

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 투여가 예방용량 투여에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 일반 병실 혹은 중환자실에 입원한 환자

Intervention: 치료용량의 항응고제

Comparators: 예방용량의 항응고제

Outcomes:

- 핵심적 결과지표: 사망, 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈)
- 중요한 결과지표: 중환자실 치료 진행, 기계환기 실시(또는 유지기간)

Study design: 무작위배정비교임상시험*

(*2022년 5월 검색 업데이트에서 선택된 무작위배정비교임상시험의 근거가 증가하여 연구설계를 무작위배정비교임상시험으로 제한함)

○ 권고문

코로나19 감염에 의해 중환자실 치료가 필요한 중증 환자의 경우 예방용량의 헤파린(미분획 또는 저분자량) 투여를 권고하며, 중환자실 치료가 필요하지 않은 환자의 경우 항응고 치료의 금기사항이 없다면 치료용량의 헤파린(미분획 또는 저분자량) 투여를 권고한다.

(근거수준: 낮음, 권고등급: B)

(임상적 고려사항) 항응고제 용량의 최종 선택은 개별 환자의 혈전 생성과 출혈 위험성을 고려하여 결정한다.

[권고문 개정 관련 정보]

22.12.31.	• 중환자실 치료가 필요한 코로나19 환자 대상 권고문: 근거수준 하향 외에 변동사항
-----------	---

	<p>없음</p> <ul style="list-style-type: none"> 중환자실 치료가 필요하지 않은 코로나19 환자 대상 권고문: 21년 권고문에서는 예방용량 항응고제를 권고(권고등급 B)하였으나, 22년 권고문에서는 최신 업데이트된 무작위배정비교임상시험 근거 및 국외 가이드라인을 바탕으로 치료용량의 헤파린을 권고함(권고등급 B)
21.12.31.	권고문 제정

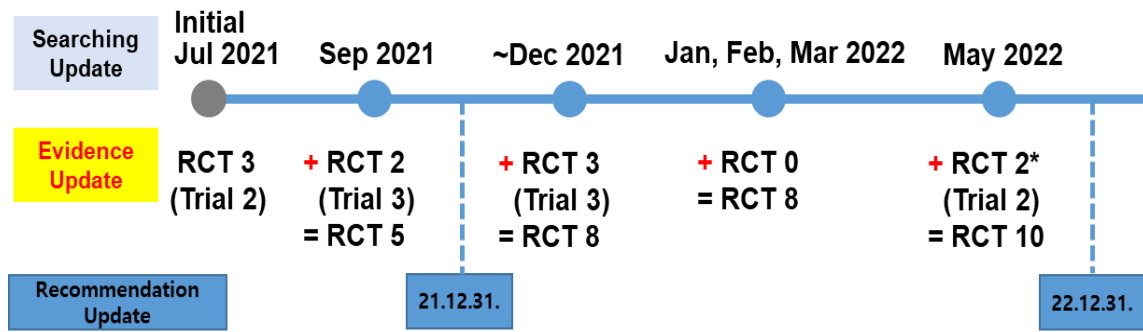
○ 항응고제 관련 기본 정보

코로나19 대유행 초기에서부터 코로나19 환자에서 혈액의 과응고 상태로 생성되는 다양한 합병증이 확인되었고, 혈전 생성을 예방하거나 치료하기 위한 적절한 평가 및 치료 개입에 대한 질문이 제기되었다(1, 2). 코로나19 감염에 의한 과응고 상태는 전신 염증 반응의 정도와 밀접한 관련이 있고, 특히 바이러스에 의한 혈관 내피 손상과의 연관성이 제기되지만 병태 생리에 대해서는 아직 완전히 밝혀져 있지 않다(3).

광범위한 심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥 혈전색전증은 대유행 초기에 코로나19 급성 질환 환자에서 매우 흔했으며, 집중치료를 받는 환자의 경우 예방적 항응고 치료를 시행하였음에도 불구하고 최대 1/3의 빈도까지도 보고되었다(4, 5). 따라서 코로나19 환자의 정맥 혈전색전증을 예방하기 위해 표준 용량보다 더 높은 용량의 항응고제 투여의 효용성과 안정성에 대한 연구가 필요했다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 13일 최초 검색완료(총 11,079건) 이후 2022년 5월까지 시행한 검색 업데이트를 통해 751건이 추가검색되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 10,406건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 363편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 10편의 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trial, RCT)이 선택되었다.



[그림 1] 근거 확인 업데이트 현황

*1개 RCT(Lemos 등, 2020)가 2021년 7월에 검색되었으나 선택배제 과정에서 배제된 것이 확인되어 2022년 10월 개정에 포함시킴

ATTACC 등(2021)(6) 및 대부분의 항응고제 연구에서 정의한 중증도는 미국국립보건원이나 세계보건기구의 중증도와는 달리, 입원 환자 중에서 중환자실 입원이 필요하지 않은 경우를 중등도로 분류했고, 중환자실 입원이 필요한 경우를 중증으로 분류하였다. 이러한 분류의 근거는 코로나19 환자에서 장기 부전과 항응고제 효과를 검증하기 위함으로 보인다.

ATTACC 등(2021)과 REMAP-CAP 등(2021)은 동일한 3개의 임상시험을 기반으로 실시된 연구다(6, 7). ATTACC 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원했으나 중환자 치료를 요하지 않는 중등도 환자를 대상으로 LMWH 또는 UFH을 치료용량으로 투여한 중재군 1,181명과 표준예방용량으로 투여한 대조군 1,050명을 비교하였다(6).

REMAP-CAP 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원하여 중환자 치료가 필요한 중증 환자를 대상으로 LMWH 또는 UFH을 치료용량으로 투여한 중재군 534명과 표준예방용량으로 투여한 대조군 564을 비교하였다(7).

INSPIRATION 등(2021) (8)과 Bikdel 등(2021) (9)의 연구는 코로나19로 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 enoxaparin 또는 UFH을 중간용량으로 투여한 중재군 276명과 표준예방용량으로 투여한 대조군 286명을 비교하였다.

Perepu 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실 입실 또는 DIC 3 이상인 환자를 대상으로 enoxaparin을 중간용량으로 투여한 중재군 87명과 표준예방용량으로 투여한 대조군 86명을 비교하였다(10).

Marcos 등(2021)의 연구는 중증도의 코로나19 환자를 대상으로 bemiparin을 치료용량으로 투여한 중재군 32명과 표준예방용량으로 투여한 대조군 33명을 비교하였다(11).

Spyropoulos 등(2021)의 연구는 중환자실 또는 병동에 입원한 환자를 대상으로 enoxaparin을 치료용량으로 투여한 중재군 129명과 UFH, enoxaparin 또는 Dalteparin을 표준예방용량으로 투여한 대조군 124명을 비교하였다(12).

Morici 등(2022)의 연구는 병동에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 enoxaparin을 고용량으로 투여한 중재군 91명과 저용량으로 투여한 대조군 92명을 비교하였다(13).

Sholzberg 등(2021)의 연구는 중증도의 코로나19 환자면서 D-dimer 수치가 증가한 병원 입원 환자를 대상으로 LMWH 또는 UFH을 치료용량으로 투여한 중재군 228명과 표준예방용량으로 투여한 대조군 237명을 비교하였다(14).

Lemos 등(2020)의 연구는 기계적 인공호흡이 필요한 코로나19 환자를 대상으로 enoxaparin을 치료용량으로 투여한 중재군 10명과 LMWH 또는 UFH을 표준예방용량으로 투여한 대조군 10명을 비교하였다(15).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

28일, 30일 또는 병원내 사망률의 경우 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(9 studies; RR 0.91; 95% CI 0.74 to 1.11), 중증도에 따라 중등도 또는 중증 환자에 대해 하위군분석을 했을 때도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 90일 사망률의 경우에도 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(1 study; RR 1.07; 95% CI 0.89 to 1.29).

혈전색전 발생은 문헌마다 보고하는 결과지표가 다양하였다. 총 혈전색전(total thromboembolism)은 정맥 혈전색전과 동맥 혈전색전을 의미하였고, 주요 혈전색전(major thromboembolism)은 심근경색, 폐색전, 허혈성 뇌졸중 및 전신 동맥 색전증(systemic arterial embolism)을 의미하였다. 이외에도 정맥 혈전, 동맥 혈전, 심부정맥혈전, 폐색전, 심근경색 등의 발생을 개별적으로 보고하였다.

총 혈전색전의 발생을 보고한 경우 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(6 studies; RR 0.72; 95% CI 0.28 to 1.86), 중증도에 따라 하위군분석 시 중등도 환자군에서는 중재군에서 총 혈전색전 발생위험이 대조군보다 낮았으며(3 studies; RR 0.49; 95% CI 0.29 to 0.83), 중증 환자군에서는 두 군간에 차이가 없었다(3 studies; RR 1.46; 95% CI 0.33 to 6.37). 주요 혈전색전과 폐색전의 발생을 보고한 경우 중재군은 대조군에 비해 발생 위험이 낮았다. 주요 혈전색전의 경우 RR 0.59 (2 studies; 95% CI 0.42 to 0.84), 폐색전의 경우 RR 0.36 (4 studies; 95% CI 0.23 to 0.57)이었다. 이 외에 정맥 혈전색전, 동맥 혈전색전, 심부전 혈전, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 심방세동의 발생은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

출혈의 경우 주요 출혈(major bleeding)은 중재군이 대조군보다 출혈위험이 높았고(9 studies; RR 1.69; 95% CI 1.11 to 2.57), 중증도에 따라 하위군분석 시 중증도 환자군 및 중증 환자군에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 중증도 환자 경우 RR 1.47 (4 studies; 95% CI 0.62 to 3.49), 중증 환자의 경우 RR 1.60 (4 studies; 95% CI 0.90 to 2.84)였다. 소출혈(minor bleeding)과 치명적 출혈(fatal bleeding)은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

중환자실 치료 진행의 경우 중재군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(2 studies; RR 0.86; 95% CI 0.58 to 1.27).

침습적 기계환기 실시의 경우 중재군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(3 studies; RR 0.78; 95% CI 0.51 to 1.19), 기계환기 유지기간을 보고한 문헌은 없었다.

■ 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 prophylactic anticoagulation	Risk with therapeutic anticoagulation			
Critical outcomes					
28-day, 30-day, or in-hospital mortality	192 per 1,000	171 per 1,000 (142 to 214)	RR 0.91 (0.74 to 1.11)	5045 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
Total thromboembolism	50 per 1,000	36 per 1,000 (14 to 92)	RR 0.72 (0.28 to 1.86)	3420 (6 RCTs)	⊕⊕○○○ Low ^{a,b}
Major thromboembolism	50 per 1,000	29 per 1,000 (21 to 42)	RR 0.59 (0.42 to 0.84)	3315 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Major bleeding	14 per 1,000	24 per 1,000 (16 to 36)	RR 1.69 (1.11 to 2.57)	5039 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Important outcomes					
ICU admission	170 per 1,000	147 per 1,000 (99 to 216)	RR 0.86 (0.58 to 1.27)	530 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Need for intubation	96 per 1,000	75 per 1,000 (49 to 114)	RR 0.78 (0.51 to 1.19)	891 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Duration of mechanical ventilation	Not reported		-	-	-

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with prophylactic anticoagulation	Risk with therapeutic anticoagulation			

*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. Large I^2 (75%)

b. No more than 300 events in intervention and control group

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

핵심적인 결과지표인 사망의 경우 근거수준은 '높음'으로 평가하였고, 총 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈)의 경우 중재군과 대조군의 사건(event)발생건수가 300건을 넘지 않아 비정밀성 항목에서 등급을 낮추어 각 '낮음'과 '중등도'로 평가하였다. 이에 따라 본 임상질문에 대한 종합 근거수준을 '낮음'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

총 10편의 RCT를 분석하였을 때 사망 관련 지표에서는 중등도(또는 병동 입원) 환자나 중증(또는 중환자실 입원) 환자에서 중재군과 대조군 간에 차이가 없었다. 그러나 혈전색전 발생과 관련된 지표에서는 중등도(또는 병동 입원) 환자에서 혈전색전 발생 가능성이 중재군에서 통계적으로 유의하게 낮았으나, 중증(또는 중환자실 입원) 환자에서는 중재군과 대조군 간에 차이가 없었다. 반면 출혈 발생과 관련된 지표에서는 중등도(또는 병동 입원) 환자나 중증(또는 중환자실 입원) 환자에서 중재군과 대조군 간에 차이가 없었다. 종합해볼 때 중등도(또는 병실 입원) 환자에서는 치료 용량의 항응고제 사용은 이득이 더 크다고 판단한다.

3. 가치와 선호도

코로나19 환자가 입원 치료를 받게 되는 경우 혈전 발생에 의한 합병증 발생의 위험성은 대유행 초기와 비교하여 점차 빈도가 감소 추세이지만 여전히 심각한 문제이며, 혈전색전증 발생을 예방하기 위한 항응고제 투여는 모든 입원 환자에서 반드시 고려해야 할 사항이다. 항응고제 종류와 용량 선택에 대해서는 향후 추가 연구가 필요한 상황이지만, 현재까지는 헤파린(미분획 또는 저분자량)을 선택하여 개별 환자의 특성(중환자 치료 여부와 위중증 그리고 출혈 위험성 등)을 고려해서 투여하는 방법이 가장 선호되고 있다.

4. 자원(비용 포함)

항응고제 약제로 헤파린을 선택하는 경우 미분획 또는 저분자량 헤파린 모두 반감기가 짧고 효과가 빠르게 역전될 수 있으며 약물 비용이 비교적 저렴하다는 장점이 있으므로 자원 이용에 큰 어려움이 없을 것으로 예상된다

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

코로나19 환자의 혈전 예방과 항응고제 치료에 대해서 개정된 진료지침은 아래 제시한 3편이 대표적이다.

- Anticoagulation Forum (2022년 5월) (16)
- American Society of Hematology (ASH. 미국 혈액학회) (2022년 8월) (17)
- National Institutes of Health (NIH. 미국 국립보건원) (2022년 9월) (18)

2022년에 개정된 3편의 진료지침에서 낮은 근거이지만 공통적인 내용을 권고하였다. 첫째로 집중 치료시설에 입원한 환자가 아닌 경우 치료용량의 헤파린을 사용을 공통적으로 제안하였고, 둘째는 중환자실에 있는 환자이거나 다른 질병으로 입원하였다가 우연히 SARS-CoV-2에 감염된 것으로 밝혀진 경우는 일반적으로 예방용량 헤파린 투여를 제안하였다. 마지막으로 바이러스 변종, 환자의 의학적 상태 및 사용 중인 항응고제 등 많은 요인이 응고 과다 정도에 영향을 미치므로, 항응고제의 강도(예방 용량과 치료 용량)는 환자의 혈전 및 출혈 위험에 따라 개별화가 필요하다고 권고하였다.

6. 기타 고려사항

1. 미국 국립보건원에서 발표한 개정 지침에서는 정맥 혈전색전증의 증거가 없는 일반적인 성인 코로나19 입원 환자의 경우 경구 항응고제보다 헤파린(미분획 또는 저분자량) 사용을 권고하였으며, 헤파린을 사용하는 경우 미분획 헤파린보다 저분자량 헤파린을 더 권장하였다(18).

2. 이번 연구에 선택된 대부분의 문헌은 대유행 초기에 입원한 코로나19 환자들의 치료 결과를 분석한 내용이므로, 변종 바이러스 출현과 백신 접종이 일반화된 이후 발생 빈도가 감소된 혈전색전증의 최신 경향을 반영하지 못했을 가능성이 있다.

참고문헌

- 1 Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. 2020;24.
- 2 Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020.
- 3 Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44.
- 4 Mansory EM, Sriganapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021;5(3):e286-e94.
- 5 Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603558.
- 6 ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):790-802.
- 7 REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789.
- 8 INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630.
- 9 Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost*. 2021 Apr 17.
- 10 Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2225-2234.
- 11 Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2022 Feb;122(2):295-299
- 12 Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-

- Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620.
- 13 Morici N, Podda G, Birocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest.* 2022 May;52(5):e13735.
 - 14 Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021 Oct 14;375:n2400.
 - 15 Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020 Dec;196:359-366.
 - 16 Barnes GD, Burnett A, Allen A, Ansell J, Blumenstein M, Clark NP, et al. Thromboembolic prevention and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: updated clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(2):197-210.
 - 17 Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 2022;6(17):4915-23.
 - 18 COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [Dec 04.2022].