

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2) 비특이적 면역글로불린 (Conventional IVIG)의 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 코로나19 비특이적 정맥용 면역글로불린(anti-SARS-CoV-2 non-specific intravenous immunoglobulin)

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

10. 코로나19 비특이적 면역글로불린은 코로나19 환자에게 일반적으로 권고하지 않는다. 다만 합병증 치료에서 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)

[권고문 개정 관련 정보]

기존 권고문의 중재는 일반적인 정맥용 면역 글로불린(Conventional intravenous immunoglobulin)이었으나, '비특이적 면역글로불린'으로 정의하였고, 근거수준은 '낮음'으로 권고등급은 'C, 조건부 시행반대'를 유지함

○ 면역글로불린 관련 기본 정보

이론적으로 환자의 혈장에서 추출한 항체를 면역글로불린으로 제조하면 바이러스를 억제하고 염증 반응을 조절할 수 있다. 예를 들어 거대세포 바이러스 감염 예방을 위한 거대세포 바이러스 면역 글로불린은 안전하

고 효과적인 것으로 알려져 있다. 일반적으로 비특이면역글로불린이 면역 조절에 도움이 될 수는 있겠으나 코로나 19 환자에 도움이 될 것인지는 명확하지 않다

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2020년 12월 최초 검색완료(총 8,635건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 217건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 7,079건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 339편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 3편의 RCT 연구가 선택되었다.

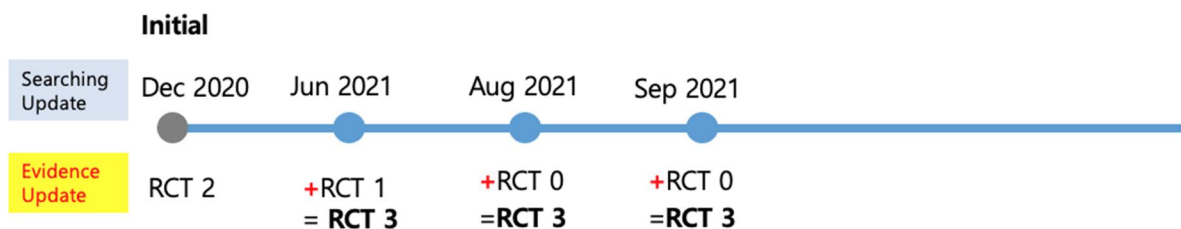


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

Gharebaghi 등(2020)의 연구는 이란에서 시행된 RCT로 코로나19로 진단받고 초기 치료에 반응하지 않는 중증 환자를 대상으로 IVIG를 매일 4 바이알을 3일동안 투여하는 것과 대조군(위약)을 비교한 연구로 중재군 30명과 대조군 29명을 대상으로 포함하고 있다(1). 중재군과 대조군에는 oxygen and fluid support, lopinavir/ritonavir (200/50 mg), hydroxychloroquine 200 mg의 치료가 병행되었다 (1).

Tabarsi 등(2020)의 연구는 이란에서 수행한 RCT 연구로 코로나19로 진단받은 중증의 환자를 대상으로 IVIG 400 mg/Kg 를 3 dose 투여하는 것을 대조군과 비교한 연구로 중재군 52명과 대조군 32명을 대상으로 포함하고 있다(2). 중재군과 대조군에는 oxygen and fluid support, lopinavir/ritonavir (200/50 mg), hydroxychloroquine 200 mg의 치료가 병행되었다 (2).

Raman 등(2020)의 연구는 인도에서 수행한 RCT 연구로 코로나19로 진단받은 중증도의 환자를 대상으로 IVIG 400 mg/Kg 를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군과 비교한 연구로 중재군 47명과 대조군 49명을 대상으로 포함하고 있다(3). 중재군과 대조군에는 azithromycin, lopinavir/ritonavir, piperacillin +

tazobactam, acetaminophen, pantocid의 치료가 병행되었다 (3).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

중증 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 3편이었다. 사망 발생 환자수, 기계적 환기가 필요한 환자수, 기계적 환기 기간, ICU 입원 필요 환자수, 입원기간은 IVIG 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 1.56, 95%CI: 0.69, 3.50; 기계적 환기, RR 1.29, 95%CI: 0.70, 2.38; ICU 필요, RR 0.89, 95%CI: 0.72, 1.10; 입원기간, Mean difference 1.60, 95%CI: 9.77, 6.58). 기계적 환기가 필요한 기간은 IVIG 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았고, ICU 기간은 IVIG 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 길었다(기계적 환기 기간, Mean difference -2.05, 95%CI: -3.37, -0.73; ICU 기간, Mean difference 0.92, 95%CI: 0.12, 1.71).

■ 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 for individuals with severe disease	Risk with non-specific IVIG + SOC			
Mortality (Critical)	75 per 1,000	117 per 1,000 (52 to 262)	RR 1.56 (0.69 to 3.50)	360 (3 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
The need for mechanical ventilation (Critical)	313 per 1,000	403 per 1,000 (219 to 744)	RR 1.29 (0.70 to 2.38)	84 (1 study)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Duration of mechanical ventilaiton (days) (Critical)	The mean duration of mechanical ventilaiton (days) was 0	MD 2.05 lower (3.37 lower to 0.73 lower)	-	31 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
The need for admission to the ICU (Important)	844 per 1,000	751 per 1,000 (607 to 928)	RR 0.89 (0.72 to 1.10)	84 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Duration of hopitalization (days) (Important)	The mean duration of hopitalization (days) was 0	MD 1.6 lower (9.77 lower to 6.58 higher)	-	236 (3 studies)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC for individuals with severe disease	Risk with non-specific IVIG + SOC			
Duration of stay in ICU (days) (Important)	The mean duration of stay in ICU (days) was 0	MD 0.92 higher (0.12 higher to 1.71 higher)	-	148 (3 studies)	⊕⊕○○ 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. 맹검이 실시되지 않음

b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

중증 및 중등도 코로나19 환자에서 비특이적 IVIG 치료에 대한 근거수준은, 핵심적 결과지표에서 눈가림을 하지 않아 비폴립 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이며, 종합 근거수준도 '낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

비특이적면역글로불린 효과에 대한 소수의 RCT만 보고되었으며 포함된 대상자수가 적고, 투여된 비특이적면역글로불린의 용량과 기간이 표준화되지 않았다. 비특이적 면역글로불린과 관련된 이미 알려진 부작용은 감기 증상, 피부반응, 부정맥, 저혈압, 수혈과 관련된 급성 폐 손상 등이 있다.

3. 가치와 선호도

한국에서 코로나 19 환자를 대상으로 치료 약제 선택에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없다.

4. 자원(비용 포함)

코로나 19 환자에서 비특이적면역글로불린의 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 국내에서는 일반적인 사람면역글로불린이 유통되고 있으며 중증 감염증에서 하루 5g, 7일을 보험 인정해 주고 있으며 허가사항 범위를 초과하여 메르스 및 코로나 19 환자에서 패혈증 또는 급성 호흡곤란 증후군일 경우에 요양 급여를 인정하고 있다. 또한 제시된 연구에서 투여된 비특이적면역글로불린의 용량과 기간이 각각 다르고 표준 용량은 정해지지 않았다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인과 에서는 호주 가이드라인에서는 비특이적 면역글로불린은 윤리적 승인을 받은 임상 연구를 제외하고는 사용하지 말 것을 권고하고 있다. 다만 소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), 가와사키병, 독성 쇼크 증후군 등의 합병증이 있는 경우 적응증이 될 때에는 면역글로불린 사용을 배제하지 말아야 한다고 하였다.

참고문헌

1. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi S-R, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1-8.
2. Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, Haseli S, Marjani M, Moniri A, et al. Evaluating the effects of intravenous immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: a randomized controlled trial. *International immunopharmacology*. 2021;90:107205.
3. Raman RS, Bhagwan Barge V, Anil Kumar D, Dandu H, Rakesh Kartha R, Bafna V, et al. A Phase II Safety and Efficacy Study on Prognosis of Moderate Pneumonia in Coronavirus Disease 2019 Patients With Regular Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Infect Dis*. 2021;223(9):1538-43.