

IV COPD에서 임상연구 결과로 인한 흡입제 사용의 흐름

홍윤기

강원대학교병원 내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a preventable and treatable condition, but so far there are no medications that can change the course of nature. The latest clinical study, with the largest number of results on COPD treatment, is definitely about the use of inhaler in patients with stable. Therefore, in this article, we will focus on the use of inhaler in stable COPD patients, and look at the current clinical studies on the introduction of inhaler according to time flows.

Key Words: Clinical trials, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Inhalers

Corresponding author: Yoonki Hong, M.D.

Department of Internal Medicine and Environmental Health Center, Kangwon National University Hospital, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea

Tel: +82-33-258-9369, Fax: +82-33-255-6567, E-mail: h-doctor@hanmail.net

1. COPD의 치료

저명한 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 관련 단체인 The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)가 2017년 발표한 바에 따르면 COPD는 세계적으로 4번째 주요 사망원인으로, 예방 가능하고(preventable) 치료 가능한(treatable) 질환으로 정의하고 있다. 하지만, 아직까지 금연과 진행된 COPD에서의 산소치료 이외에 COPD의 자연경과를 변화시킬 수 있는 치료법은 없는 상태이다. 따라서, 현재 COPD 환자에서 최선의 치료는 악화를 예방하고 폐기능을 개선시키며 운동능력과 삶의 질을 증가시켜 주는데 목표를 두고 있는 실정이다.

COPD의 치료는 크게 안정 시의 치료, 악화 시의 처치 및 동반질환의 치료로 나눌 수 있다. 안정 시 COPD에서의 치료는 흡입제와 경구약 제제를 포함한 약물적 치료와 재활 등의 비약물적 치료로 구분해 볼 수 있다. 이중 비약물적 치료에 대한 최근 몇 개의 임상연구 결과들에 의하면 COPD 환자에서 호흡재활이 환자의 운동능력을 개선시킬 수 있으며^{1,3}, 밸브 혹은 코일에 의한 중재적 시술이 폐기능 호전의 가능성을 보여주었다^{4,5}. 또한, 경구약을 사용한 최근의 임상연구를 통하여 COPD 환자에서 Roflumilast 약제가 반복 악화를 예방하는데 효과가 있다는 가능성도 보여주었다^{6,7}.

위의 연구결과들에도 불구하고, COPD 치료에 있어 최근 가장 많은 결과가 발표되고 있는 임상연구는 단연 안정 시 COPD 환자에서 흡입제 사용에 관한 내용이다. 따라서, 본 글에서는 안정 시 COPD 환자에서 흡입제 사용에 포커스를 두고, 시간적 흐름에 따라 흡입제 도입에 대한 내용들을 개괄적으로 살펴보면서, 이러한 흐름에서 나타난 최신의 임상연구 결과들을 정리해 보도록 하겠다.

2. COPD 환자에서 흡입제 사용에 대한 최신 임상연구

COPD에서 사용되는 흡입제의 종류는 다음과 같다.

Short acting beta agonist (SABA), Short acting muscarinic antagonist (SAMA), Inhaled corticosteroid (ICS), Long acting beta agonist (LABA), Long acting muscarinic antagonist (LAMA), ICS/LABA, LAMA/LABA, ICS/LABA/LAMA (triple)

임상연구 결과에 따른 이러한 흡입제의 도입을 역사의 흐름 형식으로 각색하여 시대별로 간단하게 정리해 보았다.






1) 2007년 이전까지 — 치료없는 시대

2007년까지는 COPD를 정의하는데 있어 preventable 혹은 treatable이란 용어가 들어갈 수 없어 보일 정도로 COPD의 치료가 마땅하지 않았었다. 간헐적인 SABA, SAMA 사용 및 ICS 등을 사용해 보는 것이 환자의 폐기능 개선 및 증상호전에 효과가 있다는 임상연구들이 일부 발표되었지만, COPD의 치료지침에 영향을 미칠 수 있는 의미있는 임상연구는 거의 없었다고 할 수 있다.

2) 2007~2014년 — ICS/LABA & LAMA의 도입

2007년 임상연구 TORCH의 결과 발표는 COPD에서 흡입제 치료에 중요한 분기점이 되었다⁸. ICS/LABA 중 seretide (fluticasone/salmeterol)가 위약에 비해서 통계적 유의성에 근접하게($p=0.052$) 사망률 감소 효과를 나타내었고, 폐기

Table 1. Classification of LABA/LAMA

Ingredients of LABA/LAMA	Product name	Inhaler device	Sample	Company
Glycopyrronium/indacaterol	Ultribro (Xoterna in Korea)	Breezhaler		Novartis
Umeclidinium/vilanterol	Anoro	Ellipta, Pre-metered multi-dose DPI		GSK
Tiotropium/olodaterol	Vahelva	Respimat		Boehringer Ingelheim
Acclidinium/formoterol	Duaklir, Genuair	Ekliira, Reservoir multi-dose DPI		Cheiesi
Glycopyrrolate/formoterol	Bevespi	MDI (co-suspension delivery technology)		AstraZeneca

능 및 증상 호전의 효과를 보여준 것이다. 이어서 2008년 발표된 UPLIFT 연구결과는 LAMA 중 Spiriva (tiotropium)가 위약에 비해서 COPD 악화를 유의미하게 감소시켰고, 사망률도 유의한 통계수준에 근접하게($p=0.09$) 감소시키는 결과를 보여주었다⁹. TORCH, UPLIFT 두 임상연구 결과는 이후 COPD 치료에 있어서 가장 중요한 근거로 자리잡고 있다. 이후 흡입제가 COPD 치료에 매우 중요한 치료로 자리잡게 되면서, ICS/LABA 중 symbicort (budesonide/formoterol) foster (beclomethasone/formoterol) flutiform (fluticasone/formoterol) 및 LABA 중 onbrez (indacaterol) 등이 여러 임상연구를 통하여 COPD 치료에 도입되면서, COPD 분야에서 흡입제에 관한 임상연구가 부흥을 맞게 되었다.

이와 같은 수많은 흡입제가 도입되었지만 COPD에서 사망률을 유의미하게 감소시킨 연구결과는 없었고, 흡입제들 사이에 객관적이고 직접적인 효과 비교연구는 거의 시행되지 않았기 때문에 더욱 강력하고 효과적인 흡입제에 대한 요구는 이후로도 지속되었다. 한편, COPD 치료의 주요한 요소로 자리잡은 ICS/LABA 사용에서 ICS에 의한 폐렴 발생 위험도 증가에 대한 연구결과 등이 발표되면서^{10,11}, 새로운 흡입제에 대한 필요성은 더욱 커지게 되었다.

3) 2015년 이후 — LAMA/LABA의 시대

더욱 효과적인 흡입제에 대한 바람 및 ICS에 의한 폐렴 발생 위험을 걱정하는 상황에서 나온 LAMA/LABA는 최근의 임상연구에 대한 핵심 주제가 되었다. 많은 LAMA/LABA 흡입제가 출시되어 사용되고 있지만, 그 성분명, 상품명, 출판회사, 흡입제 종류 등이 복잡하여 Table 1로 정리해 보았다.

COPD 환자에서 LABA/LABA의 효과를 보여준 가장 대표적인 임상연구는 FLAME 연구 결과로서, FEV1 60% 미만 환자에서 Glycopyrronium/indacaterol이 Fluticasone/Salmeterol보다 유의한 수준으로 악화를 예방하고 폐기능을 개선시키는데 더 효과적이라고 보고하였다¹¹. 이 결과는 최근 제시된 GOLD의 치료 algorithms에서 주요 근거가 된다(Figure 1). 한편 다른 LAMA/LABA 흡입제들도 각자의 임상연구 결과를 발표하였는데, TOViTO (ENERGITO) 연구에서는 Tiotropium/olodaterol이 Fluticasone/Salmeterol보다 폐기능의 개선효과가 더 우수함을 보여주었으며¹², 또 다른 한 연구에서는 Umeclidinium/vilanterol이 Tiotropium/olodaterol보다 8주 사용 후 FEV1이 더 상승된 결과를 보여주었다¹³. 한편, Acridinium/formoterol 및 Glycopyrrolate/formoterol도 일부 치료 효과를 보인 임상연구 결과를 발표하였으나, Acridinium/formoterol은 시장에서 크게 주목받지 못하였고, Glycopyrrolate/formoterol은 국내에 출시되지도 못하였다.

이렇듯 최근에는 COPD에서 LAMA/LABA에 대한 내용이 주요 관심을 끌고 있지만, 여전히 COPD 환자에서 흡입제 치료를 통하여 사망률을 감소시킬 수 있을 지에 대한 의문, 최근에 주목받고 있는 eosinophil 수치 역의 역할 등의 환경에서, 더 효과적이고 효율적인 새로운 흡입제에 대한 요구는 지속되고 있다.

4) 향후 임상연구 전망 — Triple 시대의 도래

현재까지 나온 흡입제의 마지막 조합이라고 할 수 있는 ICS/LABA/LABA (triple) 흡입제에 대한 임상연구 결과들이 최근에 조금씩 발표되고 있다. LAMA/LABA 흡입제에서 고전을 면치 못했던 Chiesi 회사에서 Trilogy, Trinity라는 2개의 임상연구 결과를 발표하면서 triple 제제인 Beclomethasone dipropionate/Formoterol fumarate/Glycopyrronium이 ICS/LABA 혹은 LAMA보다 효과적임을 보여주었고^{14,15}, 또한, GSK사의 fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol이 FULFIL, IMPACT 임상연구를 통하여 다른 조합의 흡입제보다 효과적임을 보여주었다^{16,17}. 한편, AstraZeneca사의 Budesonide, Glycopyrrolate, Formoterol 약제에 대한 임상연구인 PT010도 결과를 기다리고 있는 상황이다. 이러한 와중에 가장 최근에 TRIBUTE 임상연구 결과가 발표되었는데, LAMA/LABA에서 가장 좋은 결과를 보여준 Glycopyrronium/indacaterol에 비해서 새로운 triple인 Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium이 악화를 감소시키는데 더 효과적인 결과를 보고하였다.¹⁸

3. 결론

현재 COPD 환자들의 치료에 있어 흡입제의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 임상연구 결과를 바탕으로

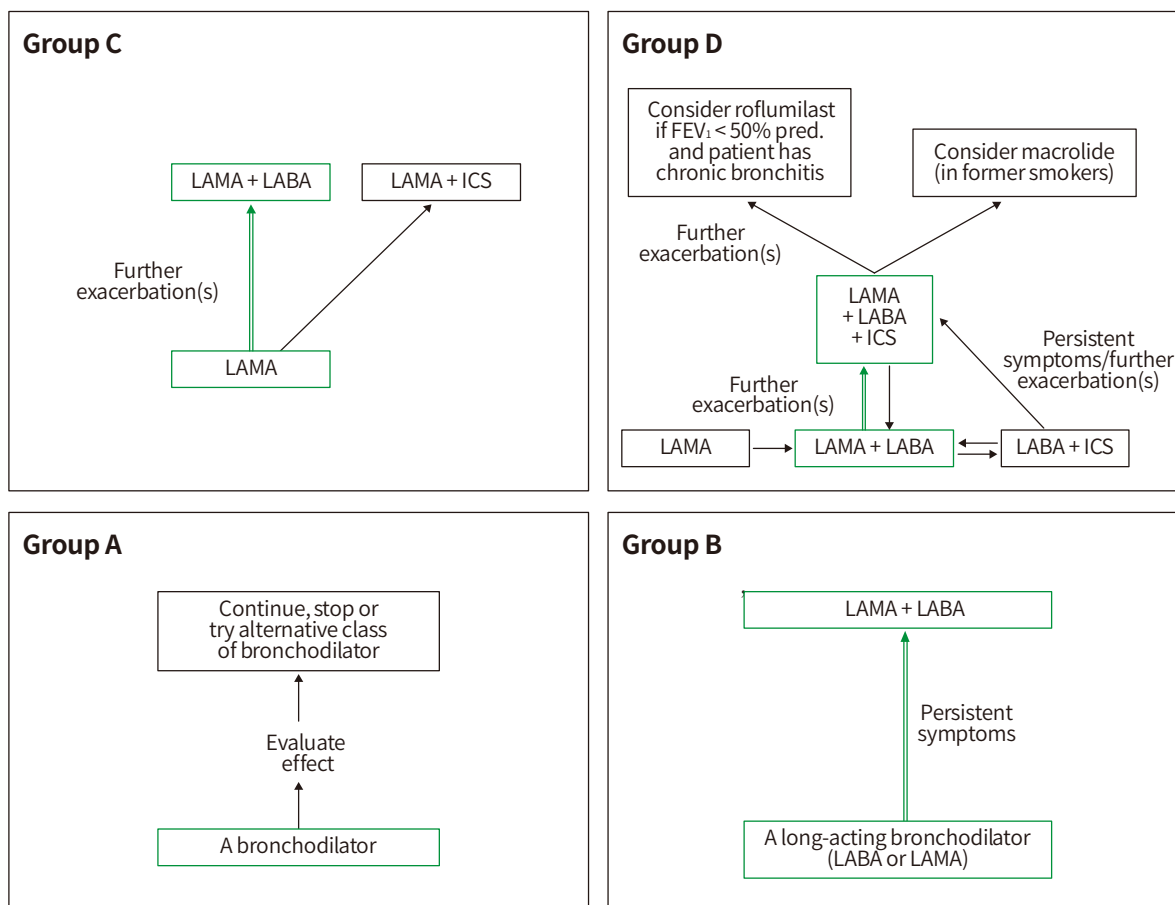


Figure 1. 2017 GOLD guideline of COPD treatment.

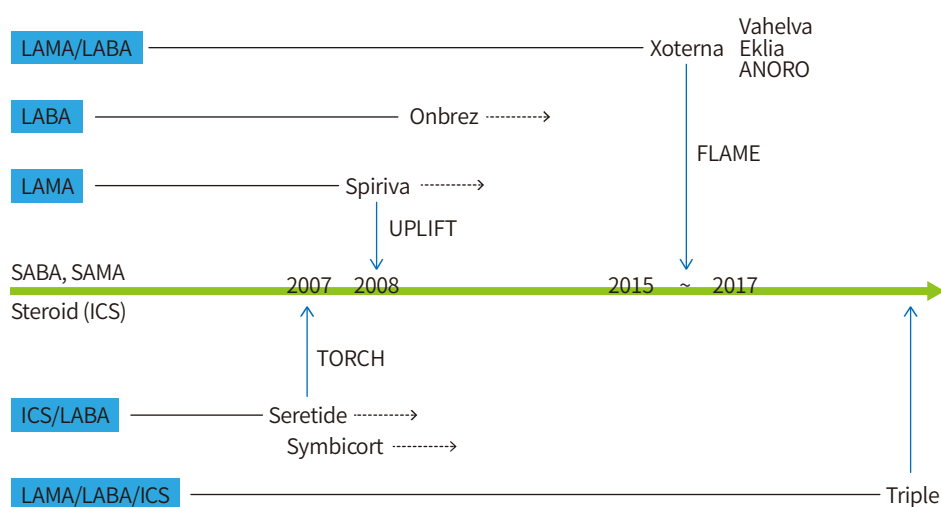


Figure 2. Historical flow of inhalers in COPD treatment.

한 흡입제 도입을 시간에 따라 개괄적으로 요약한 그림은 Figure 2와 같다. 이렇게 도입된 수많은 흡입제들이 COPD 환자들의 치료에 있어 큰 도움을 주었을 것이라고 생각된다. 최근에는 triple 흡입제가 도입될 예정으로, COPD 환자에서 흡입제를 적절하게 사용하여 개인 맞춤형 치료를 하는 것이 가능할 것으로 기대된다.

References

1. Curtis KJ, Meyrick VM, Mehta B, Haji GS, Li K, Montgomery H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as an adjunct to pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1349-57.
2. Güell MR, Cejudo P, Ortega F, Puy MC, Rodríguez-Trigo G, Pijoan JI, et al. Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:622-9.
3. Moore E, Newson R, Joshi M, Palmer T, Rothnie KJ, Singh S, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on exacerbation number and severity in people with COPD: an historical cohort study using electronic health records. *Chest* 2017; 152:1188-202.
4. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1066-73.
5. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2178-89.
6. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
7. Rennard SI, Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, et al. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1921-8.
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
10. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
12. Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Grönke L, Hamilton A, Zhai D, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:193-205.
13. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther* 2017;34:2518-33.
14. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29.
15. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73.
16. 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.
17. 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.
 18. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.