

## VI

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

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Inhaled corticosteroid (ICS) is an important drug in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Blood eosinophil is so far useful biomarker for ICS. However, the predictive value of blood eosinophil for sputum eosinophil is weak. Variability of blood eosinophil level is also problem. ICS can decrease exacerbation in some COPD patients. However, it also can increase risk of pneumonia, tuberculosis, and non-tuberculosis mycobacteria lung disease. Moreover, it was reported that use of ICS was associated with diabetes and fracture. Thus, personalized treatment is needed when prescribing ICS to COPD patients.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Inhaled corticosteroid, Pneumonia, Tuberculosis

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook77@gmail.com

### 1. Introduction

현재 국내외 COPD 진료 지침에서 ICS는 일부 환자에게만 선택적으로 권고되고 있다. ICS 사용과 관련된 문제점들을 검토해 보고자 한다.

### 2. IMPACT 연구 분석에 있어 고려해야 할 사항들

2018년도에 발표된 IMPACT 연구는 COPD 환자들에게 ICS가 악화를 낮추는데 도움이 됨을 잘 보여주었다<sup>1</sup>. 하지만 이 연구 결과를 해석할 때 다음 사항들을 고려하여야 한다. 첫째, 이전 다른 COPD clinical trial에서는 천식의 과거력이 있는 환자는 exclusion을 하였다. 하지만 IMPACT 연구에서는 과거 천식 병력이 있는 환자도 연구에 등록할 수 있도록 허용을 하였다. 따라서 Asthma COPD overlap (ACO) 환자들이 등록되었을 것임을 쉽게 짐작해 볼 수 있다. ACO 환자는 ICS에 response가 좋고, 이들 환자들에 의해 전체 결과가 ICS에 유리한 방향으로 유도되었을 가능성이 있다. 이런 부분에 대해 연구진들이 얼마만큼의 환자가 ACO에 합당한지, 천식의 과거력이 있는 환자가 얼마나 등록되었는지에 대해 정보를 제공하지 않아 추가적인 분석은 불가능한 상황이다. 이전 대표적인 COPD 연구(TORCH study, SUMMIT study)에서 ICSLABA가 placebo에 비해 사망률을 줄이지 못하였는데, 이번 IMPACT 연구에서는 placebo가 아닌 LABALAMA와 비교해서 1년간의 짧은 기간에 사망률 차이를 보였다. 한편 이전 많은 천식 연구에서는 ICS가 천식 환자의 사망률을 쉽게 줄였다. 이번 IMPACT의

mortality 결과를 해석함에 있어 ACO 환자가 triple이나 ICSLABA군에 favorable한 outcome이 나오도록 영향을 미쳤을 수 있음을 시사하는 바라 하겠다.

### 3. Blood eosinophil의 문제점

COPD 환자에게 ICS가 도움이 되는지 판단하는데 있어 가장 중요한 biomarker는 blood eosinophil이다. 하지만 KOCOSS 환자를 대상으로 한 연구에서 ACO환자를 제외했을 때 blood eosinophil의 높고 낮음이 ICS response를 구분하지 못하였다<sup>2</sup>. 또한 SPIROMICS cohort를 이용한 연구에서 blood eosinophil은 sputum eosinophil과 상관관계가 있었으나 약했고( $r=0.178$ ), 전체 환자 중 42%에서 discordant한 결과를 보였다<sup>3</sup>. 또한 blood eosinophil을 반복측정했을 때 높고 낮음이 variable한 경우가 많았다<sup>4</sup>. Blood eosinophil이 높은 환자에서 Toxocara value를 측정했을 때 의미있게 상승되었다는 국내 보고<sup>5</sup>도 있어, blood eosinophil이 biomarker로 역할을 하기에는 제한점이 있음을 알 수 있다.

### 4. 부작용

ICS는 비교적 안전한 약물이지만, 장기간 사용하게 되면 부작용이 발생될 수 있다. 가장 잘 알려진 폐렴<sup>6</sup> 뿐만 아니라 최근에는 결핵 및 NTM에 대한 부작용도 보고되고 있다. Lee 등<sup>7</sup>이 발표한 국내 건강보험심사평가원 자료 분석 결과에서, ICS 사용은 결핵 발생을 유의하게 증가시켰다. Kim 등<sup>8</sup>이 발표한 국내 연구 결과에서 결핵을 앓았던 병변을 가지고 있는 환자에게 ICS가 처방된 경우 결핵 reactivation의 위험이 매우 높았다. Andr jak 등<sup>9</sup>이 발표한 연구에서 기관지확장증과 ICS는 모두 NTM lung disease의 위험을 유의하게 상승시켰다. 기관지확장증이 있는 경우 odds ratio (OR)가 187.5였고, high dose ICS의 경우 OR이 64.9였다. 2017년에 발표된 연구에서, 천식 또는 COPD 환자에게 ICS가 처방된 경우 low dose에 비해 moderate나 high dose에서 역시 유의하게 NTM lung disease의 위험이 증가되었다<sup>10</sup>. 또한 ICS는 당뇨와도 연관이 있었고<sup>11</sup>, 골절의 위험도 증가시켰다<sup>12</sup>.

### 5. 대안

COPD 환자에게 ICS를 처방하는 가장 중요한 목적은 악화를 감소시키는 것이다. 하지만 ICS 이외에도 COPD 환자의 악화를 감소시킬 수 있는 치료들이 있다. Roflumilast는 반복적인 악화를 경험하는 환자에게 유의하게 악화를 줄여주는 약제이다<sup>13</sup>. Macrolide의 장기간 치료 역시 악화를 유의하게 감소시켜 주었다<sup>14</sup>.

### 6. 결론

ICS는 COPD 환자를 치료하는데 있어 중요한 약제이다. 하지만 부작용이 있을 수 있는 약제이고, 일부 환자는 ICS response가 떨어지기 때문에 꼭 필요한 환자에게만 처방하려는 노력이 필요하다. COPD 치료 영역에서 다른 어떤 약제보다도 ICS는 personalized therapy를 해야 한다.

## References

1. 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.
2. Song JH, Lee CH, Kim JW, Lee WY, Jung JY, Park JH, et al. Clinical implications of blood eosinophil count

- in patients with non-asthma-COPD overlap syndrome COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2455-64.
3. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5:956-67.
  4. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1402-4.
  5. Lee JY, Yang MH, Hwang JH, Kang M, Paeng JW, Yune S, et al. The prevalence of toxocariasis and diagnostic value of serologic tests in asymptomatic Korean adults. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:467-75.
  6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
  10. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J* 2017;50.
  11. Price DB, Russell R, Mares R, Burden A, Skinner D, Mikkelsen H, et al. Metabolic effects associated with ICS in patients with COPD and comorbid type 2 diabetes: a historical matched cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0162903.
  12. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD and the risk of fracture. *Chest* 2018;153:321-8.
  13. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
  14. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.