

VII Triple Therapy in COPD

이채영, 신선혜, 박혜윤

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

Recent clinical trials of COPD patients showed the efficacy of triple therapy (ICS/LABA/LAMA) over LAMA/LABA dual bronchodilator therapy on exacerbation prevention at the expense of the increased risk of pneumonia related to ICS. According to several studies, patients with one or more exacerbations in the previous year, blood eosinophil counts ≥ 300 cells/ μ L, or history of asthma, could benefit more from triple therapy than LAMA/LABA combination therapy. However, clinicians should be aware of the potential risk of pneumonia on triple therapy.

Key Words: COPD, Triple therapy, Dual bronchodilator

Corresponding author: Hye Yun Park, M.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: hyeyunpark@skku.edu

1. 서론

만성폐쇄성폐질환의 약물치료 중 3제 요법(triple therapy)은 지속성 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA), 지속성 베타-2 작용제(long-acting beta-2 antagonist, LABA), 그리고 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)로 이루어진다. 최근 단일 흡입기를 이용한 3제 요법의 효과에 대한 대규모 임상 연구들이 발표되면서 이러한 3제 요법의 임상 적용에 대한 관심이 높아지고 있다¹⁻³. 특히 우리나라 만성폐쇄성폐질환 진료지침의 나군, 다군에서 LAMA/LABA 이중 기관지확장제의 사용을 일차 치료로 권장하는 것을 고려하여, 본 중설에서는 LAMA/LABA 이중 기관지확장제와 비교한 3제 요법에 대한 최근의 임상 시험 및 메타 분석의 결과를 고찰하고자 한다.

2. LAMA/LABA 이중 기관지확장제와 비교한 3제 요법의 치료 효과 및 부작용

2018년도에 단일 흡입기를 이용한 3제 요법에 대한 여러 임상 시험들이 발표되었다. TRIBUTE 연구는 기류 제한이 심하면서($FEV_1 < 50\%$ pred), 지난해에 중등도 혹은 중증 악화가 1회 이상 있는 COPD 환자 1,532명을 단일 흡입기를 이용한 3제 요법(BDP/FF/GLY)과 LAMA/LABA 이중 기관지확장제(IND/GLY) 치료로 무작위 배정하여 52주간 COPD 악화 발생률을 비교하였다. 연구 결과, 3제 요법은 이중 기관지확장제 치료와 비교하여 중등도 혹은 중증 악화 발생을 15% 정도 유의하게 감소시켰으며(rate ratio, 0.85; 95% CI 0.72–0.99; $p=0.043$), 폐렴 발생률은 양 군에서 4%로 유의한 차이가 없었다¹. IMPACT 연구는 중등도의 기류 제한 환자($FEV_1 50-80\%$ pred)인 경우 지난해에 2회 이상의 중등도 또는 1회 이상의 중증 악화가 있었거나, 심한 기류 제한(FEV_1

<50% pred)인 경우 지난해에 1회 이상의 중등도 또는 중증 악화가 1회 이상 있었던 증상이 있는 환자 10,355명을 대상으로 하였고 이 중 4,151명과 2,070명이 각각 3제요법(FF/UMEC/VI)과 이중 기관지확장제 치료(UMEC/VI)에 배정되었다. 연구 결과, 3제 요법은 이중 기관지확장제 치료에 비해 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 25% 정도 유의하게 감소시켰고(rate ratio, 0.75; 95% CI, 0.70–0.81; $p < 0.001$), 입원을 요할 정도의 중증 악화의 발생 또한 34% 정도 유의하게 감소시켰다(rate ratio, 0.66; 95% CI, 0.56–0.78; $p < 0.001$). 그러나 폐렴 발생률은 3제 요법 군에서 8%로 이중 기관지확장제 치료군의 5%에 비해 유의하게 높았다². 한편, KRONOS 연구에서는 중등도 이상의 기류 제한($FEV_1 < 80\%$ pred)이 있으면서 두개 이상의 흡입기 유지 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 환자 1,902명 중 639명과 625명이 각각 3제요법(BUD/GLY/FF)과 이중 기관지확장제 치료(GLY/FF)에 배정되었다. 앞서 언급한 두 연구와의 큰 차이점은 지난 해의 악화 병력이 없는 환자도 모집하여 기저 악화 발생률이 환자 당 연간 0.35회에 불과하였다는 것과 급성 악화가 2차 평가 변수(secondary outcome)로 6개월간 진행되었다는 것이다. 연구 결과, 3제 요법은 이중 기관지확장제 치료에 비해 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 52% 정도 유의하게 감소시켰다(rate ratio, 0.48; 95% CI, 0.37–0.64; $p < 0.001$)³.

상기 연구들과 과거의 다른 연구들(예, 단일 흡입기를 사용하지 않은 연구 및 ICS 중단 효과를 비교한 연구)을 포함하여 메타 분석한 연구 결과 또한 3제 요법이 이중 기관지확장제 치료에 비하여 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 보고하였다^{4,5}. 더불어 급성 악화 예방뿐 아니라 폐기능(FEV_1), 호흡곤란(transition dyspnea index), 삶의 질(St George's respiratory questionnaire score) 또한 3제 요법 군에서 유의하게 호전됨을 보였으나, 이는 임상적으로 유의한 정도의 차이(meaningful clinically important difference, MCID)를 보이지는 않았다^{4,6}. 또한 최장 52주 이하의 추적을 하였던 연구들이라는 것을 감안하더라도 3제 요법이 이중 기관지확장제 치료에 비하여 전체 사망률 감소 효과는 없음(risk ratio, 0.77; 95% CI, 0.58–1.03; $p=0.07$)을 유념하여야 한다. 반면 폐렴 발생의 위험은 일관되게 3제 요법에서 증가함을 보였는데 분석된 연구에 따라 비교 위험도가 1.31에서 1.53까지 보고되었으며^{4,6}, 과거부터 이미 잘 알려진 바와 같다^{7,8}.

3. 어떤 환자에게 3제 요법을 사용해야 하는가?

메타 분석 연구에 따르면 300 cells/ μ L 이상의 말초 혈액 호산구 증가가 있는 환자에서 3제 요법의 효과가 LAMA/LABA 이중 기관지확장제보다 두드러진 것으로 나타났다⁵. 또한 2020년 미국흉부학회의 지침에서는 이전 1년간 1회 이상의 항생제 또는 스테로이드 사용이 필요한 악화 병력이 있는 환자에서 LAMA/LABA 이중 기관지확장제에 비해 3제요법의 악화 예방효과가 폐렴 위험을 상회(1,000명당 230회의 악화를 줄이면서 15회의 폐렴을 증가시킴)하는 것으로 판단하고 3제 요법의 사용을 권고하였다⁶.

이를 바탕으로 LAMA/LABA 이중 기관지확장제 사용에도 호흡곤란이나 운동능력이 제한이 있는 환자에서 1) 이전 1년간 1회 이상의 항생제 또는 스테로이드 사용이 필요한 악화 병력이 있고, 2) 300 cells/ μ L 이상의 말초 혈액 호산구 증가가 있다면 3제 요법의 사용을 통한 악화 예방 효과를 더 기대할 수 있겠다.

또한 천식 병력이 있는 환자들은 ICS를 포함한 약제로 치료하였을 때 다른 COPD 환자군에 비해 입원을 또는 사망률이 감소하고⁹, 급성 악화율도 감소하였다¹⁰. 또한 3제 요법에서 ICS를 중단하고 LAMA/LABA 이중 기관지확장제로 낮추었을 때 천식이 있었던 환자들이 급성 악화가 더 많이 발생했던 점을 고려하여¹¹ 천식 병력이 동반되었을 때는 ICS를 포함한 3제 용법이 사용될 수 있으나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

4. 결론

3제 요법의 임상적인 이득과 ICS로 인한 폐렴의 발생 위험을 고려할 때 ICS 사용의 효과가 클 것으로 예상되는 환자들을 선택하는 것이 중요하다. 악화 병력, 말초 혈액 호산구 증가(300 cells/ μ L 이상), 천식 병력과 같이

ICS 사용의 좋은 반응을 예측할 수 있는 인자가 있고, LAMA/LABA 이중 기관지확장제로 호흡곤란이나 운동능력이 제한이 지속되는 환자에 대해 3제 요법이 권고될 수 있겠다. 하지만 ICS의 사용으로 인한 폐렴의 발생이 증가될 수 있다는 것을 인지해야 한다. 특히 반복적인 폐렴이 발생된다면 ICS를 통한 임상적 이득을 다시 한번 고려하고, 악화 예방을 위한 PDE-4 억제제 또는 장기간의 macrolides 치료를 고려할 수 있겠다.

References

1. 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.
2. 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.
3. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
4. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388.
5. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52:1801586.
6. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-e69.
7. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
8. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012066.
9. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
10. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1625-33.e6.
11. Lee SH, Lee JH, Yoon HI, Park HY, Kim TH, Yoo KH, et al. Change in inhaled corticosteroid treatment and COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts. *Respir Res* 2019;20:62.