

IX

Current Updates in the Triple Therapy for Asthma

이창훈

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과

Large-scale randomized controlled trials have shown that triple inhaled therapy including inhaled corticosteroids (ICSs), long-acting beta2-agonists (LABAs) and long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) is more efficacious than ICS/LABA therapy. These studies showed triple therapy can be surely good treatment option for patients with uncontrolled asthma although the differences in treatment effect size were modest. The present paper also attempted to answer the following questions: When adding LAMA is most effective? When high dose ICS should be used? Will triple therapy show a comparable or better efficacy to biologics for those with type 2 phenotype asthma?

Key Words: Asthma, Long-acting muscarinic antagonist, Triple therapy

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@empal.com

1. 서론

천식에서 삼제 치료(triple therapy)는 질병 조절치료(controller therapy)로서 치료의 근간을 이루고 있는 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS), ICS만으로 조절되지 않을 때 조절 치료 및 증상 완화의 역할을 겸하는 long-acting beta2-agonist (LABA)에 더하여 long-acting muscarinic antagonist (LAMA)를 함께 쓰는 것을 말한다. 이 글에서는 최근에 발표된 하나의 흡입용기를 이용한 삼제 치료의 대규모 임상시험 결과들과 향후 추가적인 연구가 더 필요한 이슈 몇 가지에 대해 다루어 보고자 한다.

2. 본론

1) 하나의 흡입용 기구를 이용한 삼제 치료의 대규모 임상 시험 결과들

(1) **TRIMARAN+TRIGGER:** Virchow 등이 2019년에 발표한 2개의 double blind parallel 임상시험 (TRIMARAN, TRIGGER)은 ICS/LABA로 치료 중이면서 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이상 있었고 잘 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 총 2,592명을 무작위로 배정하여 삼제 치료(beclomethasone dipropionate (BDP)/formoterol/glycopyrronium)의 효과를 26주 FEV1과 52주 중등도 및 중증 급성 악화 발생률로써 비교 평가하였다. TRIGGER 연구는 기존에 고용량 ICS/LABA를 투여 중이던 환자들을 대상으로 고용량 ICS/LABA/LAMA (BDP/formoterol/ glycopyrronium 200/6/10 μ g bid)와 고용량 ICS/LABA (BDP/formoterol 200/6 μ g bid)을 비교하였으며 또한 BDP/formoterol 200/6 μ g bid와 함께 open label tiotropium 18 μ g qd을

사용한 치료를 비교하였다. TRIMARAN 연구에서는 기존에 중등용량 ICS/LABA를 투여 중이던 환자들을 대상으로 중등용량 삼제 치료(BDP/formoterol/glycopyrronium 100/6/10 μ g bid)와 중등 용량 ICS/LABA (BDP/formoterol 100/6 μ g bid)을 비교하였다. 두 연구 모두에서 삼제 치료 군은 ICS/LABA군에 비해 유의하게 pre-dose FEV1이 더 향상되었다(TRIGGER: 229 mL vs 157 mL; TRIMARAN: 185 mL vs 127 mL). 급성 악화율은 TRIMARAN 연구에서는 삼제 치료 군이 더 낮았으나 TRIGGER 연구에서는 통계적 유의성은 확인되지 못했다(TRIGGER: adjusted rate ratio, 0.88; 95% CI, 0.75~1.03; TRIMARAN: 0.85; 95% CI, 0.73-0.99)¹.

(2) IRIDIUM: Kerstjens 등은 중등도 용량 또는 고용량의 ICS/LABA 치료를 받고 있음에도 불구하고 지난 1년 동안 급성 악화를 한번 이상 경험하고 Asthma Control Questionnaire (ACQ)-7 점수가 1.5 이상인 18~75세 천식 환자 3,092명을 대상으로 무작위 임상시험을 진행하였다. 연구 참여자들은 2주의 run-in 기간 동안 중등도 용량 fluticasone propionate (FP)/salmeterol 250/50 μ g bid를 투여받고 이후 다음의 5개의 군으로 무작위 배정되어 52주 치료를 받았다: 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA (momentasone furoate [MF]/indacaterol/glycopyrronium 80/150/50 μ g qd), 중등도 용량 ICS/LABA (MF/indacaterol 160/150 μ g qd), 고용량 ICS/LABA/LAMA (MF/indacaterol/glycopyrronium 160/150/50 μ g qd), 고용량 ICS/LABA (MF/indacaterol 320/150 μ g qd), 고용량 FP/salmeterol 500/50 μ g bid. 일차 결과변수는 26주까지 trough FEV1의 변화로 계획되었다. Trough FEV1 변화는 중등도 용량 및 고용량 각각에서 ICS/LABA/LAMA가 ICS/LABA보다 76 mL, 65 mL 더 컸으며 고용량 FP/salmeterol과 비교해서는 중등도 용량 및 고용량 ICS/LABA/LAMA가 각각 99, 119 mL 더 컸다. 고용량 ICS/LABA/LAMA는 고용량 ICS/LABA보다 ACQ-7 점수 감소는 유의한 차이를 보이지 않았다. 고용량 ICS/LABA/LAMA는 고용량 ICS/LABA보다 전체(경증, 중등증, 중증 모두 포함) 급성 악화 위험이 유의하게 낮았으나(rate ratio, 0.79; 95% CI, 0.66~0.96) 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA는 중등도 용량 ICS/LABA와 전체 급성 악화 위험에서 차이를 보이지 않았다(rate ratio, 0.87; 95% CI, 0.72~1.06). 중등도 용량 및 고용량 ICS/LABA/LAMA는 각각 고용량 FP/salmeterol과 비교해 전체 및 중등증 이상 급성 악화의 위험을 유의하게 낮추었다. 다섯 군 모두 의미 있는 부작용의 증가는 확인되지 않았다².

(3) CAPTAIN: Lee 등은 중등도 용량 또는 고용량의 ICS/LABA 치료를 받고 있음에도 불구하고 지난 1년 동안 급성 악화를 한번 이상 경험하고 ACQ-7 점수가 1.5 이상인 천식 환자 5,185명을 대상으로 무작위 임상시험을 진행하였다. 임상시험 참여자들은 52주 동안 다음 6개 군으로 무작위 배정되어 치료받았다: 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA (fluticasone furoate [FF]/vilanterol/umeclidinium 100/25/62.5 μ g qd), 중등도 용량 ICS/LABA/절반 용량 LAMA (FF/vilanterol/umeclidinium 100/25/31.25 μ g qd), 중등도 용량 ICS/LABA (FF/vilanterol 100/25 μ g qd), 고용량 ICS/LABA/LAMA (FF/vilanterol/umeclidinium 200/25/62.5 μ g qd), 고용량 ICS/LABA/절반 용량 LAMA (FF/vilanterol/umeclidinium 200/25/31.25 μ g qd), 고용량 ICS/LABA (FF/vilanterol 200/25 μ g qd). 일차 결과 변수는 24주 trough FEV1의 변화로 계획되었다. 중등도 용량 및 고용량 각각에서 ICS/LABA/LAMA 군은 ICS/LABA 군보다 trough FEV1이 96~110 mL, 82~92 mL 더 향상되었다. ICS/LABA군

Table 1. Summary of results from recent studies (TRIMARAN/TRIGGER, IRIDIUM, CAPTAIN)

Study	Comparisons	FEV1 \uparrow (mL)	Δ ACQ	AE \downarrow (RR)
TRIMARAN	Med ICS/LABA/LAMA vs Med ICS/LABA	57 (15,99)		0.85 (0.73,0.99)
IRIDIUM	Med ICS/LABA/LAMA vs Med ICS/LABA	76 (41,111)	-0.07 (-0.15,0.01)	0.87 (0.72,1.06)
CAPTAIN	Med ICS/LABA/LAMA vs Med ICS/LABA	110 (66,153)	-0.12 (-0.21,-0.02)	0.78 (0.61,1.01)
TRIGGER	High ICS/LABA/LAMA vs High ICS/LABA	73 (26,120)		0.88 (0.75,1.03)
IRIDIUM	High ICS/LABA/LAMA vs High ICS/LABA	65 (31,99)	0.01 (-0.07,0.09)	0.79 (0.66,0.96)
CAPTAIN	High ICS/LABA/LAMA vs High ICS/LABA	92 (49,135)	-0.06 (-0.16,0.03)	0.97 (0.73,1.28)

대비 ACQ-7 점수 개선 효과는 중등도 용량 ICS/LABA/LAMA에서만 확인되었다. 급성 악화 위험은 ICS/LABA/LAMA 군과 ICS/LABA 군에서 유의한 차이가 없었다. 여섯 개 군 모두에서 특별히 부작용에 대한 우려는 없었다³.

(4) 세 무작위 임상시험 결과들 정리: 이상의 세 가지 무작위 임상시험 결과를 정리하면 Table 1과 같다.

이들 연구를 모두 포함한 메타분석에서 중등도 용량 및 고용량 ICS/LABA/LAMA 치료는 ICS/LABA 치료에 비하여 중등도 및 중증 급성 악화, trough FEV1, ACQ 점수 개선 효과 모두 더 효과적인 것으로 나타났다⁴.

2) 추가 연구가 필요한 이슈들

(1) LAMA 치료에 더 유리한 천식 환자 하위군이 있는가?: 먼저 ICS 치료효과 예측에 도움이 되는 2형 염증 바이오마커는 LAMA 효과와 무관하였다. Primo-TinA-asthma1/2와 MezzoTinA-asthma1/2 연구 참여자 전체에 대한 분석에서 혈중 IgE 값과 호산구 값은 LAMA 효과에 미치는 영향이 없었다⁵. CAPTAIN 연구에서도 혈중 호산구 값과 호기산화질소(FeNO) 값은 LAMA 효과에 미치는 영향이 없었다⁴. TRIGGER, TRIMARAN 연구 참여자에 대한 분석에서 기관지 확장제에 의한 기도역성이 400 mL 초과인 하위 군에서 LAMA는 급성 악화 위험을 더 많이 낮출 수 있는 것으로 나타났다. 하지만 FEV1 개선에 미치는 영향은 별 차이가 없었고 peak expiratory flow rate (PEF)는 오히려 400 mL 이하 군이 더 LAMA에 좋은 반응을 보였다⁶. 정리하자면 LAMA 추가가 더 도움이 될 수 있음을 예측 가능한 하위 군은 찾지 못한 상태라 하겠다.

(2) 고용량의 ICS를 포함한 삼제 치료가 중등도 용량의 ICS를 포함한 삼제 치료보다 효과가 더 좋은가?: 메타분석에서 고용량의 ICS를 포함한 삼제 치료가 중등도 용량의 ICS를 포함한 삼제 치료보다 FEV1 개선, ACQ 개선, 급성 악화 감소 효과가 더 좋다는 보고가 있다. 그러나 전체적으로는 그 효과 크기의 차이는 크지 않았다. 급성 악화는 20% (95% CI, 5~34%) 줄였으나 FEV1와 ACQ 개선 효과는 각각 33 mL, 0.05점 차이에 그쳐 minimal clinical important difference (MCID)보다 많이 낮았다⁴. 그러나 혈중 호산구 값이 높을수록, 그리고 FeNO 값이 높을수록 고용량의 ICS를 포함한 삼제 치료가 중등도 용량의 ICS를 포함한 삼제 치료보다 FEV1 개선 효과 및 중등도 이상의 급성 악화 예방 효과가 더 컸다는 CAPTAIN 연구 결과는 관심을 모은다³.

(3) 삼제 치료가 생물학적 제제(biologics) 만큼의 효과가 있는가?: 이에 대한 직접적인 비교 연구는 없다. 그러나 삼제 치료가 2형 천식 여부와 무관하게 효과가 비슷할 것이라는 가정 하에 항 IL-5 치료제의 FEV1 개선 효과가 90 mL, 급성 악화 감소 효과가 34% 정도라는 메타 분석 결과⁷ 등을 고려하면 삼제 치료는 FEV1 개선효과는 비슷하지만 급성 악화 감소 효과는 상대적으로 떨어질 것임이 예상된다.

3. 결론

최근 여러 대규모 임상시험들은 공히 삼제 흡입용 약제 치료가 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 효과적인 치료 수단임을 잘 보여주었다. 향후 천식 환자에서도 LAMA를 포함한 삼제 치료가 더 널리 이용될 것으로 전망된다. 그러나 어떤 경우에 LAMA를 추가하는 삼제 치료가 더 유리할 지, ICS는 언제 고용량으로 쓰는 것이 더 좋은 지, 그리고 생물학적 제제와 효과 차이는 어떠한 지 등 아직 추가적인 연구들이 필요한 궁금증은 많이 남아 있다.

References

1. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled

- phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-49.
2. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1000-12.
 3. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:69-84.
 4. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021;2004233. doi: 10.1183/13993003.04233-2020. [Epub ahead of print]
 5. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium respimat add-on is efficacious in symptomatic asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6: 923-35.e9.
 6. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res* 2020;21:285.
 7. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166833.