

VIII When Is Dual Bronchodilator Therapy Indicated as Initial Treatment?

강지은

인제대학교 의과대학 일산백병원 호흡기내과

Bronchodilators are the most essential pharmacotherapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Fixed-dose combinations of long-acting beta-2 agonist and long-acting muscarinic antagonist (dual therapy) have been demonstrated more effective than monotherapy in improving forced expiratory volume at 1 s (FEV₁), reducing St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total scores and preventing acute exacerbations. However, there is currently a lack of evidence on clinical indicators suggesting which patients should start treatment with dual therapy. Although it is generally accepted that patients with frequent exacerbations and a high symptom burden may benefit from early dual therapy, indications for dual therapy slightly differ between guidelines. Future research is required to guide the decision on the early start of dual therapy.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Long-acting beta-2 agonist, Long-acting muscarinic antagonist, Dual bronchodilator treatment

Corresponding author: Jieun Kang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7695, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: realodette@gmail.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환은 비가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 질환으로 전세계적으로 유병률이 높고 사망의 주된 원인 중 하나이다^{1,2}. 흡입기관지확장제는 폐기능을 향상시키고 증상과 악화를 감소시켜 만성폐쇄성폐질환의 치료에 있어 중요한 약제로 흡입지속성베타-2작용제와 흡입지속성항콜린제 두가지가 있다. 이 두 약제는 서로 다른 기전으로 기관지 확장을 일으키는데 이들의 병합제제인 이중기관지확장제는 기존 여러 임상시험에서 그 유용성이 확인되었다³⁻⁷. 하지만 임상시험에서 이중기관지확장제의 유용성이 보여졌다하더라도 개인 환자 수준에서는 그 이득의 정도가 다르게 나타날 수 있다⁸. 현재까지 단일기관지확장제와 이중기관지확장제 중 어떤 약물로 초기 치료를 시작하는 것이 이상적인지에 대해서는 연구자마다 의견이 다르다. 본 글에서는 여러 진료지침에서 제시하는 이중기관지확장제 적응증과 그 근거는 무엇인지 살펴보고 이중기관지확장제 조기 사용의 찬반 의견에 대해 논해보고자 한다.

2. 가이드라인별 이중기관지확장제 사용 적응증

1) GOLD 2020 report

GOLD에서는 만성폐쇄성폐질환 환자를 증상 중증도와 악화 횟수에 따라 네 그룹으로 나누어 초기 치료 선택지를 제시하고 있다. 또 초기 치료로 단일기관지확장제를 사용하던 환자에서 증상 개선이 충분하지 않거나 악화가 반복되는 경우 이중기관지확장제로 변경하는 step-up 접근법을 택하고 있다. 이중기관지확장제는 호흡기 증상이 CAT 점수 10점 혹은 mMRC grade 2 이상이고 지난해 악화 횟수가 2회 이상인 D군에서 초기 치료로 추천된다. 잦은 악화가 없는 환자에서는 지속성흡입베타-2작용제 또는 항콜린제로 치료를 시작하고 치료 반응을 평가하여 이중기관지확장제로 변경하도록 권고하고 있다. Martinez 등은 glycopyrrolate/formoterol fumarate와 단일 제제를 비교한 임상시험의 사후분석을 시행하였는데 CAT 점수 20점 이상으로 증상이 심한 환자에서 삶의 질 개선 정도에 있어 이중기관지확장제와 단일 제제의 효과 차이가 더 두드러지게 나타남을 보고하였다⁹. 이러한 결과를 바탕으로 GOLD는 증상이 심한 환자(CAT 20점 이상)는 이중기관지확장제를 조기에 사용할 수 있다고 권고한다. 하지만 이 외에는 조기 이중기관지확장제 선택을 도울 수 있는 기준에 대한 근거가 충분하지 않다. Umeclidinium/vilanterol의 효과를 연구한 EMAX trial¹⁰의 사후분석에서는 기저 CAT 점수와 무관하게 이중기관지확장제가 호흡곤란 정도와 속효성 완화제 사용 빈도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났고, 오히려 CAT 20점 미만인 환자에서 이득이 더 큰 경향이 있었다¹¹. 이러한 결과는 이중기관지확장제가 증상이 심한 환자뿐 아니라 심하지 않은 환자에서도 단일 제제보다 이득이 있을 수 있다는 점을 시사한다. 따라서 조기 이중기관지확장제 선택을 도울 수 있는 기준에 대한 근거가 추가적으로 더 마련되어야 할 것으로 생각된다.

2) American Thoracic Society guideline 2020

최근 발표된 미국흉부학회의 만성폐쇄성폐질환 진료지침의 경우 호흡곤란이나 운동 제한의 증상이 있는 환자에서 이중기관지확장제를 단일기관지확장제보다 우선 권고하고 있다¹². 이러한 권고의 근거로 24개 무작위임상시험의 메타분석결과를 제시하였는데 이중기관지확장제는 단일기관지확장제와 비교하여 호흡곤란, 악화, 삶의 질, 입원 위험을 유의하게 호전시켰고 부작용에 있어서는 단일기관지확장제와 차이가 없었다^{12,13}. 이를 바탕으로 이중기관지확장제 적응증을 GOLD보다 폭넓게 설정하고 있다. 다만 이중기관지확장제의 우월한 성적은 임상시험에서 해당 환자군 전체의 평균적인 치료 반응을 의미하는 것이기 때문에 실제 개개인의 치료 반응은 이와 다를 수 있다는 것을 고려해야 한다. 단일기관지확장제만으로도 만족할 만한 치료 반응을 얻을 수 있는 환자나, 단일 제제와 이중기관지확장제 사이에 효과 차이를 크게 경험하지 못하는 일부 환자군도 존재하기 때문이다. 한편 단일기관지확장제 사용에 대한 구체적인 사항은 제시하지 않았다는 것도 한계점이다.

3) 국내 만성폐쇄성폐질환 진료지침 2018

국내 진료지침에 따르면 (가)군을 제외한 모든 환자에서 이중기관지확장제를 초기 치료로 선택할 수 있다¹⁴. (나)군에 속하는 환자는 단일 혹은 이중기관지확장제 중 진료 의사의 판단에 따라 선택할 수 있도록 하였고, GOLD 권고와 같이 진단 당시 증상이 심한 경우 처음부터 이중기관지확장제를 사용할 수 있다고 덧붙이고 있다. 한편 폐기능이 낮은 환자(FEV₁ 예측치의 60% 미만)는 처음부터 이중기관지확장제를 사용하도록 추천하고 있어 증상만 고려하는 것이 아니라 폐기능이 감소한 환자에 대해서도 보다 적극적인 치료를 하도록 유도하고 있다.

3. 초기 치료로 이중기관지확장제 사용의 근거

이중기관지확장제의 효과를 입증하였던 기존 임상시험에는 대다수 이미 흡입제 치료를 받고 있던 환자들이

포함되었고 경증 환자는 제외된 경우가 많기 때문에 기존 임상시험의 결과를 새로 진단받은 환자에게 그대로 적용할 수 있을지는 의문이 있다. 따라서 이전에 치료를 받지 않던 환자를 대상으로 한 분석 결과를 살펴볼 필요가 있다. Singh 등은 aclidinium/formoterol과 단일 제제를 비교한 무작위임상시험에 참여했던 환자 중 치료를 받지 않았던 환자(maintenance therapy-naïve)만을 대상으로 하위집단분석을 시행하였는데 호흡곤란지수를 포함한 호흡기 증상과 삶의 질 개선에 있어 이중기관지확장제가 단일 제제에 비해 유리하였다¹⁵. Buhl 등은 4개의 무작위임상시험 데이터 중 기관지확장제 치료를 받지 않았던 1,078명의 환자를 분석하였고, tiotropium/olodaterol이 tiotropium 단독에 비해 유의하게 FEV₁과 삶의 질, 호흡곤란변화지수를 개선시킴을 보고하였다¹⁶. 마찬가지로 또다른 사후분석에서는 glycopyrrolate/formoterol을 사용하였을 때 24주 연구기간 동안 clinically important deterioration 발생 위험이 formoterol 단독에 비해 17%, glycopyrrolate 단독에 비해 21% 감소하는 것을 확인하였다¹⁷. 따라서 이중기관지확장제의 사용은 치료를 처음 시작하는 환자에서도 효과적이라고 생각된다.

4. 이중기관지확장제 조기 사용에 대한 찬반 의견

비록 이중기관지확장제가 폐기능 개선을 포함한 여러 임상지표에서 단일기관지확장제에 비해 더 효과적이라는 것이 많은 연구에서 보고되었으나 이중기관지확장제를 초기 치료로 우선 권고함에 있어서는 연구자마다 이견이 있다. 이중기관지확장제 조기 사용을 찬성하는 입장은 효과가 좋은 약의 사용을 지연할 필요가 없으며 처음부터 최대한의 기관지 확장 효과를 유도함으로써 증상 개선을 도모하는 것이 환자에게 도움이 됨을 강조한다. 베타-2작용제와 항콜린제는 기관지 평활근을 이완시키고 소기도의 내경을 확장시키는 데 시너지 효과를 내는 것이 알려져 있다^{18,19}. 기존의 연구 결과에 따르면 이중기관지확장제는 대략 trough FEV₁을 150~200 mL 정도 증가시키는데 이는 단일기관지확장제와 약 50~90 mL의 차이가 있는 것이다²⁰⁻²². 만성폐쇄성폐질환 환자에서 폐기능은 오히려 질병 초기에 더 빨리 감소하고²³⁻²⁵ 특히 경증 환자에서는 빠른 폐기능 감소 속도가 악화의 위험과 관련이 있다는²⁶ 연구 결과들은 초기에 이중기관지확장제를 사용하는 것을 지지하는 이유가 될 수 있다. 한편 두가지 약제가 한 개의 기구를 사용하여 전달되므로 환자에게 추가적인 불편함을 초래하지 않으며 임상시험에서 부작용의 위험 역시 단일기관지확장제와 유의미한 차이가 없었다는 점 또한 이중기관지확장제 조기 사용을 주장하는 근거가 된다^{12,27}.

반면 이중기관지확장제 조기 투여를 부정적으로 보는 입장은 이중기관지확장제를 일괄적으로 초기 치료로 사용하기보다는 단계적 사용을 주장한다. 또 이중기관지확장제가 단일 제제에 비해 FEV₁ 향상에 있어 유리하기는 하지만 실제 임상적으로 의미있는 증상 개선과 늘 비례하지는 않는다는 점에 주목한다²⁸. 일례로 tiotropium/olodaterol과 tiotropium 단독 사이에 SGRQ 감소 정도는 비록 통계적으로는 유의한 차이를 보였으나 MCID 4점에 미치지 못하는 1,233 unit이어서 이러한 차이를 임상적으로 유의미하다고 해석하기에는 제한이 있다⁷. 한편 비교적 경증 환자(mean post-bronchodilator FEV₁ 78%pred.)에서 tiotropium 효과를 살펴본 한 전향적 연구에서는 tiotropium 단독 치료만으로도 위약과 24개월째 trough FEV₁ 차이가 157 mL였고, 악화의 위험 역시 감소함이 나타나²⁹ 경증 환자에서는 단일 제제로도 충분한 치료 효과를 낼 수 있음을 시사하였다. 또한 심혈관계 관련 기저질환이 있는 환자들은 대부분의 임상시험에서 배제되었기 때문에^{7,21} 실제 진료에서는 동반질환을 가진 환자들에서의 부작용 위험에 대한 우려가 있다는 점도 고려해야 한다.

5. 결론

이중기관지확장제 조기 사용이 권고되는 대상은 앞서 살펴본 것처럼 가이드라인마다 차이가 있으나 자주 악화를 경험하거나 증상이 심한 경우 단일기관지확장제보다 우선 권고 대상이 된다. 이중기관지확장제는 폐기

능, 호흡기 증상, 삶의 질, 악화 등 여러 임상 지표에 있어 단일 제제에 비해 유리하고 부작용에 있어서도 단일기관지확장제와 유의한 차이가 없다고 받아들여지나 심혈관계 안전성에 있어서는 주의가 필요할 수 있겠다. 다만 치료 반응은 환자 개인에 따라 다르기 때문에 어떤 환자에서 처음부터 이중기관지확장제를 쓰는 것이 더 효과적일지 예측하기 위해 앞으로 추가적인 근거가 필요하다.

References

1. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016;21:14-23.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
4. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337-44.
5. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472-86.
6. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1068-79.
7. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969-79.
8. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
9. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. *Chest* 2017;152:1169-78.
10. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
11. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, Tombs L, Jones PW, Boucot IH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620968500.
12. 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:e56-69.
13. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA therapy versus LABA or LAMA monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis in support of the American thoracic society clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1133-43.
14. Park YB, Rhee CK, Yoon HK, Oh YM, Lim SY, Lee JH, et al. Revised (2018) COPD clinical practice guideline of the Korean academy of tuberculosis and respiratory disease: a summary. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:261-73.
15. Singh D, D'Urzo AD, Donohue JF, Kerwin EM, Molins E, Chuecos F, et al. An evaluation of single and dual

- long-acting bronchodilator therapy as effective interventions in maintenance therapy-naïve patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2835-48.
16. Buhl R, de la Hoz A, Xue W, Singh D, Ferguson GT. Efficacy of tiotropium/olodaterol compared with tiotropium as a first-line maintenance treatment in patients with COPD who are naïve to LAMA, LABA and ICS: pooled analysis of four clinical trials. *Adv Ther* 2020;37:4175-89.
 17. Zheng J, Xu JF, Jenkins M, Assam PN, Wang L, Lipworth BJ. Glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naïve patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomized PINNACLE trials. *Respir Res* 2020;21:69.
 18. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2018;40:95-103.
 19. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, Ora J, Facciolo F, Rogliani P, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2016;17:70.
 20. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014;14:178.
 21. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
 22. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:695-708.
 23. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
 24. Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
 25. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
 26. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:324-30.
 27. Rogliani P, Ora J, Matera MG, Cazzola M, Calzetta L. The safety of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events in COPD. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:589-96.
 28. Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:541-9.
 29. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:923-35.