

IV Review on Non-inhaled Medications in COPD

이진국

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 호흡기내과

Inhaled medication is most important medication in COPD. However, some non-inhaled medications are also effective on COPD. Roflumilast is effective on decreasing exacerbation in patients with history of hospitalization. Recent studies suggest biomarker for effect of roflumilast is blood eosinophil. Azithromycin is also effective on decreasing exacerbation. In post hoc analysis, azithromycin is effective in former smokers. Erdosteine and N-acetylcysteine (NAC) decreased exacerbation in randomized clinical trial. However, erdosteine predominantly decreased mild exacerbation and NAC decreased exacerbation in only moderate COPD patients. Mepolizumab decreased exacerbation only in patients with high blood eosinophil.

Key Words: Roflumilast, Azithromycin, Erdosteine, N-acetylcysteine, Mepolizumab

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

흡입제는 COPD 치료에 매우 중요한 약제이다. 하지만 비흡입제 중에도 COPD 치료에 도움이 되는 약제들이 있다. 따라서 COPD에서 비흡입제의 역할을 review해 보고자 한다.

2. Roflumilast

Roflumilast는 현재 GOLD document에서 폐기능이 50% 미만이고 만성기관지염 형의 잦은 악화를 경험한 환자에게 권고되고 있다. 최근 발표된 두 논문에서^{1,2} roflumilast는 과거에 급성악화로 입원한 환자에게 악화를 줄이는 효과가 좋은 것으로 보고되었다.

Roflumilast를 임상에서 사용할 때 가장 큰 장애는 부작용이다. 흔한 부작용으로 설사, 체중감소, nausea, 두통, insomnia 등이 있다. 특히 roflumilast의 부작용은 BMI가 정상이거나 낮은 환자에서 많은 빈도로 보고되고 있다³. BMI가 23 미만인 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 부작용으로 약을 중단할 위험이 2.96배 높았다. 따라서 이런 부작용의 빈도를 줄이기 위해 500 microgram 대신 250 microgram을 사용해 볼 수 있다. 국내에서 시행한 후향적 분석에 따르면 250을 처방받은 군에서 500군에 비해 roflumilast를 중단할 확률이 유의하게 낮았다⁴. 또한 국제적으로 시행된 randomized controlled trial (RCT)에서도 250을 처방받은 군에서 500군에 비해 유의하게 부작용 발생 비율이 낮았다.

Roflumilast의 치료 효과를 예측해 볼 수 있는 biomarker에 대해 최근 연구 결과가 발표되었다. 이전에 시행된 REACT와 RESPOND 연구의 후향적 분석 결과 혈중 호산구 수가 roflumilast의 치료 반응을 유의하게 예측할 수 있는 것으로 분석되었다⁵. 호산구가 150개 이상인 군에서 그렇지 않은 군에 비해 roflumilast가 악화를 19% 더 낮추었고, 300 이상인 군에서는 23% 더 낮추었다. Roflumilast 사용 전후로 기관지내시경을 시행하여 변화를 비교한 연구에서도 호산구의 유의한 감소가 보고되었다⁶.

3. Azithromycin

Azithromycin은 RCT에서 COPD 환자의 급성악화를 유의하게 감소시켰다^{7,8}. 사후 분석 연구에 따르면 GOLD stage 2, ex-smoker, 65세 이상 환자에서 더 효과가 좋았다⁹. 또 다른 사후 분석 연구에서 azithromycin은 *Helicobacter pylori*에 감염된 환자에서 더 좋은 효과를 보였다¹⁰.

Azithromycin의 RCT 연구 기간은 1년이었다. 현재까지 장기간 azithromycin의 효과를 본 RCT는 없다. 한 후향적 연구 분석에 따르면 azithromycin을 3년까지 사용하였을 때 악화를 감소시키는 효과가 3년째까지 지속될 수 있음이 보고되었다¹¹.

Azithromycin을 COPD 급성악화를 예방하는 목적으로 처방할 때 용량과 복용 횟수에 대해 여러가지 논란이 있다. 2011년에 시행된 MACRO trial에서는 250 mg을 매일 투여하였다⁷. 이 연구에서는 azithromycin군에서 control에 비해 유의하게 내성균 발현이 많았고 hearing loss의 빈도도 높았다. 2014년에 시행된 연구에서는 azithromycin을 500 mg 주 3회 투여하였다⁸. 이 연구에서는 대조군이 비해 azithromycin군에서 유의한 내성균 발현 증가나 hearing loss는 없었다. 최근 시행된 RCT에서는 250 mg을 주 2회 투여하였음에도 placebo에 비해 유의하게 악화를 감소시켜주는 효과가 있었다¹².

4. Erdosteine / N-acetylcysteine

Erdosteine과 N-acetylcysteine (NAC)은 mucolytics로 널리 사용되어 왔다. 하지만 최근에는 이 두 약제들이 COPD 환자의 급성악화를 줄여줄 수 있음이 보고되었다. 유럽에서 시행된 다국적 RCT에서 erdosteine은 placebo에 비해 전체 악화를 유의하게 감소시켜 주었다¹³. 하지만 악화를 감소시키는 효과는 주로 mild 악화에서 보였고, moderate to severe 악화의 경우 위약에 비해 통계적으로 의미있는 감소효과를 보여주지 못하였다. NAC의 경우 중국에서 시행한 RCT에서 NAC 600 mg 일 2회 치료는 placebo에 비해 유의하게 악화를 감소시켰다¹⁴. 하지만 단일 국가에서 시행된 연구이고 국내에서는 아직 600 mg 제형 NAC가 없다. 또한 세부 분석 결과에서 GOLD stage 3 환자에서는 악화를 줄여주지 못하였고, GOLD stage 2 환자에서만 통계적으로 유의한 악화 감소가 있었다.

5. Mepolizumab

Mepolizumab의 COPD 환자를 대상으로 한 RCT 결과에서 서로 다른 결과가 발표되었다¹⁵. 호산구 수와 상관 없이 환자를 모집한 METREX 연구에서 호산구 수가 높았던 환자만을 대상으로 분석해 보았을 때 mepolizumab은 placebo군에 비해 악화를 18% 감소시켰고, 통계적으로 의미가 있었다. 하지만 혈중 호산구 수가 높은 환자만을 등록하여 시행한 METREO 연구에서는 양 군 간 통계적으로 의미있는 차이는 보이지 않았다. 호산구 수에 따른 악화 감소를 비교했을 때 혈중 호산구 수가 높은 환자일수록 mepolizumab에 의해 악화가 더 많이 감소되는 경향을 보였다.

Benralizumab의 경우 대규모 RCT에서 COPD 환자의 급성악화를 유의하게 줄이지 못하였다¹⁶. 최근 발표된 사후 분석에서는 호산구 수가 높고 악화가 3회 이상 있었으며 기관지확장제 반응검사 결과가 15% 이상인 환자

군에서 benralizumab이 효과가 좋을 수 있음이 제시되었다¹⁷.

6. 결론

COPD 치료에 있어 비흡입제 중에서도 효과가 있는 약이 있다. Roflumilast, azithromycin, erdosteine, NAC 약제를 환자의 특성에 맞게 잘 선택하여 사용하는 것이 중요하다. Mepolizumab과 benralizumab은 후속 임상연구 결과가 나와봐야 COPD 치료에 사용이 가능할지를 알 수 있다.

References

1. 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.
2. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
3. Kim KH, Kang HS, Kim JS, Yoon HK, Kim SK, Rhee CK. Risk factors for the discontinuation of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3449-56.
4. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of adverse effects and discontinuation rate between patients receiving 250 micrograms and 500 micrograms of roflumilast: a comparative study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:299-304.
5. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1268-78.
6. Rabe KF, Watz H, Baraldo S, Pedersen F, Biondini D, Bagul N, et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:827-36.
7. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
8. 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.
9. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503-8.
10. Ra SW, Sze MA, Lee EC, Tam S, Oh Y, Fishbane N, et al. Azithromycin and risk of COPD exacerbations in patients with and without *Helicobacter pylori*. *Respir Res* 2017;18:109.
11. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and safety outcomes of long-term azithromycin therapy in severe COPD beyond the first year of treatment. *Chest* 2018;153:1125-33.
12. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68.
13. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017;50.
14. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-con-

- trolled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:187-94.
15. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.
 16. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:1023-34.
 17. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2019 [Epub ahead of print].