

V

Debate on the Positioning of ICS as the First Combination Option in Group D of COPD: Pro

이창훈

서울대학교병원 내과

GOLD group D includes symptomatic COPD patients at high risk, who are the major target group requiring adequate treatment. The current GOLD guideline recommends a combined therapy with LABA and LAMA. However, recent large clinical trials showed different results. I reviewed the recent trials and conducted meta-analysis regarding the efficacy and safety between LABA/LAMA therapy and ICS-containing therapies including ICS/LABA/LAMA and ICS/LABA especially in group D COPD patients. ICS/LABA/LAMA and ICS/LABA treatment had better efficacy in reducing exacerbation risk and mortality than LABA/LAMA therapy. ICS-containing therapy increased the risk of pneumonia, however, the benefits could offset the harmful effects. This review favors the ICS-containing combination therapy should be considered as the first line therapy for group D COPD patients.

Key Words: GOLD, Group D, COPD, ICS, LABA, LAMA

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: +82-2-2072-4743, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@gmail.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 환자 중 GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) Group D란 현재 증상이 적지 않고(more symptom) 향후 급성 악화 등 위험이 높은(high risk) 환자군으로 GOLD A-B-C-D 분류에서 가장 좋지 않은 군에 해당한다. 따라서 Group D 환자군에서 어떤 약제가 가장 적절한 치료제인지는 매우 중요한 주제라 하겠다. 여기서는 흡입용 스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS)와 다른 흡입용 기관지확장제를 같이 투여하는 것이 Group D 환자의 초기 치료로 가장 적절함을 밝힐 것이다. ICS와 다른 기관지확장제의 병용투여방법은 ICS와 지속형 베타촉진제(long-acting beta-agonist, LABA)를 같이 쓰는 ICS/LABA, 여기에 지속형 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)를 더한 ICS/LABA/LAMA 치료가 있겠다. 2017년 11월에 발간된 현행 GOLD 지침은 Group D의 초기 치료로서 LABA/LAMA 병용 투여를 권고하고 있다¹. 따라서, 이 글에서 ICS가 포함된 병용치료법인 ICS/LABA와 ICS/LABA/LAMA의 비교 대상을 LABA/LAMA로 한정하여 Group D 환자의 치료성적을 급성 악화, 사망 및 안전성 면에서 최근의 주요 연구들을 바탕으로 비교하고자 한다. 또한 Group D는 폐기능(forced expiratory volume in one second, FEV1)을 제외하고 증상과 위험도만으로 분류한 최근 GOLD 지침에 기반하여 분류하기로 한다¹.

2. 본론

1) 급성 악화

(1) **ICS/LABA vs LABA/LAMA:** FLAME 연구는 FEV1 25~59%이면서 mMRC \geq 2, 지난 1년 동안 급성 악화력 \geq 1인 COPD 환자 3,362명을 대상으로 ICS/LABA인 fluticasone propionate (FP) / salmeterol (SAL) 500/50 μ g bid 또는 LABA/LAMA인 indacaterol (IND) / glycopyrronium (GLY) 110/50 μ g qd을 52주 동안 투여하여 primary endpoint로서 any acute exacerbation 발생률을 non-inferiority로 평가한 연구이다. 이 연구에서 LABA/LAMA 군은 ICS/LABA 군과 비교하여 primary endpoint를 만족하였고 superiority test에서도 유의하게 우월한 효과를 보여주었다(Per-protocol population; rate ratio, 0.89; 95% CI, 0.83~0.96)². 그러나, 이 연구는 Group D 뿐만 아니라 Group B도 포함하고 있어서 Group D에서만 결과가 궁금해진다. 이에 대한 post hoc analysis가 이후 출판되었다. FLAME 연구에 참여한 Group D만을 대상으로 한 분석에서 LABA/LAMA와 ICS/LABA 군 간에는 유의한 급성 악화율의 차이를 보이지 않았다(rate ratio, 0.86; 95% CI, 0.74~1.00)³.

IMPACT 연구는 CAT \geq 10인 COPD 환자로서 FEV1 < 50%이면서 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 1이거나 FEV1 50~80%이면서 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 2인 1,035명에게 ICS/LABA/LAMA인 fluticasone furoate (FF) / vilanterol (VIL) / umeclidinium (UMEC) 100/25/62.5 μ g qd, ICS/LABA인 FF/VIL 100/25 μ g qd, LABA/LAMA인 VIL/UMEC 25/62.5 μ g qd 치료를 비교하였고 primary endpoint는 moderate-to-severe exacerbation rate이었다. 이중 두 dual therapy의 효과를 비교하였을 때 ICS/LABA는 LABA/LAMA 치료에 비해 유의하게 moderate-to-severe exacerbation rate를 감소시키는 것으로 나타났다(1.07 vs 1.21 per year; p<0.05). 또한 IMPACT 연구는 prespecified analysis로서 Group D 환자군만에서 결과도 보여주었다. Group D 환자군만에서 시행한 분석에서도 ICS/LABA 군은 LABA/LAMA 군과 비교하여 유의하게 moderate-to-severe exacerbation rate를 감소시키는 것으로 나타났다(1.06 vs 1.32 per year; rate difference, -25%; 95% CI, -13 to -38)⁴.

정리하면, Group D 환자군에서 ICS/LABA 치료는 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화를 줄이는 효과에 있어 유의한 차이가 없는 결과 하나와 더 우월한 결과 하나를 보여주고 있다.

(2) **ICS/LABA/LAMA vs LABA/LAMA:** TRIBUTE 연구는 FEV1 < 50%, CAT \geq 10이면서 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 1인 COPD 환자 1,532명에 대해 ICS/LABA/LAMA 치료인 beclomethasone (BDP) / formoterol (FOR) / glycopyrronium (GLY) 87/5/9 μ g bid 치료와 LABA/LAMA인 IND/GLY 85/43 μ g qd 치료를 52주 동안 비교하여 moderate-to-severe exacerbation rate를 primary endpoint로 다룬 임상시험이다. 이 연구에서 ICS/LABA/LAMA 치료는 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화 위험을 유의하게 감소시켰다(rate ratio, 0.85; 95% CI, 0.72~0.99). TRIBUTE 연구에서도 prespecified subgroup analysis를 시행하였는데 지난 1년 동안 급성악화력 \geq 2인 Group D 환자군에서는 두 치료법 사이에 유의한 차이는 확인되지 않았다(rate ratio, 0.962; p>0.05)⁵.

IMPACT 연구에서는 ICS/LABA/LAMA 치료가 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화 위험을 유의하게 감소시켰고(0.91 vs 1.21 per year; p<0.001) Group D만 분석하였을 때도 moderate-to-severe exacerbation 위험에 있어 ICS/LABA/LAMA의 유의한 우월성을 보여주었다(0.94 vs 1.32 per year; rate difference, -28%; 95% CI, -21 to -35)⁴.

(3) **요약:** 정리하면, Group D 환자군에서 ICS/LABA/LAMA 치료는 LABA/LAMA 치료와 비교하여 급성 악화를 줄이는 효과에 있어 유의한 차이가 없는 결과 하나와 더 우월한 결과 하나를 보여주고 있다.

필자 등이 211개의 임상시험 218,090명을 대상으로 시행한 Bayesian network meta-analysis에서는 ICS/LABA/LAMA가 LABA/LAMA보다 급성 악화 위험을 유의하게 줄이는 것으로 나타났으며, ICS/LABA와 LABA/LAMA 간에는 유의한 차이가 없었다.

2) 사망

(1) **ICS/LABA vs LABA/LAMA:** IMPACT 연구에서 ICS/LABA군은 LABA/LAMA군에 비하여 유의하게 치료중 (on-treatment) 사망 위험을 낮추는 것으로 나타났다($p=0.02$)⁴. 반면 FLAME 연구에서는 ICS/LABA군과 LABA/LAMA군은 치료 중 사망자 수에서 동일하였다(24명 vs 24명). 그러나 Group D에서 이루어진 subgroup analysis는 확인할 수 없었다.

(2) **ICS/LABA/LAMA vs LABA/LAMA:** TRIBUTE 연구에서 ICS/LABA/LAMA 치료군은 LABA/LAMA 치료군에 비해 사망자 수가 좀 더 적었으나 통계적인 유의성은 없었다(3명 vs 8명)⁵. IMPACT 연구에서는 ICS/LABA/LAMA 치료가 LABA/LAMA 치료와 비교하여 유의하게 치료중 사망 위험이 낮았다($p=0.01$)⁴. 그러나, Group D에서 이루어진 subgroup analysis는 확인할 수 없었다.

(3) **요약:** ICS/LABA 치료나 ICS/LABA/LAMA 치료는 LABA/LAMA 치료에 비해 사망위험을 낮춘다는 연구결과와 차이가 없다는 연구결과가 상존하고 있다. 다만, LABA/LAMA군이 사망위험을 더 낮출 것으로 여겨지는 결과는 없었다. Group D에서만 분석된 바는 없으나, 사망 위험이 가장 높은 군이 Group D라는 점을 고려하면 의미 있는 결과라 하겠다.

필자 등의 Bayesian network meta-analysis에서는 ICS/LABA/LAMA와 ICS/LABA는 각각 LABA/LAMA보다 사망 위험을 낮추는 것으로 나타났다.

3) 부작용

(1) **폐렴:** ICS/LABA 및 ICS/LABA/LAMA와 같이 ICS가 포함된 치료의 가장 큰 우려는 폐렴 위험을 증가시킬 수 있다는 것이다. 여러 연구들과 메타분석에서 ICS는 폐렴의 위험을 높이는 것으로 나타나 있고⁶ 최근의 IMPACT 연구에서도 계산해보면 ICS 투여가 폐렴을 일으키는 number needed to harm이 28.2명-년으로 적지 않은 위험임을 알 수 있다. 그러나 폐렴으로 인한 위험을 급성 악화를 감소시키는 이득으로 상쇄하고도 남는다는 견해가 있으며⁴ 오히려 이전에 ICS 투여를 한 경우에 폐렴의 치료 성적 자체는 더 좋다는 연구결과들^{7,8}도 있다. 그리고 무엇보다 ICS 투여가 폐렴은 더 발생시켜도 폐렴으로 인한 사망위험을 높인다는 근거는 약하다⁹. 따라서, 과연 폐렴 때문에 ICS가 포함된 치료를 자제해야 하는지는 물음표라 할 수 있겠다.

(2) **그 밖의 부작용:** 이론적으로 ICS는 전신 스테로이드의 부작용이 발생할 수 있다. 그러나 그 위험수준은 전신 투여보다 현저히 낮다. 실제 ICS 투여가 당뇨병¹⁰, 골절⁶, 백내장⁶의 위험을 증가시킨다는 뚜렷한 증거는 없다. 그러나 국소 부작용의 위험은 높일 수 있는데 대표적인 것이 상술한 폐렴이며 결핵의 위험도 높인다^{11,12}는 것이 알려져 있다. 그러나 결핵의 경우 10년 동안 추적관찰 동안 COPD 환자의 3% 미만에서 발생하는 것으로 나타나 과연 중요한 의미가 있을 지 불분명하다¹².

3. 결론

이상의 문헌 고찰 결과 ICS/LABA와 ICS/LABA/LAMA와 같이 ICS를 포함한 병용치료법은 LABA/LAMA보다 급성 악화 감소, 사망 위험 감소의 측면에서 보다 나은 결과들을 보여주었다고 할 수 있으며 이는 폐렴과 같은 부작용으로 인한 손해의 측면보다 더 크다고 할 수 있다. 급성 악화와 사망 위험이 높다고 할 수 있는 Group D 환자에서 보다 우선적으로 ICS/LABA 또는 ICS/LABA/LAMA 치료를 고려하는 것은 과학적인 근거가 있다고 하겠다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Gold 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Manage-

- ment, and Prevention of Copd [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 10]. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
2. 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.
 3. Vogelmeier CF, Chapman KR, Miravittles M, Roche N, Vestbo J, Thach C, et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1125-34.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD002991.
 7. Sellares J, López-Giraldo A, Lucena C, Cilloniz C, Amaro R, Polverino E, et al. Influence of previous use of inhaled corticoids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1241-8.
 8. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, Pugh MJ, Anzueto A, Metersky ML, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312-6.
 9. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD010115.
 10. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012;106:1487-93.
 11. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
 12. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.