

## VII Current Issues on the Treatment of Mild Asthma

신은영, 김태범

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과

As needed low dose ICS/formoterol regimen was recommended as the preferred option in GINA 2021 for patients classified as mild asthma according to the severity classification of the Global Initiative for Asthma. Because this regimen is equivalent to ICS inhalation therapy in the prevention of acute exacerbations and has excellent patient compliance. However, GINA made it possible to select an alternative option in consideration of the individual characteristics of the patient. In this case, it is necessary for the clinician to continuously confirm the use of inhalants to lower the risk of SABA use alone. In addition, patients who used as-needed low-dose ICS/formoterol can use low-dose ICS/formoterol before exercise without additional prescribing SABA to prevent exercise-induced asthma.

Key Words: Mild asthma, As-needed low-dose ICS/formoterol

Corresponding author: Tae-Bum Kim, M.D., Ph.D.

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3280, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: tbkim@amc.seoul.kr

### 1. 서론

세계천식기구(Global Initiative for Asthma, GINA)의 중증도 분류에 따르면 경증 천식(mild asthma)에서 간헐성 천식과 경증 지속성 천식을 더 이상 구분하지 않기로 하였다. 이는 경증 천식 환자에서도 중증이나 치명적인 악화를 경험할 수 있으며, 이는 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS) 치료를 통해 낮출 수 있어 속효성 베타-2작용제(short-acting beta2-agonist, SABA)를 완화제로 사용하였던 일주일에 두 번 이하의 자의적인 증상이 있는 환자 역시 ICS를 사용하도록 권고하였기 때문이다. 경증 천식은 전체 천식 환자의 50~75%에 해당할 정도로 그 빈도가 높다. 경증 천식 환자라 하더라도 심각한 천식 악화의 위험성은 항상 존재하며, 응급실을 방문하는 급성 천식 악화의 30~50%는 경증 천식에 해당하는 환자에서 발생한다<sup>1</sup>. 그럼에도 불구하고 경증 천식 환자는 평소 증상이 잘 조절되는 것처럼 보이기 때문에, 흡입기 사용이나 지속적인 진료에 대한 순응도가 떨어질 수 있다. 이에 필요 시 사용하는 흡입 스테로이드/포모테롤(as-needed ICS/formoterol)이 규칙적으로 ICS를 흡입하며 필요 시 SABA를 사용하는 요법에 비하여 중증 천식 악화를 증가시키지 않는다는 연구 결과를 바탕으로 2021 GINA 가이드라인이 개정되었다. 경증 천식에 대한 패러다임을 바꾼 연구들에 대하여 훑어보고 현재의 치료 근거에 대하여 살펴보고자 한다.

### 2. 본론

천식 치료의 주요 목표는 증상 조절의 달성, 정상적인 활동 수준의 유지, 악화 위험 및 지속적인 기류 제한,

약물 부작용의 최소화이다. GINA에서는 환자가 최소한의 효과적인 치료를 받을 수 있도록 증상 조절 정도에 따라 치료를 증감하는 5단계 접근법을 권고하고 있다. 2018년 GINA 가이드라인에서는 천식 1단계에서는 SABA, 천식 2단계에서는 low dose ICS를 유지하며 증상 완화제로 SABA를 사용하도록 하였다. 그러나 2019 GINA 가이드라인은 더 이상 SABA 단독 요법을 쓰지 않도록 권고하였다. 반복적으로 자주 SABA를 쓰다 보면  $\beta$ -수용체의 하향 조절 현상, 반동성 과민반응, 알레르기 반응 등이 증가하며, 1년에 SABA를 2통 이하 사용한 군과 비교했을 때, 3통 이상 사용한 군에서 천식 악화 위험 및 사망 위험이 증가하였고, SABA 사용이 증가할수록 위험이 높아졌다는 연구 결과가 발표되었다<sup>2</sup>. 경증 천식 환자도 SABA와 ICS를 병용하면 severe asthma related event (SARE) 발생률이 유의하게 감소하였다<sup>3</sup>. ICS를 병용하면 경구 스테로이드 용량을 줄일 수 있었고 폐 기능도 유의하게 호전되었다. 그러나 효과적인 약물이 있음에도 불구하고 천식이 제대로 조절되지 않는 것으로 나타났다. 천식 관리의 중요한 문제는 유지 약물 요법에 대한 일반적으로 불량한 순응도 때문이다. 많은 환자들은 증상과 악화가 있음에도 불구하고 천식이 조절된 것으로 간주하고 심각하지 않다고 생각하기 때문이다<sup>4</sup>. 천식 조절에는 ‘현재 증상 조절’과 ‘미래 위험’이 동시에 고려되어야 한다. 이에 경증 천식 환자의 순응도를 높이면서도 치료 효과가 유지되는 방법에 대하여 지속적으로 연구가 이루어져 왔다.

Improving Asthma Control Trial (IMPACT) study는 225명의 경증 지속성 천식 환자들을 ICS 또는 항류코트리엔제를 규칙적으로 투여하는 군, 위약을 투여하는 군 등 세 군으로 나누어 1년간 연구를 진행하였다. 모든 환자들은 경미한 천식 악화 시에는 ICS와 SABA를 함께 투약, 심한 천식 악화 시에는 경구용 스테로이드를 단기간 스스로 투여하도록 교육을 받았다. 연구 결과 증상이 있는 경우에만 ICS와 SABA를 간헐적으로 투여한 군과, ICS나 항류코트리엔제를 지속적으로 투여한 군들 사이에 급성 천식 악화 빈도는 차이가 없었다. 규칙적으로 ICS를 투여한 환자 군에서 객담 호산구, 호기 NO, 기도 과민성 등 기도 염증의 호전이 더 뚜렷했고 증상이 없는 날들이 더 많았지만 급성 천식 발작의 빈도, 천식의 조절 정도, 천식과 관련된 삶의 질 등에서는 간헐적 투여군과 차이가 없었다<sup>5</sup>.

SYGMA 1 연구에서는 GINA 2단계의 치료를 필요로 하는 12세 이상의 환자를 대상으로 as-needed low-dose ICS/formoterol (200  $\mu$ g of budesonide and 6  $\mu$ g of formoterol)을 투여한 군과 필요에 따라 SABA를 투여한 군, 매일 budesonide 200  $\mu$ g를 두 번 흡입하고 필요할 때 SABA를 투여한 군으로 나누어 관찰하였다. As-needed low-dose ICS/formoterol을 투여한 군에서 필요에 따라 SABA를 투여한 군과 비교하였을 때, 천식 증상 조절과 급성 악화 예방 효과가 더 뛰어났다. 폐 기능 개선 및 천식 증상 조절은 budesonide를 매일 투여한 군에서 가장 우수하였으나, 급성 악화 발생률에서는 as-needed low-dose ICS/formoterol을 투여한 군이 비열등함을 나타내었다. 또한 as-needed low-dose ICS/formoterol 투여 요법은 budesonide 유지요법과 비교하여 ICS 노출량을 약 5분의 1로 감소시켰다<sup>6</sup>. SYGMA 2에서 역시 경증 천식에서 as-needed low-dose ICS/formoterol 투여 요법이 budesonide 유지요법에 대비하여 하루 ICS 노출은 1/4 가량이며, 급성 천식 악화 예방 효과에서 비열등함을 통계적으로 확인하였다<sup>7</sup>.

실제 임상에서 진행된 open label study 역시 as-needed low-dose ICS/formoterol의 사용이 SABA를 필요할 때 사용하는 것보다 우수함을 확인할 수 있었다. Budesonide 유지 요법과 비교하였을 때, as-needed low-dose ICS/formoterol 요법이 역시 급성 악화의 비율에서 비열등함을 나타내었으나 심각한 급성 악화의 수는 오히려 더 낮았다<sup>8</sup>. 이에 as-needed low-dose ICS/formoterol 요법의 우월성을 확인하고자 PRACTICAL study에서는 as-needed budesonide/formoterol (reliever therapy with budesonide 200  $\mu$ g-formoterol 6  $\mu$ g Turbuhaler)을 사용하는 군과 매일 budesonide 200  $\mu$ g를 두 번 흡입하고 필요할 때 SABA를 투여한 군으로 1 : 1로 나누었다. Primary outcome으로 심각한 급성 악화의 횟수를 보았으며, as-needed budesonide/formoterol로 치료받은 환자에서 심각한 급성 악화를 예방하는데 더 우월함을 확인하였다. 환자들이 low to moderate dose의 ICS를 필요로 하는 환자들까지 등록이 된 연구 결과였다. 또한 성별, 나이, FeNO 혹은 혈중 호산구 수치 등 임상 양상에 따라 as-needed budesonide/formoterol 치료의 효과가 달라지지 않음을 확인하여 경증 천식의 표현형과 상관 없이 사용할 수 있음을 확인하였다<sup>9</sup>. 이를 근거로 2020 GINA 가이드라인은 as-needed budesonide/for-

meterol 요법을 더욱 공고하게 권고하였다<sup>10</sup>. 또한 SABA는 운동 전 운동유발천식 증상을 예방하기 위해 사용되었다. 운동 전 as-needed budesonide/formoterol 치료 역시 exercise-induced bronchoconstriction을 SABA와 비교하여 우월한 예방 효과를 나타냈다<sup>11</sup>. As-needed budesonide/formoterol을 사용하던 환자는 운동 전 SABA를 추가로 사용할 필요 없이 as-needed budesonide/formoterol를 추가로 사용하면 된다.

즉, 경증 천식이 있는 성인 및 청소년에서 as-needed low-dose ICS/formoterol을 투여하면 SABA 단독 치료에 비해 중증 악화 위험이 약 2/3로 감소하고, 급성 악화에 대해서는 1일 저용량 흡입 스테로이드보다 열등하지 않았으며, 실제 임상에서는 중증 급성 악화에서 오히려 우월함을 보였다. 필요에 따라 사용하는 SABA가 포함된 규칙적인 매일 저용량 ICS 치료는 천식 증상, 천식 관련 악화, 입원 및 사망의 위험 감소를 줄이는 데 매우 효과적이다. 그러나 지역사회에서 흡입 스테로이드 유지 요법에 대한 순응도가 낮기 때문에 증상 완화를 위해 필요 시 SABA만 복용하게 된다면 환자는 악화될 위험이 증가한다. 2021년 GINA 가이드라인에서 가장 변화된 내용은 증상 완화제로 as-needed low-dose ICS/formoterol 혹은 SABA를 사용하는지에 따라 track 1과 track 2로 나눈 것이다. 천식 1단계에서는 preferred option으로 as-needed low-dose ICS/formoterol을 evidence B로 권고하고 있고, SABA 흡입 시 low dose ICS를 같이 흡입할 것을 alternative option으로 권고하고 있다. 위 연구 결과를 바탕으로 더 이상 SABA 단독을 권고하지 않으며, 순응도를 고려하였을 때 오히려 SABA 단독의 노출 위험을 높일 수 있어 low dose ICS를 매일 사용하는 것을 권고하지 않고 있다. 천식 2단계 역시 preferred option으로 as-needed low-dose ICS/formoterol을 evidence A로 권고하고 있고, low dose ICS를 매일 흡입하며 필요 시 SABA를 흡입할 것을 alternative option으로 권고하고 있다. 다만 alternative option을 선택할 시 임상에서는 ICS를 매일 잘 사용하는지에 대하여 지속적으로 확인하여야 한다. 매일 low dose ICS를 사용하는 군에서 천식의 증상 조절이 더 잘 되었다는 연구 결과가 있으며, 이미 low dose ICS를 잘 사용하고 있는 환자에서 as-needed low-dose ICS/formoterol로 바꾸는 것은 오히려 순응도를 낮출 수 있는 결과를 가져올 수 있기 때문에 track을 2가지로 나누어 권고하였다.

### 3. 결론

As-needed low-dose ICS/formoterol요법은 경증 천식 환자에서 급성 악화 예방 효과가 ICS와 동등하면서도 환자 순응도는 우수하여 GINA 2021에서는 preferred option으로 권고되었다. 그러나 환자의 개개인의 특성을 고려하여 alternative option을 선택할 수 있으며, 이 경우에는 SABA 단독으로 사용의 위험을 낮추기 위해 흡입제의 사용에 대하여 임상주의의 지속적인 확인이 필요하다. 또한 as-needed low-dose ICS/formoterol를 사용하던 환자에서는 운동유발천식을 예방하기 위하여 SABA를 추가 처방할 필요가 없다.

### Acknowledgements

This article supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI19C0481, HC20C0076).

### References

1. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:263-8.
2. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA

- programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872.
3. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
  4. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009.
  5. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.
  6. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
  7. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
  8. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
  9. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28.
  10. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the national asthma education and prevention program coordinating committee expert panel working group. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1217-70.
  11. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-6.