

IX

Treatment of Severe Asthma: Anti-IgE or Anti-Eosinophils?

송우정

울산대학교 의과대학 서울아산병원 천식-COPD센터 알레르기내과

Severe asthma is a serious medical condition. In addition to its direct impact on daily life, it also poses a substantial burden to future health outcomes. Patients with severe asthma are at a particularly high risk of developing medication side effects due to the high-intensity treatment requirements for controlling asthma activity. Importantly, the increased risks of systemic corticosteroids-induced complications are observed even at very low dose exposures. Newly developed T2 targeted biologics, including anti-IgE or anti-IL-5 therapies, may improve asthma control status and prevent future exacerbation, but also reduce the risk of corticosteroid-induced side effects in severe asthmatic patients with type 2 signatures. However, to date, there has been no direct comparison study to guide further precise indications for each biologic agent.

Key Words: Asthma, Severity, IgE, Eosinophils

Corresponding author: Woo-Jung Song, M.D., Ph.D.

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

Tel: +82-2-3010-3288, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

1. 서론

중증 천식은 단지 ‘심한’ 천식이 아니라 환자 삶의 전반에 걸쳐 신체적, 정신적, 사회적 어려움을 야기하는 ‘중증 전신 질환’에 가깝다. 다수의 중증 천식 환자는 천식 악화에 대한 공포 속에 생활하며, 직장을 잃거나 인간관계에 곤란함을 겪는다. 천식을 조절하기 위해 많은 치료약제를 사용하지만 잦은 천식 악화와 폐기능 저하에서 해방되지 못한다. 그리고 천식 악화를 치료하기 위해 불가피하게 반복 투여받게 되는 전신 스테로이드제 등 고강도 약물 치료로 인해 당뇨, 골다공증, 우울증, 고혈압 등 전신 합병증을 경험하게 되기도 한다. 전신 스테로이드제를 포함한 최대한의 치료가 천식 악화와 폐기능 저하 등을 효과적으로 예방하지 못할 뿐만 아니라 심각한 약물 부작용까지 유발할 수 있다는 점에서 중증 천식 환자를 위한 새로운 치료법은 절실하다(Figure 1)¹.

2. 본론

천식이 기존 약물 치료에 잘 반응하지 않는 경우는 전체 천식의 약 5~10%를 차지하며, 그 원인과 기전은 다양한 것으로 알려져 있다. 천식 진단이 올바르고 순응도와 흡입기 기술이 문제없는 상황에서 천식이 잘 조절되지 못한다면, 우선 악화요인과 동반질환을 적절히 조절하고 치료하는 것이 중요하다. 하지만 이들 요인을 제어한 다음에도 천식이 잘 조절되지 않는 경우도 비교적 흔하다. 최선의 치료에도 잘 조절되지 않거나, 천식

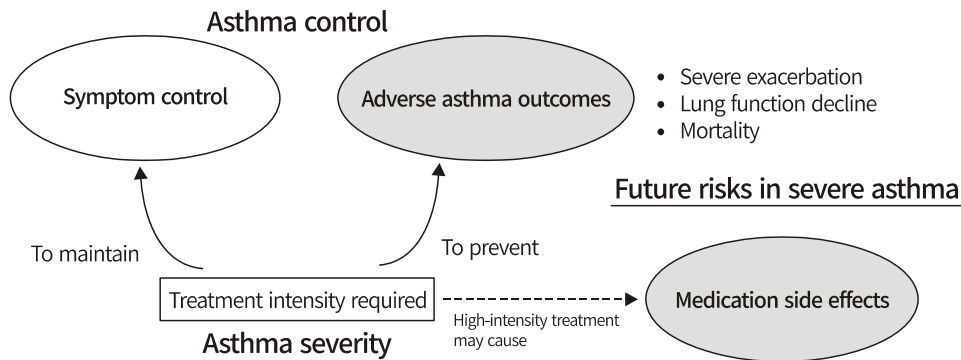


Figure 1. Future risks in severe asthma¹.

Table 1. Biologics approved for type 2 high asthma

Drug	Mechanism of action	Phenotype	Effects
Omalizumab	Blocks IgE interaction with Fc ϵ RI	Moderate to severe allergic asthma	Decrease asthma exacerbations
Mepolizumab	Neutralizes free IL-5; prevents binding to IL-5 α	Severe eosinophilic asthma	Decrease asthma exacerbations and oral corticosteroid maintenance dose and, improve lung functions
Reslizumab	Neutralizes free IL-5; prevents binding to IL-5 α	Severe eosinophilic asthma	Decrease asthma exacerbations and improve lung functions
Benralizumab	Binds to IL-5 α ; interferes with binding of IL-5 and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity	Severe eosinophilic asthma	Decrease asthma exacerbations and oral corticosteroid maintenance dose and, improve lung functions

조절을 유지하기 위해 고강도의 치료가 필요한 경우를 ‘중증 천식’으로 정의한다². 중증 천식 환자는 오랜 기간 반복되는 악화때문에 스테로이드제에 반복적으로 노출되며, 전신 스테로이드제를 포함한 고강도 치료에도 만성적인 폐기능 저하와 사망이 발생할 위험이 있다. 다행히 최근 들어 중증 천식을 조절할 수 있는 새로운 약물들이 개발되고 임상에 도입되기 시작하였다. 그 중에서도 현재 효과가 입증되어 임상에 도입된 약물은 type 2 high 표현형의(알레르기 또는 호산구 염증 지표가 높은) 중증 천식 환자에 대한 표적 치료제인 항 IgE (anti-IgE) 치료와 항 호산구(anti-eosinophils) 치료 약물들이다(Table 1).

1) 항 IgE 치료제

항 IgE 치료제인 omalizumab은 비교적 오래전인 2002년 중증 알레르기 천식의 치료제로 FDA 승인을 받고 널리 사용되기 시작하였다. Omalizumab은 IgE 항체의 Fc 부분에 결합하는 항 IgE 단일클론 항체로, 비만세포와 호염구의 세포 표면 수용체에 IgE가 결합하지 못하도록 막음으로써 천식 악화 예방 효과를 나타낸다. 중증 알레르기 천식 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험에서 omalizumab은 천식 악화 횟수와 흡입 스테로이드제 용량, 응급 구제 약물 사용 횟수 등의 지표에서 유의한 개선 효과를 나타내었다³. 부작용 측면에서는 0.14% 환자에서 아나필락시스가 발생할 수 있으나(위약군에서는 0.07%)⁴, 전반적으로 안전성에는 큰 문제가 없어 보인다. 최근에는 중증 비알레르기 천식 환자⁵ 또는 코풀립을 동반한 중증 천식 환자에서도 효과를 보이며⁶, 알레르기 천식 환자에서 바이러스 감염을 예방할 가능성도 있어⁷ 치료 적응증이 확장될 가능성이 있다. 하지만 현재 omalizumab은 1) 스테로이드제 의존성 중증 천식 환자에서의 전신 스테로이드제 감량 효과가 검증되지 않았고, 2) 치료 효과 예측 인자가 불명확한 제한점이 있다. 전자는 임상 시험을 통해 규명되어야 할 부분이며, 후자는

여러 post hoc 분석에서 IgE 항체, 호기산화질소, 호산구 등이 예측 인자일 가능성을 보였으나 아직 확증적이지 못하다.

2) 항 호산구 치료제

현재 mepolizumab, reslizumab이 임상에 도입되어 있으며, 조만간 benralizumab이 추가로 도입될 예정이다. 이들 항 호산구 치료제에 대한 기대가 큰 이유는 임상 시험을 통해 스테로이드제 의존성 중증 호산구 천식 환자에서 스테로이드 사용과 천식 악화를 줄이는 효과가 입증되었기 때문이다^{8,9}.

Mepolizumab은 호산구 표면의 IL-5 수용체에 IL-5가 결합하는 것을 막으며, 따라서 호산구의 성장과 분화, 이동과 활성화, 생존을 억제한다. 여러 임상시험을 통해 mepolizumab은 중증 호산구 천식 환자에서 입원을 요하는 천식 악화를 포함, 여러 악화 지표를 개선시켰다¹⁰. 스테로이드 의존성 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 mepolizumab 치료군에서는 경구 스테로이드제 유지용량이 50% 감소되었다(위약군 0%)⁸. Reslizumab 역시 호산구 표면의 IL-5 수용체에 IL-5가 결합하는 것을 막는 단일클론 항체로서, 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 천식 악화, 증상 점수, 그리고 폐기능 지표의 유의한 개선 효과를 보였다¹¹. Benralizumab은 IL-5 수용체의 α -subunit에 결합하여 호산구의 증식과 활성화를 억제함과 동시에 항체의존성 세포매개-세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity) 기전으로 호산구의 자멸사를 유도하여 기존 항 호산구 치료제들에 비해 기전적으로 우수한 것으로 생각된다. 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 천식 악화를 효과적으로 감소시켰으며, 중증도가 높고 호산구 수치가 높은 환자에서 더 우수한 효과를 나타내었다¹¹. 또한, 스테로이드 의존성 중증 호산구 천식 환자 대상 임상 시험에서 경구 스테로이드제 유지용량을 50% 감소시켰다⁹. 이들 항 호산구 치료제들은 안전성과 내약성이 우수한 것으로 보인다¹¹. 다만, 이들 약제는 장기적으로 천식 악화 위험성은 감소시켜 주지만 폐기능 저하를 예방하지는 못하는 것으로 보인다¹².

3) Type 2 high 중증 천식 환자에서 어떤 표적 치료제를 선택할 것인가?

현재까지 허가된 항 IgE 치료제와 항 호산구 치료제들은 임상시험이 시행되었던 환자 선정 기준에 따라 조금씩 다른 적응증(천식 표현형)으로 허가를 받은 상태이다. Omalizumab은 흡입 알레르겐에 대한 IgE 감작이 동반된 천식(allergic asthma)이 대상이며, 항 호산구 치료제들은 객담 또는 혈액 내 호산구가 증가된 천식(eosinophilic asthma)이 대상이다. 미국, 호주, 유럽 등 6개국에서 시행된 코호트 연구에서 개별 치료제에 적합한 환자군은 일부 겹치지만 상당수에서 구분되는 것으로 나타났다¹³. 하지만 실제 임상에서 의료진이 접하는 중증 환자의 상당수에서 두 표현형이 혼재되어 있거나, 치료 약제 영향 등으로 표현형을 뚜렷이 구분하기 어렵다. 표현형을 정의하는 데 사용되는 지표들은 임상적 의미를 단정할 수 없으며(예, 흡입 알레르겐에 대한 IgE 감작이 항상 원인인 것은 아니다), 혈중 호산구 증가 기준(300/uL 또는 400/uL 이상 등)은 다소 임의적인 기준이며 일중 변동에 영향을 받는다. 또한 표현형 또는 구체적 검사값 등 현재 허가된 적응증 기준은 임상시험이 실시되었던 선정기준에 기반한 것이며, 이들 기준에 해당되지 않는 환자에서도 효과가 있을 가능성을 배제하지 못한다. 실제 omalizumab의 경우, IgE 감작이 없는 천식 환자군에서도 효과가 보고되어 있다¹⁴. 이러한 이유로 진료 현장에서 type 2 특성을 보이는(또는 그러한 것으로 시사되는) 중증 천식 환자에서 맞춤 표적 치료제를 골라내는 것은 아직 쉽지 않은 경우가 많으며, 약제의 가용성, 접근성 등 현실적 기준에 따라 선택하게 되기도 한다.

전반적으로 type 2 high 특징을 보이는 중증 천식 환자군에서 어떤 표적 치료제가 더 효과적일 것인지도 알려져 있지 않다. 약제 간 직접 비교 임상 시험이 시행된 적이 없었기 때문이다. 최근 네트워크 메타분석 기법을 활용하여 약제 간 치료효과의 간접 비교 시도가 있었으나, 대상군 특성과 결과 지표 종류가 상당히 달라 간접 비교의 타당성은 아직 의문스럽다¹⁵. Omalizumab 임상 시험은 환자군의 특성과 중증도의 정의가 항 호산구 항체 임상 시험과 상당히 달랐으며, 결과 지표 역시 대부분 천식 악화와 폐기능 지표에 집중되어 있다. Mepolizumab, reslizumab, benralizumab은 비교적 유사한 환자군과 결과 지표를 대상으로 임상시험이

수행되어 간접 비교 메타분석의 대상이 되기도 하지만¹⁶⁻¹⁸, 직접 비교 자료가 없는 상황에서 간접 비교 결과를 확증적으로 받아들이기 어렵다. 이들 약제의 중요성을 고려할 때 약제 간 직접 비교 임상시험이 필요하다고 생각된다.

3. 결론

중증 천식 환자가 겪는 심한 고통과 기존 치료법의 효과 한계와 합병증을 고려할 때 새로운 치료법이 절실하다. 다행히 type 2 high 표현형의 중증 천식에 대한 표적 치료제들이 성공적으로 개발되어 임상에 도입되기 시작하였다. 항 IgE 및 항 호산구 치료제들은 천식 악화를 감소시키며, 천식 증상과 폐기능을 호전시키고, 또 일부 약제는 경구 스테로이드제 요구량을 상당히 줄여줄 수 있어 고무적이다. 하지만 실제 임상에서 의료진이 접하는 중증 환자의 상당수에서 표현형이 혼재되어 있거나 명확하지 않으며, 적응증을 맞추기 위한 검사 지표의 한계로 인해 개별 환자에서 맞춤 표적 치료제를 선택하는 것은 어려운 경우가 많다. 또한 전반적인 type 2 high 표현형을 보이는 중증 천식 환자군에서도 어떤 표적 치료제가 더 효과적인 것인지 아직 알려져 있지 않다. 약제 간 직접 비교 임상 시험이 시행된 적이 없었기 때문이다. 중증 천식의 높은 질병 부담과 이들 약제의 중요성을 고려할 때, 치료 효과 비교와 실용적 예측 지표 개발을 위한 추가 임상시험이 필요하다고 생각된다.

References

1. Song WJ, Lee JH, Kang Y, Joung WJ, Chung KF. Future risks of "being severe" in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019. [Epub ahead of print]
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
3. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003559.
4. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:913-5.e2.
5. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411-9.
6. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.e1.
7. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985-92.
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
9. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
10. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD010834.
11. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
12. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-51.e7.
13. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, et al. Biologic treatment eligibility

- for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma* 2018;55:152-60.
14. Stokes JR, Casale TB. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:162-6.
 15. Nachef Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Mador MJ. Omalizumab versus mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: a network meta-analysis. *J Asthma* 2018;55:89-100.
 16. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:190-200.e20.
 17. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab compared with benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:122-30.e1.
 18. Ifikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative efficacy of anti IL-4, IL-5 and IL-13 drugs for treatment of eosinophilic asthma: a network meta-analysis. *Lung* 2018;196:517-30.