

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

# 궤양성 대장염 치료 가이드라인 비교: 생물학적 제제의 역할을 중심으로

배정호, 양동훈<sup>1</sup>

서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 내과, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과<sup>1</sup>

## Comparison of Treatment Guidelines for Ulcerative Colitis: Role of Biologics

Jung Ho Bae and Dong-Hoon Yang<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Healthcare System Gangnam Center, Seoul National University Hospital, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory condition of the colon, characterized by diffuse mucosal inflammation with bloody diarrhea. The therapeutic goals in UC have evolved from symptomatic relief to deep remission, including sustained steroid-free clinical remission, mucosal healing, and ideally histologic remission. The management of UC has significantly been improved by advance of biologic agents including anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) antibodies. Anti-TNF- $\alpha$  agent have progressively been introduced earlier in treatment algorithms for UC in order to minimize steroid exposure and dependence and to maximize disease control and quality of life. We reviewed the therapeutic recommendations of biologic agents for UC in the Korean and European Crohn's and Colitis Organization guidelines. (Korean J Gastroenterol 2018;71:192-195)

**Key Words:** Ulcerative colitis; Tumor necrosis factor-alpha; Biological products

## 서론

궤양성 대장염은 악화와 호전을 반복하는 원인미상의 만성 염증성 장 질환으로서 혈성 설사, 대변급박감, 복통 등의 증상이 중증도와 침범 범위에 따라 다양하게 나타난다. 1990년대 이후 많은 연구를 통해 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질환의 병인에 tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )를 비롯한 다양한 염증성 경로가 주요 매개체로 작용하는 것이 밝혀지고, 이러한 경로를 선택적으로 차단하는 생물학적 제제가 치료에 이용되기 시작하였다.<sup>1,2</sup> 이러한 생물학적 제제의 사용을 통해서 궤양성 대장염의 치료는 과거의 단순히 증상 호전을 통한 '임상적 관해'에서 현재는 점막 병변의 완전한 치유 및 조직학적 치유를 목표로 하는 '깊은 관해'로 치료의 패러다

임이 변화되었고, 질병의 경과를 바꾸고 삶의 질을 향상시키기 위한 생물학적 제제의 조기 사용의 개념으로 진화되어 왔다.<sup>3</sup> 본고에서는 2017년 새롭게 개정된 국내 궤양성 대장염 치료 가이드라인에서 제시하는 생물학적 제제를 이용한 궤양성 대장염의 치료 권고안을 같은 해 발표된 European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)의 가이드라인과 비교하여 살펴보고자 한다.<sup>4,5</sup>

## 본론

### 1. 2017 국내 궤양성 대장염 가이드라인에서 생물학적 제제의 사용

Infliximab은 TNF- $\alpha$ 에 대한 키메라 단클론 항체로 두 개의 대규모 무작위 대조 연구(ACT-1과 ACT-2 연구)를 통해 효과

Received April 2, 2018. Revised April 10, 2018. Accepted April 11, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 양동훈, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Dong-Hoon Yang, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-5809, Fax: +82-2-3010-6517, E-mail: dhyang@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

가 입증되었고, 궤양성 대장염 환자의 관해 도달과 삶의 질 향상, 수술 및 입원율 감소 등 분명한 효과들을 보여 주었다.<sup>6</sup> 국내에서는 2012년 대한장연구학회에서 발표한 궤양성 대장염 치료 가이드라인에서 5-aminosalicylic acid, 스테로이드, 면역조절제와 같은 기존 치료에 반응하지 않거나 급기인 중등도-중증의 성인 궤양성 대장염 환자에서 infliximab을 사용할 것을 권고하였으며,<sup>7</sup> 당시 권고안의 근거 수준은 중등도 궤양성 대장염의 경우 근거 수준 B, 중증 궤양성 대장염의 경우 근거 수준 C에 해당하였다.

2017년 개정된 궤양성 대장염 치료 가이드라인에서는 기존의 국내 가이드라인과 비교할 때 생물학적 제제의 이용을 중심으로 많은 변화가 있었다.<sup>4</sup> 개정판에서는 중등도-중증의 궤양성 대장염 환자의 치료에서 스테로이드 사용 없는 관해 (steroid free remission)를 강조하고, 관해 유도과 관해 유지 및 장기적인 예후 개선(장 절제율 감소)에 있어 항TNF제제의 사용을 보다 적극적으로 권고하고 있다. 또한, 기존의 infliximab 외 새로운 항TNF제제인 adalimumab과 golimumab의 사용을 추가하였다. Adalimumab과 golimumab은 피하 투여가 가능한 인간화 TNF- $\alpha$  단클론 항체로서 각각 ULTRA 연구 및 PERSUIT 연구로 일컬어지는 대규모 임상 연구를 통해 궤양성 대장염의 관해 유도와 치료에 효과가 입증되었다.<sup>8-10</sup> 개정된 가이드라인에서는 스테로이드에 반응이 없는 경도-중등도-중증 궤양성 대장염에서 항TNF제제를 사용할 것을 높은 근거 수준으로 강하게 권장하고 있다. 또한, 최근 연구결과들을 바탕으로 궤양성 대장염에서도 크론병에 서처럼 항TNF제제를 이용한 관해 유도 시 thiopurine 또는 methorexate와의 병합 치료를 권고하여 항TNF제제에 대한 면역원성의 억제 작용을 통한 관해를 증가를 도모하도록 하였다. 생물학적 제제 치료 시작 후 8-12주째 치료 효과를 판정하

되, 관해 유도 시 충분한 반응을 보이지 않는 경우(primary nonresponse)에서도 infliximab의 용량 증가 또는 투약 기간을 단축하거나 adalimumab을 주 1회로 투여 간격을 줄일 것을 권고하였다. 이상적으로는, 이러한 결정은 혈중 치료 약물농도 감시 결과를 바탕으로 이루어져야 한다고 하였다. 개정된 권고안에서는 항TNF 치료 일차 실패 환자에서는 다른 종류의 항TNF제제로 변경하는 것보다는 작용 기전 자체가 다른 인테그린(integrin)  $\alpha_4\beta_7$ 에 대한 항체인 vedolizumab을 사용한 치료가 더 효과적일 수 있으며, 항TNF 치료 이차 반응 소실 환자에서는 약물농도 감시를 통해 다른 종류의 항TNF제제 또는 vedolizumab 치료를 결정할 것을 선택하도록 권고하고 있다.<sup>11</sup> 개정 가이드라인에서는 항TNF제제 사용에 따르는 결핵, B형간염과 같은 잠복 감염과 기회 감염의 위험에 대한 주의사항 및 예방 조치도 함께 제시하고 있다.

## 2. 2017 ECCO 가이드라인에서의 생물학적 제제의 사용

이번 ECCO 가이드라인은 2006년부터 시작된 궤양성 대장염 치료 가이드라인의 3번째 개정판으로서 유럽 14개국의 위원들이 참여하여 만들어졌으며, 진단과 관련된 part 1과 치료에 관련된 part 2로 구성되어 있다.<sup>5,12</sup> 이 중 치료에 관련된 part 2는 국내 가이드라인과 많은 부분 유사하지만, 몇 가지 차이점을 들자면 우선 국내 기준에서는 항TNF제제(infliximab, adalimumab 그리고 golimumab)의 치료 실패의 경우 사용할 수 있는 것으로 제시된 vedolizumab이 처음부터 선택 가능한 약제로 언급되고 있다. 그리고 infliximab의 바이오시밀러(biosimilar) 제품에 대해서도 original 약제와 동일한 적응증과 약효성을 인정하였을 뿐 아니라, 환자에게 충분한 정보를 제공하고 상의를 거친 후(informed consent and shared decision making) 사용 중인 기존의 약제에서 비용 절감의 효

**Table 1.** Comparison of Biologic Agent Use according to Guidelines<sup>4,5,13</sup>

|   | 2017 KASID guideline  | 2017 ECCO guideline  |
|---|---|--|
| Indication                                | Lack of efficacy/contraindication/intolerance of classical treatment using steroid or immunomodulators<br>Steroid dependant disease | Same as left   |
| First choice of biologics                 | Anti-TNFs (infliximab, adalimumab, and golimumab)   | Anti-TNFs or anti-integrin agent (vedolizumab)                                 |
| Primary nonresponse                       | Vedolizumab may be more effective than switching to another anti-TNF  | Change to different anti-TNFs or alternative class of agent (e.g. vedolizumab) |
| Secondary loss of response                | Change to different anti-TNFs or vedolizumab according to therapeutic drug monitoring   | Same as left   |
| Combining anti-TNF and immunomodulators   | Combining anti-TNF and immunomodulators is recommended for immunomodulator-naïve patients   | Same as left   |
| Duration of treatment with biologics      | Prolonged use of biologics may be needed until loss of response   | Same as left   |
| Switching from originator to a biosimilar | Not mentioned   | Accepted after informed consent and shared decision making with patients       |

KASID, Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; TNF, tumor necrosis factor.

과를 위해 바이오시밀러 제품으로 변경하는 것 역시 인정하였다.<sup>13</sup> 생물학적 제제를 이용한 관해 유도 후에는 같은 약제를 사용하여 유지 치료를 지속할 것을 권고하되, 치료 기간은 관련 증거의 부족으로 인해서 특별히 지정하지는 않았지만 중단 시에는 재발의 위험이 의미 있게 높아짐을 제시하며 지속적인 사용이 필요함을 언급하였다. 국내와 ECCO 가이드라인 모두 공통적으로 현재까지의 연구결과에 따르면 생물학적 제제 중 관해 유도와 유지 치료에서 더 우월한 효과를 보이는 특정한 약제는 없다고 설명하였다. 국내와 ECCO 가이드라인의 주요한 공통점과 차이점은 Table 1에 표시하였다.

### 3. 향후 궤양성 대장염의 치료에 추가될 생물학적 제제들

궤양성 대장염의 치료에 주로 사용되는 항TNF제제의 경우 약 30%의 환자에서는 처음부터 반응이 없고, 치료 시작 1년 후 항체 형성으로 인해서 20-40%에서 치료 반응의 감소를 경험하게 된다. 그러므로 TNF가 아닌 다른 염증 기전의 차단을 통한 약물의 개발이 현재 활발히 연구되고 있다. ECCO 가이드라인에서 가장 먼저 언급되고 있는 약제는 tofacitib으로, 이는 Janus kinase를 억제하는 경구 투여 약제이다.<sup>14</sup> OCTAVE 연구에서 중등도 내지 중증의 궤양성 대장염에서의 tofacitib의 관해 유도 효과가 인정되어 현재 유럽 의약품감독국(European Medicines Agency)과 미국 연방식품의약품국(Food and Drug Administration)의 승인심사 중에 있다.<sup>15</sup> 그리고 S1P 수용체 조절제인 ozanimod도 경구 투여 약제로서 2상 시험인 TOUCHSTONE 연구에서 궤양성 대장염의 치료에 뛰어난 효과를 보였고, 2018년에 3상 시험결과가 나올 것으로 예상된다.<sup>16</sup> 그 외에도 vedolizumab과 비슷한 기전으로 인테그린  $\beta_7$ 을 차단하는 etrolizumab, interleukin-12/23 항체인 ustekinumab 같은 약물들이 기존 약제보다 더 우수한 안전성과 효능 프로필을 가진 새로운 생물학적 제제로서 근래에 궤양성 대장염의 치료에 이용될 것으로 기대되고 있다.<sup>17</sup>

## 결 론

염증성 장 질환의 치료를 위해 항TNF제제가 국내에 도입된 이래 궤양성 대장염의 치료에 많은 변화가 있어 왔다. 궤양성 대장염은 크론병에 비해서 중증도가 낮은 질병이라는 과거의 편견이 생물학적 제제의 사용에 있어 다소의 제한점이 되어 왔다. 하지만 그동안 많은 연구를 통해 과학적 증거들이 축적되고 기능의 보전을 통한 삶의 질의 향상이 점차 강조되면서 앞으로 생물학적 제제를 이용한 궤양성 대장염의 치료는 현재보다 더 적극적으로 이루어질 것으로 보인다. 이에 따라 관련 학회에서는 이러한 최신의 치료가 적절히 임상에 반영되기 위해서 관련 치료 가이드라인을 시기 적절하게 정비하고

홍보해야 할 것이다. 그리하여 올바른 생물학적 제제의 사용을 통하여 궤양성 대장염 환자들에서 임상적 관해와 더불어 전막 병변의 완전한 치유를 통해 향후 발생할 장애를 예방하고, 수준 높은 삶의 질을 누리도록 노력해야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;339:89-91.
2. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:1592-1608.
3. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-1201.
4. Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69:1-28.
5. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769-784.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
7. Choi CH, Kim YH, Kim YS, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:118-140.
8. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787.
9. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142: 257-265.e1-3.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146:85-95; quiz e14-15.
11. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
13. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohns Colitis* 2017;11:26-34.
14. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367:616-624.

15. Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as maintenance therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from a phase 3 randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1): S199.
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016; 374:1754-1762.
17. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;384:309-318.