



Impacts of New Inhaler Devices on Clinical Outcomes in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

조유지

경상대학교병원 호흡기내과, 경상대학교 의과대학 내과학교실

The delivery of drugs through an inhaler device is a key component of therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Currently, new inhalers have been developed and used in clinical settings, clinicians are interested in whether changes in inhaler devices lead to improved clinical outcomes in patients with asthma and COPD. Clinical results in patients using the new inhaler device were similar in efficacy and safety compared to patients using conventional devices and had some cost-benefits. However, more convenient inhaler devices can increase patient satisfaction and compliance, leading to improved symptom control in a real-world setting. Continuous technological development aimed at ideal inhalers, optimizing the choice of inhalers according to patient preference, and careful inhalation technique training by clinicians can improve the clinical outcome of patients with asthma and COPD.

Key Words: Inhaler devices, Treatment outcome, Asthma, COPD, Patient preference

Corresponding author: Yu Ji Cho, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, 15, Jinju-daero 816 beon-gil, Jinju 52717, Korea
Tel: +82-55-750-8618, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: im-ug@hanmail.net

1. 서론

천식과 만성 폐쇄성 폐질환에서 약물 치료의 목표는 환자의 증상을 경감시키고 급성 악화의 빈도와 중증도를 낮춰 운동능력을 향상시키고 나아가 환자의 건강상태와 삶의 질을 높이는 데 있다¹. 흡입기는 이러한 목표를 실현시키기 위한 가장 중요하고도 효과적인 약물 전달 수단이다. 사용하기 편리하고 흡입되는 약물의 용량이 흡기 유량에 의해 크게 좌우되지 않으며 구강내 침착은 적고 폐 조직 침착률이 높을수록 이상적인 흡입기로 평가되고 있다².

따라서 이상적인 흡입기로 평가받기 위해서는 전달되는 약물의 성분뿐만 아니라 흡입기구(inhaler device)의 우수성이 뒷받침되어야 한다. 최근까지 새로운 흡입기구가 꾸준히 개발되어 임상 진료 현장에서 사용되고 있어 이러한 inhaler device의 변화가 천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 임상 결과에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 관심이 모아지고 있다.

폐쇄성 기도 질환 환자의 임상 결과에 미치는 흡입기구만의 독립된 영향을 알아보려고 한다면 서로 다른 흡입기구에 같은 성분의 약물을 넣어 흡입하게 한 후 장기적인 치료 효과를 비교해 볼 때 가장 명확한 답을 얻을 수 있을 것이다. 하지만 이는 현실적으로 거의 불가능하며 우리는 보고된 임상 연구를 토대로 판단할 수 밖에 없는데 사실 inhaler device만의 임상 결과에 미치는 영향과 장단점을 직접 비교한 연구는 많지가

않다. 그 이유는 첫째, inhaler device는 그 형태와 사용방법 자체가 곧 그 기구의 정체성이 되므로 무작위 맹검 연구를 진행하기가 쉽지 않고 둘째, device의 우수성을 어떤 지표를 통해 검증할 것인지 뚜렷이 합의된 바가 아직 없다. 셋째, 새롭게 출시되는 흡입기에 대해 갖게 되는 막연한 기대감 혹은 거부감을 적절히 통제하는 것이 쉽지 않기 때문일 것이라고 생각된다.

Inhaler device의 변화가 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 임상 결과에 어떠한 영향을 주는 지 유효성, 비용-효과적인 측면, 환자 만족도와 선호도, 안정성 등으로 구분하여 살펴보고자 한다.

2. 본론

새로운 흡입기의 효과를 다룬 연구를 해석할 때 다음의 몇 가지 사항을 고려해야 한다. 먼저, 새로운 흡입기가 항상 새로운 inhaler device를 의미하는 것은 아니라는 점이다. 새로운 흡입기라 함은 기존 약물의 단점을 보완 하였거나 장점을 강조한 새로운 성분의 약물이 충전되는 경우가 많아 임상연구에서 우수한 효과를 확인한다고 해도 그것이 약물 성분에 의한 영향인지 device의 발전으로 인한 효과인지 명확히 구분짓기 어렵다. Inhaler device에 초점을 둔 연구라 해도 대부분 위약을 넣은 device를 이용하기 때문에 약물의 전달률, 증상이나 폐 기능 개선 정도 등 실질적인 효과를 평가하기는 어렵다. 그리고 실제 약물이 실린 흡입기구가 사용된 연구에서도 앞서 언급한 실질적 유효성 지표보다는 환자의 선호도나 순응도와 같은 이른바 ‘soft end-point’만을 제시하는 경우가 많아 충분한 정보를 얻기에 부족한 면이 있다.

1) 유효성

Woodcock 등은 806명의 천식환자에서 once daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI, Ellipta[®], Glaxo-SmithKline) 100/25 μ g과 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL, Diskus[®], GlaxoSmithKline) 250/50 μ g bid를 24주간 투여 후 0- to 24-h weighted mean forced expiratory volume in one second (FEV₁)을 비교한 무작위 이중 맹검 연구를 통해 두 군 간에 폐 기능 개선의 정도에 통계학적으로 유의한 차이가 없었고(FF/VI 341 mL Vs FP/SAL 377 mL, -37 mL; 95% CI, -88 to 15, p=0.162). 천식 조절 정도나 악화의 빈도도 유사하였다고 보고하였다³. 천식 환자 627명을 대상으로 Ellipta[®]와 Diskus[®] inhaler를 이용해 각각 once daily fluticasone furoate 200/400/600/800 μ g과 fluticasone propionate 500 μ g bid로 52주간 치료 후 baseline FEV₁에서의 변화를 평가한 Busse 등에 의한 연구에서도 두 군 모두 위약 대조군에 비해 뚜렷한 폐기능의 개선을 보였으나(p < 0.001) 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(p=0.306)⁴.

2015년에 발표된 연구에서는 754명의 성인 천식 환자에게 beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF)를 pMDI (pressurised meter-dosed inhaler) Foster[®]와 dry power inhaler (DPI) NEXThaler[®] 두가지 devices를 이용해 8주간 치료한 후 pre-dose morning peak inspiratory flow (PEF)를 비교하였을 때 BDP/FF NEXThaler[®]가 BDP/FF pMDI와 비교해 non-inferior한 결과를 보였다(pre-defined margin: -15 L/min mean difference: 1.84; 95% CI: 6.73)⁵.

van Noord 등은 207명의 COPD 환자(pre-bronchodilator FEV₁ ≤ 60% predicted normal and FEV₁/forced vital capacity (FVC) ≤ 70%)를 대상으로 지속형 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)인 tiotropium을 Handihaler[®] (Boehringer Ingelheim)와 Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler (SMI, Boehringer Ingelheim)의 두 가지 inhaler device 형태로 각각 치료한 후 위약대조군과 trough FEV₁ 변화를 비교하였을 때 두 군 모두 대조군에 비해 의미있는 FEV₁의 증가를 보였다고 보고한 바 있다(p < 0.001)⁶. 또한 이 연구에서는 새롭게 등장한 device인 Respimat[®]을 이용해 tiotropium 5 μ g으로 치료하였을 때 기존에 시판 중인 tiotropium 18 μ g Handihaler[®]와 유효성면에서 열등하지 않았다는 결과를 보여주며 폐 침착률을 높인 새로운 inhaler device가 기존의 DPI보다 적은 용량으로 동등한 효과를 나타낼 수 있음을 제시하여 후속연구를 통해 Respimat[®]의 약물

용량을 결정하는 근거가 되었다.

Handihaler[®]에서 Respimat[®]로의 변화는 사용되는 약물의 용량을 줄여주었고⁶ Diskus[®]에서 Ellipta[®] 혹은 Aerolizer[®]에서 Breezhaler[®]로의 변화는 24시간 지속되는 약물의 탑재가 가능하게 했다는 점은 주목할 만하나 환자의 폐 기능 개선, 증상의 조절 정도는 기존의 흡입기구와 비교해 크게 차이가 없는 것으로 정리된다^{4,7}.

2) 비용-효과적 측면

Driessen 등은 중등도 COPD 환자에서 LABA/LAMA 복합제인 umeclidinum bromide/vilanterol 62.5/25 μ g (UMEC/VI Anoro Ellipta[®])과 tiotropium/olodaterol 5/5 μ g (TIO/OLO Vahelva Respimat[®])로 치료 후 효과를 비교하였을 때 UMEC/VI군이 TIO/OLO군에 비해 악화의 빈도가 더 낮고(-0.014/yr) 삶의 질이 향상되며(+0.029 quality-adjusted life-year) 3년 동안 393€ 정도의 비용 절감이 있다고 보고하였다⁸. ICS/LABA 복합제와 LAMA를 각각의 개별 흡입기로 처방하고 있는 상황에서 ICS/LABA/LAMA fixed combination 제제가 본격적으로 국내 도입될 경우 비용-효과 면에서 실질적 이득이 있을 것인지는 기다려 보아야 할 것이다.

3) 환자 만족도와 선호도

새롭게 천식이나 COPD로 진단되어 DPI를 사용해본 적이 없는 40세 이상의 환자 130명을 대상으로 최근에 개발되어 사용중인 Genuair[®] (AstraZeneca), Ellipta[®], Breezhaler[®] (Novartis)의 사용설명서를 읽게 한 후 직접 사용해보도록 한 다음, 구두설명이 포함된 시연을 보여주고 다시 흡입기를 사용하게 하여 올바르게 사용하는지와 흡입기에 대한 환자의 만족도와 선호도를 조사하였을 때 흡입기를 사용하는데 있어 critical error를 보인 환자는 Breezhaler[®] 73.8%, Genuair[®] 53.8%, Ellipta[®] 25.4%였다⁹. 전체적인 만족도 점수는 Genuair[®]가 Ellipta[®]나 Breezhaler[®]보다 높게 보고되었다($p \leq 0.05$ for Genuair[®] Vs Ellipta[®], $p \leq 0.01$ for Genuair[®] Vs Breezhaler[®]). Genuair[®]는 약물 준비 상태와 흡입이 완전하게 되었는지를 명확히 알아볼 수 있고 Ellipta[®]는 약물의 준비와 조작이 쉽다는 점, Breezhaler[®]는 휴대하기 편리하다는 점에서 각각 선호하는 것으로 조사되었다. 연령대가 낮은 군에서는 Ellipta[®]를 높은 군에서는 Breezhaler[®]가 사용하기 편리하다고 응답하였다. 사용하기 편리한 것뿐만 아니라 약물을 성공적으로 흡입했다는 feedback을 주는 흡입기에 더 큰 만족감을 느낀다는 점은 임상들이 주목할 만한 점이라고 할 수 있겠다.

최근 흡입기에 부착할 수 있는 센서가 개발되어 이를 블루투스나 스마트폰 앱과 연동시켜 환자의 흡입기 사용 정보를 의사에게 원격으로 정확히 전달하는 것이 가능해졌다. 이로 인해 환자의 치료 순응도를 높이고 전화나 방문으로 환자의 복약 여부를 확인하고 있는 현재의 임상연구 방법에도 긍정적 변화를 가져올 수 있을 것으로 기대된다.

4) 안정성

흡입기구 간의 안정성을 직접 비교한 연구는 희박하고 대부분 약물이 충전된 흡입기의 안정성을 비교한 연구가 대부분이다. IMPACT연구나 FULFIL연구에서 기존에 사용되고 있는 흡입기를 사용하고 있는 환자와 새롭게 출시된 흡입기를 사용한 환자를 비교했을 때 스테로이드가 포함된 약제를 사용한 환자에서 폐렴의 발생이 증가한 것 외에 부작용이나 안정성에서 뚜렷한 차이점이 발견되지 않았다고 보고하였고^{10,11} Aziz 등에 의한 메타분석에서도 폐렴 외에 흡입기 종류에 따른 의미 있는 부작용의 차이는 없었다고 보고하였다¹². 안정성의 문제는 흡입기구가 아니라 흡입기에 탑재된 약물에 의해 좌우된다고 평가하는 것이 적절하겠다.

3. 맺음말

이상의 문헌을 고찰한 결과 새로운 inhaler devices의 도입은 비용-효과 면에서 약간의 이득을 줄 수 있으나

기존에 사용되고 있는 기구에 비해 천식과 COPD 환자의 임상 경과에 괄목할만한 개선을 가져다주지는 못하였다. 하지만 이는 앞서 언급한 새로운 inhaler devices가 사용된 연구 결과를 해석함에 있어 고려해야 될 제한점이 반영된 결과라고 생각된다. 보다 발전된 흡입기구에 이전보다 개선된 약물이 실린 새로운 흡입기가 도입되면서 증상 개선과 악화 예방 측면에서 긍정적인 효과를 얻을 수 있고 약물 병합 요법을 적용하는 것이 보다 용이해졌으며 환자는 모바일 기구를 이용해 약물 사용과 질환 조절 정도를 관리받을 수 있게 되었다는 점 등은 충분히 긍정적으로 평가되어야 한다.

실제 임상 진료 현장에서 사용하기 편리한 흡입기구는 환자의 약물 순응도를 높여 보다 나은 증상 조절을 가져다 줄 수 있다. 이상적인 흡입기의 개발을 목표로 하는 지속적인 기술의 진보와 환자의 만족도와 선호도를 고려한 적절한 흡입기 선택 그리고 임상외에 의한 세심한 흡입기 교육은 천식과 COPD 환자의 치료 결과를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD 2019 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2019 [cited 2018 November 14]. Available from: <https://goldcopd.org>.
2. Ninane V, Vandevoorde J, Cataldo D, Derom E, Liistro G, Munghen E, et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: a systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med* 2015;109:1430-8.
3. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest* 2013;144:1222-9.
4. Busse WW, Bleecker ER, Bateman ED, Lötvall J, Forth R, Davis AM, et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax* 2012;67:35-41.
5. Kanniss F, Scuri M, Vezzoli S, Francisco C, Petruzzelli S. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler[®]) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: a randomised, double-blind trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;30:121-7.
6. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
7. LaForce C, Korenblat P, Osborne P, Dong F, Higgins M. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2353-9.
8. Driessen MT, Whalen J, Seewoodharry Buguth B, Vallejo-Aparicio LA, Naya IP, Asukai Y, et al. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25 mcg versus tiotropium/olodaterol 5/5 mcg in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish National Healthcare System perspective. *Respir Res* 2018;19:224.
9. Man KN, Tian Z, Lam DC, Wan JMF, Tan-Un KC. Satisfaction, preference and error occurrence of three dry powder inhalers as assessed by a cohort naïve to inhaler operation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1949-63.
10. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
11. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:438-46.

12. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3203-31.