



## New treatment of COPD beyond LAMA/LABA and ICS

신선혜

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

Current maintenance pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are mostly confined to inhaled bronchodilators (long-acting muscarinic antagonist [LAMA] and/or long-acting beta-2 agonist [LABA]) and corticosteroids. For some patients who experience frequent exacerbation despite these treatment, additional agent such as roflumilast, an orally administered phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitor, or long-term azithromycin, a macrolide antibiotic, could be used to reduce the risk of exacerbation.

There have been continued attempts to develop drugs beyond bronchodilators and corticosteroid. However, many of those approaches have failed to reach the clinical practice. This article will firstly review the established pharmacologic therapies: roflumilast and long-term azithromycin. Next, among various novel agents that have been studied in recent years, inhaled dual PDE 3/4 inhibitor (ensifentrine) and the biological agents targeting type 2 inflammations (mepolizumab, benralizumab, and itepekimab) will be introduced.

Keywords: biologics, chronic obstructive pulmonary disease, macrolide, pharmacotherapy, phosphodiesterase inhibitors

Corresponding author: Sun Hye Shin, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: freshsun@g.skku.edu

### 1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 치료는 지난 20여년간 많은 발전을 이루었지만, 약물 치료는 대부분 흡입 기관지 확장제와 흡입 스테로이드 치료에 국한 되어있다. COPD 신약을 개발하려는 시도가 지속되어왔으나, 임상 단계까지 도달한 약물은 드물고, 이후에도 임상시험에서 효과를 입증하는데 실패한 경우가 대부분이다. 현재까지, 흡입 기관지확장제와 흡입 스테로이드를 제외하고, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Report 에서 COPD 급성 악화 예방 목적으로 포함 된 약제는 경구 phosphodiesterase (PDE) 4 차 단제, macrolide 항생제 장기 치료, 그리고 mepolizumab 과 benralizumab 정도 뿐이다<sup>1</sup>. 본 종설에서는 그 사용이 비교적 확립 된 PDE 4 inhibitor 와 azithromycin 에 대하여 고찰하고, 임상시험 결과가 발표 된 여러 신약 중, 흡입 PDE 3/4 inhibitor 와 2형 염증(Type 2 inflammation) 표적 생물학적 제제(mepolizumab, benralizumab, itepekimab) 을 소개하고자 한다.

## 2. 경구 phosphodiesterase (PDE) 4 차단제

Phosphodiesterase 4 는 많은 염증 세포와 기도 세포 내의 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 를 조절하는 주요한 역할을 한다. Roflumilast 는 경구로 복용하는 PDE 4 차단제로서, PDE 4 를 강력하고 선택적으로 억제하여 항염증 효과를 갖는다<sup>2,3</sup>. 또한 호중구에 직접적으로 작용하고, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 기능을 회복시켜 점액 청소를 증가시키며 당질 코르티코이드 저항성을 개선시킨다<sup>2,3</sup>. 초기 임상 연구에서 Roflumilast 는 COPD 환자에서 급성 악화 발생률을 위약 대비 14.3% 유의하게 감소시켰는데, 특히 만성 기관지염 증상이 있는 환자와 ICS 를 복용 중인 환자에서 효과가 더 컸다<sup>4</sup>. 후속 연구들에서, 흡입 지속성 베타2 작용제(long-acting beta2 agonist, LABA) 를 복용하고 있는 환자, 1년간 3회 이상의 잦은 급성 악화력이 있는 환자, 특히 입원을 할 정도의 중증 악화력이 있는 환자에서 Roflumilast 의 COPD 급성 악화 예방효과가 뚜렷한 것으로 알려졌다<sup>5-7</sup>. 또한, 혈액 호산구 증가가 Roflumilast 효과를 예측 할 수 있는 지표로 분석되었는데, 급성악화로 인한 입원력이 있었던 환자에서 혈액 호산구가 150개/uL 이상인 경우 위약에 비하여 34.5%, 혈액 호산구가 300개/uL 이상인 경우 위약에 비하여 42.7% 나 급성 악화를 감소시킬 수 있었다<sup>8</sup>. Roflumilast 복용 14주 후 기관지 점막 생검과 유도객담 검사상 호산구 세포 수가 감소한 소견 또한 Roflumilast 의 효과가 호산구를 매개로 할 수 있다는 점을 뒷받침 한다<sup>9</sup>. 반면, 실제 임상진료에서 Roflumilast 사용을 제한시키는 주된 문제는 약물 부작용으로 대표적으로 설사, 체중감소, 오심, 식욕 부진 등이 있다<sup>10</sup>. 그러나, 이러한 부작용들은 치료 초기에 발생하며 시간이 지날 수록 감소하는 경향을 보인다<sup>11</sup>. 체질량지수가 23 kg/m<sup>2</sup> 미만인 경우 부작용으로 약을 중단할 가능성이 3배 가까이 높으므로, 서양에 비해 체중이 낮은 우리나라 환자의 경우, 하루 250 mcg 저용량으로 치료를 시작하여 이후 500 mcg 으로 증량하는 방법을 사용해볼 수 있다<sup>12,13</sup>.

## 3. Macrolide 항생제 장기 치료

Macrolide 계열 항생제는 항균작용 외에도 면역조절(immunomodulatory) 작용을 가지고 있어서 호중구 매개의 폐손상을 완화시키고 점액섬모 청소기능을 촉진시킨다. 총 2,151 명의 COPD 환자를 포함 한 메타 분석에서 저용량 Macrolide 항생제 장기 치료는 대조군 대비 악화 발생을 감소(Odds ratio [OR] 0.4; 95% Confidence interval [CI] 0.24, 0.65) 시켰으며, 임상적으로 유의한 최소차이(Minimal Clinically Important Difference, MCID)에는 미치지 못하였으나 St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) 로 측정된 삶의 질도 향상시켰다<sup>14</sup>. 메타 분석에 포함 된 연구들 중 Azithromycin (매일 250 mg 또는 주 3회 500 mg)과 Erythromycin (매일 2회 250 mg)이 통계적으로 유의한 효과가 있었으며, 대체로 1년 (최소한 6개월) 이상 치료할 때 효과가 있었다<sup>14</sup>. 산소 치료를 받거나 1년 이내 급성악화력이 있는 1,142명의 COPD 환자를 대상으로 한 임상 시험의 사후 분석결과에서, GOLD grade II, 65세 이상, 과거 흡연자가 Azithromycin 에 대한 치료 반응이 좋은 것으로 알려져 있다<sup>15</sup>. 최근 발표 된 단일 기관의 연구에서, 3개월 이상 Azithromycin 을 복용 한 COPD 환자들을 후향적으로 조사하였을 때 대부분 과거 악화력(91.5%) 이 있고, ICS 를 사용하고 있었으며(68%), 중앙값 15 개월 Azithromycin 을 복용하였다. 그 가운데, 기관지확장증이 동반 되어있는 경우(N = 43), 기관지확장증이 동반 되지 않은 환자(N = 16) 에 비하여 Azithromycin 치료 12개월까지의 악화 발생이 유의하게 감소(Adjusted OR 0.15; 95% CI 0.03, 0.87) 함을 보였으며, COPD assessment test (CAT) score 2점 이상 감소되는 비율도 유의하게 높았다<sup>16</sup>. Macrolide 장기 치료의 부작용으로는 항생제 내성 증가, QTc 연장, 청력 감소와 위장 장애가 있는데, 위약대비 모든 종류의 Macrolide 의 부작용 위험도(OR 1.98) 에 비하여 Azithromycin (OR 1.51) 이 좀 더 나은 편이며<sup>14</sup>, 이러한 부작용들을 모두 고려한 이득-위험 분석에서도, 20년간 100명의 COPD 환자를 치료 시 악화는 116 건 감소, 청력 및 소화기 부작용은 각각 4건 증가, 전체 질-보정수명(Quality-adjusted life year) 은 17.9 년

증가하는 것으로 계산되어, 치료의 이득이 위험을 크게 상회하는 것으로 생각 된다<sup>17</sup>.

#### 4. 흡입 이중 PDE 3/4 차단제

PDE 4가 주로 염증세포와 상피세포에 작용하여 항염증 및 점액섬모 청소 효과를 갖는데 비해, PDE 3 는 기도 평활근에 분포하여 기관지확장 효과를 갖고 있어서, PDE 3 와 PDE 4 를 동시에 차단하면 상승(synergistic) 효과가 있다<sup>18,19</sup>. Ensifentrine 은 흡입 이중 PDE 3/4 길항제로서, 임상 2b 시험 결과들이 발표되었고 현재 3상 시험이 진행 중이다. 총 405명의 COPD 환자를 대상으로 한 연구에서, Ensifentrine 분무 요법은 위약과 비교하여 치료 4주 짜의 peak forced expiratory volume in 1s (FEV<sub>1</sub>)을 유의하게 증가시켰으며, Ensifentrine 3 mg 용량에서 FEV<sub>1</sub> 200 mL 증가를 보였고<sup>20</sup>, 호흡기 증상의 유의한 개선을 보였다<sup>20,21</sup>. 이 연구는 다른 지속성 기관지 확장제를 사용하지 않은 환자에서 이루어졌으나, 흡입 지속성 항콜린제(Long-acting muscarinic antagonist, LAMA) 를 사용중인 환자에서 추가적 치료(add-on therapy) 로서 시행 된 후속 연구에서도, 치료 4주 짜의 peak FEV<sub>1</sub>이 여전히 유의한 증가(129 mL)를 보였다<sup>22</sup>. 또한, SGRQ-C 점수도 MCID 인 4점 이상 감소 되었다<sup>22</sup>. 하지만 현재까지의 연구 결과만으로는 COPD 의 유지 치료로 권고하는 데는 제한이 있으며, 급성 악화나 폐기능 감소의 예방, 동반 질환 및 사망률에 대한 이득이 있는지 추가 연구가 필요하다.

#### 5. 2형 염증 표적 생물학적 제제

COPD 환자의 10% 에서 40% 정도는 2형 염증의 특징을 가지고 있다. 2형 염증 과정에는 선천면역(innate immunity) 과 후천면역(adaptive immunity) 가 모두 관여하는데, 후천면역에서 Th2 세포가 분비하는 interleukin(IL)-4, IL-5, IL-13 이 2형 염증의 중요한 cytokine 이며, 선천면역에서 손상된 상피세포 및 대식세포에서 분비되는 IL-33 이 중요한 cytokine 으로 알려져 있다<sup>23</sup>. 이러한 주요 cytokine 의 작용을 표적으로 하는 생물학적 제제들이 천식 뿐 아니라 COPD 에서도 활발하게 연구되고 있으며, 현재까지 발표 된 몇가지 약제를 간단히 소개하고자 한다.

Benralizumab 은 항 IL-5 receptor 항체로, 총 82명의 COPD 환자를 대상으로 한 초기 연구에서 전체 환자군에서는 급성 악화 감소의 유의한 효과를 보이지 않았고, 폐기능에서만 임상적으로 유의한 개선을 보였다<sup>24</sup>. 이후 대규모 3상 연구인 GALATHEA (N = 1,120) 와 TERRANOVA (N = 1,545) 연구가 혈액 호산구 220개/uL 이상이며 급성악화력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 시행되었으나, 세 종류의 Benralizumab 용량(10 mg, 30 mg, 100 mg) 모두에서 연간 급성 악화 감소에 대한 유의한 효과는 보이지 않았다<sup>25</sup>. 두 임상시험에 포함 된 환자들을 합하여 사후 분석을 하였을 때, 급성악화력이 있는 혈액 호산구 220개/uL 이상의 COPD 환자에서 1) 지난 12 개월간 3회 이상의 급성 악화, 2) FEV<sub>1</sub> < 40% pred, 3) 기관지확장제 반응  $\geq$  15%, 4) 3제 요법을 사용 중인 경우 Benralizumab 100 mg 사용시 급성 악화 감소 효과가 큰 것을 확인하였다<sup>26</sup>. 다음으로, Mepolizumab 은 항 IL-5 항체로, 3상 연구인 METREX (N = 836) 와 METREO (N = 448) 연구가 급성악화력이 있고 ICS 를 사용중인 COPD 환자에서 시행되었는데, METREX 연구의 Eosinophilic 표현형 환자군에서만 연간 급성 악화 발생률을 감소시켰다(Relative ratio [RR] 0.82; 95% CI 0.68, 0.98)<sup>27</sup>. 그 중에서도 특히, 혈액 호산구가 높을수록 그에 비례하여 Mepolizumab 의 효과가 증가하여, 혈액 호산구는 Mepolizumab 의 치료 반응을 예측하는 중요한 바이오마커로 생각 된다<sup>27,28</sup>. 마지막으로 Itepekimab 은 항 IL-33 항체로, 임상 2a 시험 결과가 최근 발표되었다. 총 343명의 COPD 환자를 대상으로 연구에서 Itepekimab 은 위약과 비교하여 연간 급성 악화 발생률을 유의하게 감소시키지 못하였으나, FEV<sub>1</sub>이 약간 증가되었으며(60 mL; 95% CI 10, 100), 하위그룹 분석에서 과거 흡연자에서는 통계적으로 유의하게 급성 악화 감소효과가 있음(RR 0.58; 95% CI 0.39, 0.85)을 보여주었다<sup>29</sup>.

## 6. 결론

현재까지 COPD 약물 치료의 근간은 흡입 기관지 확장제 치료이며, 급성 악화가 있는 환자에서 흡입 스테로이드 치료가 권고된다. 흡입 기관지 확장제 및 흡입 스테로이드 치료에도 불구하고 급성 악화가 반복되는 환자에서, PDE 4 차단제인 Roflumilast 와 Macrolide 항생제인 Azithromycin 장기치료를 적극적으로 사용해볼 수 있으며, 각각의 치료 효과가 큰 환자 특성들이 알려져 있다. 그 외 여러가지 신약들이 활발하게 연구되고 있으나, 아직 까지 견고한 근거를 바탕으로 COPD 치료로 사용을 권고할 수 있는 약제는 없는 실정이다.

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 update. <http://www.goldcopd.org> Date last accessed: August 30, 2021.
2. Rabe KF: Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
3. Rhee CK, Kim DK: Role of phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Intern Med* 2020;35:276-283.
4. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ: Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
5. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbröker D, Fabbri LM: Roflumilast with long-acting  $\beta$ 2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553-560.
6. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, Alagappan VK, Siddiqui S, Rekeda L, Miller CJ, et al: Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-567.
7. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM: Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017;50.
8. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, Alagappan VKT, Siddiqui S, et al: Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:1268-1278.
9. Rabe KF, Watz H, Baraldo S, Pedersen F, Biondini D, Bagul N, Hanauer G, Göhring UM, Purkayastha D, Román J, et al: Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:827-836.
10. Michalski JM, Golden G, Ikari J, Rennard SI: PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:134-142.
11. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD: Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-571.
12. Kim KH, Kang HS, Kim JS, Yoon HK, Kim SK, Rhee CK: Risk factors for the discontinuation of

- roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3449-3456.
13. Watz H, Bagul N, Rabe KF, Rennard S, Alagappan VK, Román J, Facius A, Calverley PM: Use of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in patients with severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:813-822.
  14. Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y: Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3813-3829.
  15. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, Criner GJ, Casaburi R, Connett J, Lazarus SC, et al: Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503-1508.
  16. Choi Y, Shin SH, Lee H, Cho HK, Im Y, Kang N, Choi HS, Park HY: Favorable Response to Long-Term Azithromycin Therapy in Bronchiectasis Patients with Chronic Airflow Obstruction Compared to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients without Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:855-863.
  17. Ahmadian S, Sin DD, Lynd L, Harrison M, Sadatsafavi M: Benefit-harm analysis of azithromycin for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2021[Online ahead of print].
  18. Matera MG, Cazzola M, Page C: Prospects for COPD treatment. *Curr Opin Pharmacol* 2021;56:74-84.
  19. Martin C, Burgel PR, Roche N: Inhaled Dual Phosphodiesterase 3/4 Inhibitors for the Treatment of Patients with COPD: A Short Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:2363-2373.
  20. Singh D, Martinez FJ, Watz H, Bengtsson T, Maurer BT: A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD. *Respir Res* 2020;21:47.
  21. Watz H, Rickard K, Rheault T, Bengtsson T, Singh D: Symptom Improvement Following Treatment with the Inhaled Dual Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine in Patients with Moderate to Severe COPD - A Detailed Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2199-2206.
  22. Ferguson GT, Kerwin EM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K: A Dose-Ranging Study of the Novel Inhaled Dual PDE 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine in Patients with COPD Receiving Maintenance Tiotropium Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1137-1148.
  23. Brightling C, Greening N: Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J* 2019;54.
  24. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., Bafadhel M, She D, Ward CK, Xu X, Birrell C, van der Merwe R: Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014;2:891-901.
  25. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, Sin DD, Vogelmeier CF, Sciruba FC, Bafadhel M, et al: Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; 381:1023-1034.
  26. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, Makulova N, Shih VH, Brooks L, Barker P, et al: Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2020;8:158-170.
  27. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, Martinot JB, Sagara H, Albers FC, Bradford ES, et al: Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-1629.

28. Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Scirba FC, Bradford ES, Schweiker Harris S, Mayer B, Rubin DB, Yancey SW, Paggiaro P: Mepolizumab for Eosinophil-Associated COPD: Analysis of METREX and METREO. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1755-1770.
29. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, Staudinger H, Horowitz JE, Baras A, Ferreira MA, et al: Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1288-1298.