHO-임상 척도 점수 5점과 혈청 CRP 수치가 25mg/L 이상이나 중환자실 입실이 필요하지 않은 경중등도 코로나 19 환자 116명을(59명의 anakinra 투약군, 57명의 표준 치료군) 대상으로 한 CORIMUNO-ANA-1 연구 결과는 다음과 같다. 4일차 WHO-임상 척도 점수가 5점 이상인 경우 anakinra 투약군에서 36%(21/59), 표준 치료군에서 38%(21/55)였다(median posterior absolute risk difference [ARD] -2.5%, 90% credible interval [CrI] -17.1 to 12.0). 14일째 anakinra 투약군의 47%(28/59), 표준 치료군의 51%(28/57) 에서 인공호흡기 치료가 필요하거나 사망하였으며, 90일째 anakinra 투약군의 27%(16/59), 표준 치료군의 27%(15/57)에서 사망하였다. 중대한 이상 반응은 anakinra 투약군에서 46%(27/59), 표준 치료군에서 38%(21/57) 로 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

2020년 12월 23일부터 2021년 3월 31일까지 유럽의 37개 의료기관에서 혈청 soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)의 수치가 6 ng/ml 이상인 호흡 부전으로 진행될 위험이 있는 594명(anakinra 투약군 : 405명, 표준치료군 : 189명)을 대상으로 시행한 SAVE-MORE 연구에서 85.9%(510/594)에서 dexamethasone 을 함께 투여받은 것으로 확인되었다. 28일째 WHO-임상 척도 점수로 평가한 임상 상태가 악화될 수 있는 adjusted proportional odds 비는 표준치료군과 비교하여 anakinra 투약군에서 0.36 이었다 (95% CI. 0.26-0.5). 연구 시작 시점부터 28일째 WHO-임상 척도 점수의 중간값은 anakinra 투약군에서 3점, 표준치료군에서 4점이었으며(odds 비=0.4,  $P<0.0001$ ), 7일째 SOFA score 감소의 중간값은 anakinra 투약군에서 1점, 표준치료군에서 0점이었다 (odds 비= 0.63,  $P=0.004$ ). 28일 사망률도 anakinra 투약군에서 감소하였으며 (위험 비율, hazard ratio= 0.45,  $P=0.045$ ), 입원 기간도 단축되었다.

■ 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	Risk with anakinra			
Mortality at day 28 (Critical)	107 per 1,000	<b>71 per 1,000</b> (36 to 142)	<b>RR 0.67</b> (0.34 to 1.33)	708 (2 RCTs)	⊕○○○ low <sup>a,b</sup>
Mechanical ventilation (Critical)	123 per 1,000	<b>90 per 1,000</b> (53 to 150)	<b>RR 0.73</b> (0.43 to 1.22)	708 (2 RCTs)	⊕○○○ low <sup>a,b</sup>
Discharged from hospital at day 28 (Important)	832 per 1,000	<b>874 per 1,000</b> (824 to 923)	<b>RR 1.05</b> (0.99 to 1.11)	708 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>
Serious adverse events (Important)	254 per 1,000	<b>234 per 1,000</b> (147 to 379)	<b>RR 0.92</b> (0.58 to 1.49)	708 (2 studies)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>
Time to hospital discharge, days (Important)	The mean time to hospital discharge, days was 0	<b>MD 1 lower</b> (2.43 lower to 0.43 higher)	-	594 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>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

**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. high or unclear risk of bias in blinding

b. 적은 표본수, 넓은 신뢰구간 및 null effect 구간 포함

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나19환자에서 anakinra 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비플림 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이므로, 종합 근거수준은 '낮음'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 환자에서 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 상황으로 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(9).

## 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. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>. Accessed [2021 December 08].
3. Navarro-Millán IA-O, Sattui SA-O, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CA-O, Crow MA-O. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. (2326-5205 (Electronic)).
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. (1097-6825 (Electronic)).
5. Aouba AA-O, Baldoli 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. (1468-2060 (Electronic)).
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. (1934-6069 (Electronic)).
7. 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. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
8. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis 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;03:03.
9. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Available at <https://appmagicapporg/#/guideline/5790>. Accessed [2021 November 26].