

## 류마티스관절염 환자에서 항 TNF 제제의 지속성

### 차 훈 석

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 류마티스내과

### Persistence with Anti-TNF Therapies in Patients with Rheumatoid Arthritis

Hoon-Suk Cha

Department of Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

류마티스관절염의 치료에 항 TNF 제제가 도입된 지난 10년간 류마티스관절염의 치료는 획기적인 발전을 하게 되었다. 국내에서도 약 10년 전 etanercept가 허가를 받은 이래로 현재까지 adalimumab, infliximab를 포함하는 3가지 항 TNF 제제가 류마티스관절염의 치료에 활발히 사용되고 있다. 항 TNF 제제의 류마티스관절염에서의 효과는 이미 많은 무작위 임상 시험(randomized controlled trial, RCT)에서 그 효과가 입증되었다. 최근의 메타분석에서도 항 TNF 제제의 류마티스관절염에서의 효과는 뚜렷하게 입증되었다 (1,2). 그러나 RCT는 비록 약제의 효과와 안전성을 증명하는 가장 기본이 되는 연구이지만 제한점 또한 지나고 있다. 즉, RCT는 엄격한 포함 및 배제 기준을 적용하기 때문에 실제 환자 진료에서보다 치료효과가 더 높게 평가되는 경향이 있다 (3,4). RCT는 또한 비교적 소수의 환자를 대상으로 짧은 기간 동안 연구가 수행되는 관계로 감염이나 악성 종양과 같은 부작용의 발생을 충분히 밝히지 못한다는 문제도 있다. 이러한 이유로 세계 각국에서는 생물학적 제제를 사용하는 환자들에 대한 등록 체계를 구축하여 항 TNF 제제의 실제 효과와 안전성에 관한 자료를 수집하고 있다.

이러한 등록 체계를 통해 항 TNF 제제의 지속성을 평가하는 것은 실제 임상에서 이들 약제의 효과를 평가하는 유

용한 방법이다. 유럽 각국의 류마티스관절염 코호트에서의 항 TNF 제제의 12개월 생존율은 약 65~75% 정도이고 이후의 누적 생존율은 점차 감소하여 5년 후에는 약 45% 정도의 약제 생존율을 보인다 (5-8). 등록 체계를 통한 장기간의 코호트 연구를 통해 알게 된 또 다른 사실은 류마티스관절염 환자에서 항 TNF 제제의 지속율이 척추관절염에 비해 낮다는 것이다 (5-7). 이는 척추관절염에 비해 류마티스관절염에서의 항 TNF 제제의 효과가 떨어지는 것을 의미한다. 류마티스관절염에서 항 TNF 제제의 지속율에 영향을 주는 또 다른 요인은 DMARDs의 병용치료 여부이다. 항 TNF 제제의 약제 지속율에 미치는 DMARDs 병용치료 효과는 약제의 종류나 연구에 따라 상이한 보고가 있으나 methotrexate의 병용치료가 항 TNF 제제의 지속율을 증가시키는 것에는 대부분이 동의하는 것으로 보인다 (6,9). 항 TNF 제제의 지속율에 영향을 미치는 또 다른 중요한 요소는 약물 부작용일 것이다. 이와 연관하여 고령의 환자에서의 항 TNF 제제의 안전성에 대해서는 연구에 따라 상이한 결과를 보이고 있으나 우려가 있는 것이 사실이며, 따라서 고령의 환자에서 항 TNF 제제의 약제 지속율이 떨어질 가능성이 있다. 실제 최근 스페인의 BIOBADASER 등록 체계에서의 연구보고에 의하면 65세 이상의 고령의 관절염 환자들은 짧은 환자들에 비해 항 TNF 제제의 지속율이 낮고 부작용으로 약제를 중단하는 경우도 더 높은 것으로 나타났다 (10).

지난 9월호에서 조 등은 단일 기관에서 9년간 생물학적 제제를 사용한 180명의 류마티스관절염 환자들에 대한 후향적 코호트 연구를 통해 항 TNF 제제의 약제 지속성과 유해반응을 조사하였다 (11). 저자들은 이 코호트에서의

<접수일 : 2011년 11월 24일, 심사통과일 : 2011년 11월 28일>  
통신저자 : 차 훈 석  
서울시 강남구 일원동  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 류마티스내과  
E-mail : hoonsuk.cha@samsung.com

항 TNF 제제의 1년 및 5년 약제 지속율을 각각 74%와 46%로 보고하여 기존의 유럽 자료와 차이가 없음을 관찰하였다. 또한 이 연구에서는 methotrexate의 병용치료가 약제의 생존율을 높이는데 기여하는 것으로 분석되어 기존의 연구결과들과 부합하는 소견을 보였다. 그러나 성별, 나이, 동반 질환의 유무, 질병 이환 기간은 항 TNF 제제 지속율에 영향을 주지 않는 것으로 분석되었다. 저자들은 또한 390인년간 관찰한 결과, 결핵은 3명에서, 악성 종양은 5명에서 발생한 것으로 보고하였다. 본 논문은 외국에서의 등록체계를 바탕으로 하는 수천명 규모의 코호트 연구에 비해 상대적으로 환자수가 적고 관찰기간도 길지 않다는 제한점이 있다. 그러나 국내에 항 TNF 제제가 치료에 도입된 지 10년이 되도록 장기간의 약제 효과와 안전성을 보는 코호트 연구가 없었다는 점에서 본 논문의 의미가 크다고 생각된다.

조 등의 논문에서는 2000년부터 2009년 사이에 항 TNF 제제 치료를 시작한 환자들에서의 약제 지속성을 평가한 것이지만 앞으로는 항 TNF 제제를 포함한 생물학적 제제들의 지속율도 국내에서 변화가 생길 것으로 생각된다. 그 이유는 앞으로 류마티스관절염 환자들에게 처방할 수 있는 생물학적 제제의 종류가 많아질 것으로 예상되기 때문이다. Rituximab과 abatacept가 항 TNF 제제에 실패한 환자들에서 최근 보험 인정이 되었고, 조만간 golimumab과 certolizumab과 같은 또 다른 항 TNF 제제도 국내 허가임상시험을 마치고 시판될 전망이다. Tocilizumab도 곧 환자들에게 처방이 가능할 것으로 보인다. 그 외에 다양한 biosimilar 들도 시장에서 경쟁을 하게 될 것이다. 이와 같이 생물학적 제제 선택의 폭이 넓어짐과 동시에 최근에는 보다 엄격한 질병 활성도의 조절이 요구되면서 의사나 환자의 치료 효과에 대한 기대치도 더욱 올라가게 되고, 따라서 처음 시작한 항 TNF 제제를 과거에 비해 더 쉽게 교체할 가능성이 높다고 생각한다. 실제로 스페인 류마티스관절염 등록 환자를 대상으로 한 최근의 연구 결과는 근래 류마티스관절염의 치료전략이 변하면서 치료 기대치가 상승되었다는 생각을 뒷받침한다 (12). 이 연구에서 2000년부터 2009년 사이에 항 TNF 제제를 시작한 약 3,000명의 류마티스관절염 환자들을 치료 시작 시기에 따라 3군 (2000-3, 2004-6, 2007-9)으로 나눴을 때, 1년 이내 약제의 중단율은 2000-3, 2004-6, 2007-9 시작군에서 각각 17%, 19%, 21%로 증가하는 경향을 보였다. 그리고 최근에 항 TNF 제제를 시작한 환자군이 이전 환자들에 비해 효과의 부족으로 약제를 중단하는 비율이 증가하였다. 이들 3군에서 부작용으로 인해 약제를 중단하는 환자들의 비율은 변화가 없었다.

조 등의 연구에서 etanercept, adalimumab, infliximab의 3가지 항 TNF 제제의 약제 지속율은 국내 약제 승인 시기의 차이를 고려하여 분석하였을 때에는 서로 다르지 않은 것으로 보고하였다. 그러나 TNF에 대한 단클론성 항체 제제

의 약제 지속성과 관련하여 한 가지 고려해야 할 점은 항 약제 항체 (antidrug antibody)의 출현이다. 최근에 adalimumab에 대한 항 약제 항체의 출현이 류마티스관절염의 치료 실패와 연관될 수 있다는 연구 결과가 발표되었다 (13). 이전의 항 약제 항체에 관련된 연구들이 소규모 환자들을 대상으로 짧은 기간 동안 관찰한 연구라는 한계가 있는 반면에 이 연구에서는 272명의 adalimumab을 사용하는 환자들을 대상으로 약 3년간의 장기간의 연구를 통하여 항 약제 항체의 출현이 약물의 중단이나 관절염의 활성도에 미치는 영향에 대하여 조사하였다. 항 약제 항체가 발생하는 환자에서 adalimumab을 중단하는 환자들이 보다 많았고 (38% 대 14%), 질병활성도도 높게 유지되는 것으로 나타났다. 이는 TNF 단클론성 항체 치료제 사용 환자에서 항 약제 항체의 출현이 관절염의 치료에 영향을 줄 수 있다는 것을 알려준다. 또한 이 연구에서 항 약제 항체의 출현이 대부분 치료 개시 후 7개월 내에 발생하고 치료실패로 인한 약물중단 시기보다 약 6개월 정도 선행한다는 결과를 보여주고 있기 때문에 TNF 단클론성 항체 제제를 사용하는 환자들에서 미리 항 약제 항체를 측정하여 치료 실패를 예측함으로써 장기적인 치료계획을 변경시키는 전략에 대해서도 향후 연구해 볼 가치가 있다고 생각된다.

결론적으로 지난 호에 발표된 조 등의 연구는 국내 류마티스관절염 환자들에서의 항 TNF 제제의 지속성에 대해 살펴본 장기간의 후향적 코호트 연구로서의 가치가 있다고 생각된다. 앞으로는 국내에서도 많은 기관들이 참여하여 만드는 범국가적인 생물학적 제제 등록 시스템을 갖출 것으로써 한국인 류마티스질환에서의 항 TNF 제제를 포함한 생물학적 제제의 효과와 안전성에 관한 자료를 구축할 수 있기를 기대한다.

## 참고문헌

1. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1140-7.
2. Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology* 2009;83:1-9.
3. Kieft W, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1473-8.
4. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:3399-407.
5. Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group.

Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R72.

6. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59:234-40.
7. Duclos M, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol* 2006;33:2433-8.
8. Kievit W, Fransen J, Adang EM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50: 196-203.
9. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583-9.
10. Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, Ponce A, Ortiz-Santamaría V, Surís X, et al; BIOBADASER 2.0 Study Group. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50: 1999-2004.
11. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Uhm WS, Kim TH, Jun JB, et al. Treatment persistence with TNF Blocker in Korean Rheumatoid Arthritis Patients. *J Rheum Dis* 2011;18:161-7.
12. Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MA, Carmona L; on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Ann Rheum Dis* In press 2011.
13. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460-8.