

VI Triple Therapy in Asthma

이창훈

서울대학교병원 내과

Inhaled corticosteroids (ICSs) and long-acting beta2-agonists (LABAs) have been used, respectively, as the cornerstone therapy and the primary choice of add-on therapy for patients with asthma. Recently the treatment with long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) in asthmatics also has been highlighted. In this paper, I first reviewed studies showing the role of muscarinic nervous system in asthma. Then I demonstrated the beneficial effects of LAMA in asthma from several randomized controlled trials. (RCTs) Finally, I reviewed the results of RCTs comparing clinical outcomes such as lung function and acute exacerbation risk between triple therapy and ICS/LABA in those with uncontrolled asthma. Triple therapy including LAMA is a promising therapeutic option in patients with asthma who are not controlled and at risk of exacerbation.

Key Words: Asthma, Long-acting muscarinic antagonist

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@empal.com

1. 서론

천식은 질병 조절치료(controller therapy)로서 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)가 치료의 근간을 이루어 왔으며 저용량 ICS로 조절이 잘 되지 않는 경우는 long-acting beta2-agonist (LABA)를 추가하는 것이 대표적으로 확립된 치료법이다. 그러나 지난 십여 년 동안 여러 연구에서 long-acting muscarinic antagonist (LAMA)의 효과가 확인되어 왔고 근래에는 이를 바탕으로 ICS, LABA, LAMA의 삼제치료에 대한 관심도 증가하고 있다. 이 글에서는 주로 임상적인 연구들을 바탕으로 이에 대해 정리해 본다.

2. 본론

1) 기도 평활근에서 콜린성 신경계의 역할

기도 평활근은 자율 신경계의 영향을 받는다. 직접적으로 기도 평활근에 작용하여 이른바 ‘airway tone’을 유지하는 것은 사실 부교감계 신경이다¹. 제일 핵심적인 역할을 담당하는 M3 수용체는 segmental bronchus와 subsegmental bronchus에 널리 분포하고 있으며² acetylcholine은 기도 염증 반응, goblet cell metaplasia, 점액 분비 증가, 기도 수축, 기도 과민반응 증가, 기도 평활근 비후 등에 중요한 역할을 한다³. 따라서 이를 억제하는 항콜린제(대표적으로 LAMA)가 천식에서도 역할을 할 것임을 예상할 수 있다. 또한 LAMA는 LABA⁴ 및 ICS⁵와 상승작용이 있음이 보고된 바도 있어서 병합치료로도 효과적일 수 있음을 알 수 있다.

2) 천식에서 LAMA의 효과

몇몇 무작위 임상시험에서 LAMA가 천식환자에서 효과 있음을 보인 바 있다. Peters 등은 double-blind crossover 임상시험(TALC)을 통해 4주 run-in 기간 동안 beclomethasone dipropionate (BDP) 80 μ g로 잘 조절되지 않는 18세 이상 천식 환자 210명을 무작위로 ICS를 두 배로 증량 vs LABA (salmeterol) 추가 vs LAMA (tiotropium)로 비교하였다. 이 결과 일차 결과변수인 아침 PEF에서 LAMA군은 ICS 두 배 증량군보다 유의하게 우월한 결과를 보여주었고 LABA군과는 차이를 보이지 않았다⁶. Kerstjens 등의 2개 double blind parallel 임상시험(MezzoTinA-asthma-1/2)에서는 중등도 용량의 ICS/LABA를 치료함에도 불구하고 ACQ-7 \geq 1.5로 충분히 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 2,103명을 ICS를 유지한 채 기관지확장제를 무작위로 LAMA (tiotropium 5 μ g, tiotropium 10 μ g), LABA, 위약으로 배정하여 24주 peak/trough FEV1 및 치료반응(ACQ-7 0.5점 이상 감소하는 것으로 정의)을 비교하였다. 이 결과 LAMA군은 위약군보다 유의하게 FEV1과 치료반응이 우월하였고 LABA군과는 유의한 차이를 보이지 않았다⁷. 최근에 발표된 Lazarus 등의 double-blind crossover 임상시험(SIENA)은 최소 3개월 동안 ICS나 leukotriene receptor antagonist (LTRA)를 사용하지 않은 12세 이상 천식환자로 유도가 래검사서 호산구 < 2%인 221명을 무작위 배정하여 치료 반응(치료 실패, 천식 조절 일수, FEV1)을 평가하였다. 이 결과 LAMA군은 위약군에 비해 유의하게 치료 반응이 좋았으나 ICS군은 위약 대비 효과가 확인되지 않았다⁸. 이러한 결과들은 LAMA가 천식에서 효과적인 약제임을 시사하는 결과이다. 다만 SIENA 연구에서 LAMA가 위약군보다 치료 반응이 좋은 것은 대부분 FEV1 때문으로 기관지확장제 효과가 많이 반영된 영향이 있긴 하다.

3) 천식에서 LAMA를 포함한 삼제 치료의 효과

천식 환자에서 LAMA가 효과적일 수 있음이 알려지면서 삼제 치료에 대한 관심도 증가하였다. Kerstjens 등은 8주 간의 double blind-crossover 임상시험을 통해 고용량의 ICS/LABA를 치료함에도 불구하고 ACQ-7 \geq 1.5로 충분히 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 107명을 ICS/LABA를 유지한 채 무작위로 LAMA (tiotropium 5 μ g, tiotropium 10 μ g) 또는 위약을 추가하여 8주 뒤 peak FEV1을 비교하였다. 이 결과 LAMA를 사용한 두 군 모두 유의하게 FEV1 개선효과가 있었다⁹. Kerstjens 등은 2개 double blind parallel 임상시험(PrimoTinA-asthma-1/2)에서는 고용량의 ICS/LABA를 치료함에도 불구하고 ACQ-7 \geq 1.5로 충분히 조절되지 않고 FEV1 < 80%로 낮은 18~75세 천식 환자 912명을 ICS/LABA를 유지한 채 무작위로 LAMA (tiotropium 5 μ g) 또는 위약으로 배정하여 24주 peak/trough FEV1 및 첫번째 중증 악화(전신 스테로이드를 시작하거나 기존 용량을 2배 증량하는 것으로 정의)까지 시간을 비교하였다. 이 결과 LAMA군은 모든 1차 결과에서 위약군보다 우월하였으며 다양한 subgroup 분석에서도 유사한 결과를 보여주었으며¹⁰ T2 형질형과 무관하게 효과를 나타내는 것으로 확인되었다¹¹. Virchow 등이 2019년에 발표한 2개의 double blind parallel 임상시험(TRIMARAN, TRIGGER)은 ICS/LABA로 치료 중이면서 지난 1년 동안 급성악화가 1회 이상 있었고 잘 조절되지 않는 18~75세 천식 환자 총 2,592명을 무작위로 배정하여 삼제 치료(BDP/formoterol/glycopyrronium)의 효과를 26주 FEV1과 52주 중등도(다음 중 1가지 만족 시로 정의: 2일 연속 잠을 깨는 천식 증상으로 속효성 기관지확장제(SABA, short-acting beta2-agonist)를 사용한 경우, 2일 연속 초기보다 ACQ-7 0.75점 이상 상승, 초기보다 하루 최소 4회 이상 2일 연속 SABA 사용량 증가, 초기보다 PEF 20% 이상 감소, 초기보다 FEV1 20% 이상 감소, 응급실 방문 - 단, 전신 스테로이드가 필요하지 않았던 경우만) 및 중증(3일 이상 전신 스테로이드 치료가 필요한 증상 악화) 급성 악화 발생률로써 평가하였다. TRIGGER 연구에서는 삼제치료(BDP/formoterol/glycopyrronium 200/6/10 μ g)와 ICS/LABA (BDP/formoterol)을 비교하였으며 또한 open label로 BDP/formoterol/tiotropium을 비교하였다. TRIMARAN 연구에서는 삼제치료(BDP/formoterol/glycopyrronium 100/6/10 μ g)와 ICS/LABA (BDP/formoterol)을 비교하였다. 두 연구 모두에서 삼제치료군은 ICS/LABA군에 비해 유의하게 predose FEV1이 더 향상되었다(TRIGGER: 229 mL vs 157 mL; TRIMARAN: 185 mL vs 127 mL). 급성 악화율도 삼제치료군이 더 낮았으

나 TRIGGER 연구에서는 통계적 유의성은 확인되지 못했다(TRIGGER: adjusted rate ratio, 0.88; 95% CI, 0.75~1.03; TRIMARAN: 0.85; 95% CI, 0.73~0.99)¹².

3. 결론

LAMA는 병태생리학적 및 임상적으로 천식환자에서 도움이 되는 약제로 부각되고 있다. LAMA를 포함한 삼제 치료가 ICS/LABA로 잘 조절되지 않고 급성 악화가 발생하는 환자에서 폐기능을 향상시키고 급성 악화 위험을 줄인다는 것도 대규모 연구에서 확인되었다. 천식 환자에서 삼제 치료는 유망한 것으로 생각된다.

References

1. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.
2. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β -adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol* 2012;166:1804-14.
3. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J* 2018;52:1701247.
4. Yamada M, Ichinose M. The cholinergic pathways in inflammation: a potential pharmacotherapeutic target for COPD. *Front Pharmacol* 2018;9:1426.
5. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Puxeddu E, Facciolo F, Matera MG. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;36:1-9.
6. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
7. Kerstjens HA, Casale TB, Bleeker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:367-76.
8. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019;380:2009-19.
9. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
10. 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.
11. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium respimat add-on is efficacious in symptomatic asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:923-35.e9.
12. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-49.