

淺談生物製劑於嚴重型氣喘治療的現況

振興醫療財團法人振興醫院 呼吸治療科 曾敬閔

氣喘目前認為是病患異質性很高的疾病，甚至可以說是綜合症(syndrome)。此疾病的主要致病機轉為慢性氣道發炎導致呼吸氣流受阻，而反覆產生如呼吸短促、胸悶、喘鳴(wheezing)及咳嗽等症狀，而其症狀、氣流受阻和臨床症狀之嚴重度會因時而異(variability)。目前台灣成年人氣喘盛行率有逐年增加的趨勢，18歲以上氣喘盛行率從2000年的7.57%增加到2011年的10.57%¹；小孩的盛行率更高15-20%²，可能跟都市現代化、空汙、過敏原增加都有關係。大部分氣喘的病人可以經由吸入性類固醇，透過呼吸道的抗發炎效果得到改善，達到良好的氣喘控制，減少氣喘急性惡化；然而，有部分病人雖已進行氣喘控制不良風險因子評估（包括：藥物順從性、吸入器使用技巧、環境及職場暴露因子、使用引起氣管收縮藥物及共病症），且適當改善及治療風險因子後，仍未達氣喘完全控制之患者，經常氣喘嚴重急性惡化或需常使用超過三天以上之口服類固醇，或需要中高劑量的吸入性類固醇與長效型支氣管擴張劑使用才能達到控制，藥物劑量減低就控制不佳者，稱為「嚴重型氣喘」³。粗估有高達百分之十氣喘病人屬於嚴重型氣喘³，若是根據世界衛生組織在2017年估計全世界氣喘人口約有3.25億人計算⁴，目前有多百萬人正受嚴重型氣喘的茶毒。由於這些病人年紀多為青壯年，使用高劑量吸入性甚至口服類固醇長期使用，仍然氣喘控制不佳，經常出入急診室或醫院，對於健保負擔與病患工作失能導致的社會損失極為嚴重。因此對於嚴重型氣喘病患的接受妥

善治療得到穩定氣喘控制是世界各地專家學者的目標。

對於嚴重型氣喘的分子機轉型造成致病機轉，在近年的研究發現，超過半數以上嚴重型氣喘的病人屬於第二型發炎高表現型(type 2 inflammation high)，主要由於呼吸道上皮細胞受到過敏原、微生物或空汙等刺激，釋放包括胸腺基質淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、介白素25與33(interleukin IL-25、IL-33)，刺激細胞激素(cytokine)如介白素4、5、13等，吸引並活化嗜鹼性球(basophil)、嗜酸性球(eosinophil)與巨細胞(mast cells)，讓B細胞分泌E型抗體(IgE)，造成支氣管平滑肌收縮、氣道重塑與氣道過度反應等氣喘現象⁵。生物製劑(biologic agents)是由較大和複雜的蛋白分子組成，可以如導彈般精準制止免疫系統中特定發炎物質，在風濕免疫疾病、癌症精準治療等都有長足的應用，而目前也開始在嚴重氣喘的治療上扮演重要角色，已有許多研究證實生物製劑可以減少急性惡化率、降低口服類固醇的使用量、改善肺功能及提升生活品質等。根據嚴重型氣喘的臨床表型(phenotype)與分子機轉型(endotype)，藉由臨床特徵搭配生物標記(biomarker)，決定最適切的生物製劑治療，達到個體化醫療(personalized medicine)，以下分別介紹。

抗E型抗體(anti-IgE)單株抗體：omalizumab

Omalizumab為第一個使用於嚴重氣喘的生物製劑，藥理機轉為(1)中和游離E型抗體、(2)

使相關發炎細胞（樹狀細胞、嗜酸性球、肥大細胞等）與結構細胞（呼吸道上皮細胞與呼吸道平滑肌細胞）上之E型抗體受體減少。藉由此兩項藥理機轉，可涵蓋第二型發炎相關發炎反應之上、下游路徑⁶。Omalizumab於2007年拿到台灣藥證並於隔年取得嚴重過敏性氣喘健保給付，現今omalizumab在台灣的適應症包括嚴重過敏性氣喘與慢性自發性蕁麻疹。其中嚴重過敏性氣喘給付規範主要為使用高劑量類固醇與長效支氣管擴張劑後，仍無法控制之嚴重過敏性氣喘且血中E型抗體介於30-1300國際單位(IU/ml)之患者。根據INNOVATE研究結果指出，使用omalizumab後，可明顯降低氣喘惡化之機率達26% (p=0.042)、降低嚴重氣喘急性惡化率達50% (p=0.002)、減少醫療資源使用（急診和住院）、改善生活品質、改善氣喘控制與改善肺功能⁷。另一方面，根據真實世界之統合分析(real-world meta-analysis)研究發現，除了得到與上述研究類似療效外，亦可減少其他氣喘治療藥物之使用⁸，安全性方面，研究發現omalizumab安全性佳，常見之不適症狀包含頭痛、注射處疼痛等。

抗介白質 5 單株抗體 (anti-IL5) : mepolizumab

在第二型發炎高表現的嚴重型氣喘中，介白質5是受刺激釋放的細胞激素之一，對於嗜酸性白血球的移動、活化及存活扮演極重要的角色，進而產生一系列發炎連鎖反應，甚至造成氣道重塑⁵，目前的抗介白質5單株抗體有mepolizumab、reslizumab、benralizumab三種，

其中mepolizumab已經於2018年拿到健保適應症，用於使用高劑量吸入性類固醇後仍治療無效的嚴重型氣喘，嗜酸性白血球超過300顆，六個月每日使用5毫克口服類固醇，並在一年內有四次，包括一次至急診的氣喘發作；已有許多研究證實mepolizumab的臨床效果，如為期32週的MENZA臨床試驗中，針對嗜酸性白血球超過150顆或過去一年超過300顆的病人，相較於安慰劑組，皮下注射100 mg mepolizumab能顯著降低53%急性惡化，且效果隨著病患血液中嗜酸性白血球越高而越好⁹，口服類固醇的劑量在SIRIUS研究發現能降低50%¹⁰，MUSCA研究中發現使用mepolizumab組可以顯著改善病患的SGRQ分數達到15.1分，與安慰劑相比更可以減少SGRQ 7.7分¹¹，提升肺功能FEV1 176毫升，相較於安慰劑則顯著多出120毫升，另一篇長達4.5年的療效與安全性資料顯示，在長期研究期間，嚴重型嗜酸性白血球氣喘患者治療後，可持續減少氣喘的惡化至79%，長期且穩定的幫助氣喘的控制，安全性與以前的臨床研究相似¹²。

未來關於嚴重型氣喘的生物製劑，有許多已經在進行臨床試驗，比如anti-TSLP(如tezepelumab)、CXCR2拮抗劑(antagonist)、anti-IL-4R(如dupilumab)都可能在未來幾年臨床使用，期待更多的生物製劑替嚴重型氣喘病人造福，良好控制氣喘並減少未來急性發作的風險。

參考文獻

1. Ma YC, Lin CC, Yang SY, et al: Time Trend

- Analysis of the Prevalence and Incidence of Diagnosed Asthma and Traditional Chinese Medicine Use among Adults in Taiwan from 2000 to 2011: A Population-Based Study. *PLoS One* 2015;10(10): e0140318.
- Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al: Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(6): 589-94.
 - GINA guideline 2019.
 - World Health Organization. 2017 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.]
 - Rohit K. Katial, Greg W. Bensch, William W. Busse, et al: Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(2S): S1-14.
 - Larenas-Linnemann D, Nieto A, Palomares O, et al: Moving toward consensus on diagnosis and management of severe asthma in children. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(3): 447-58.
 - Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005 ; 60(3): 309-16.
 - MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, et al: Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(5): 553-69.
 - Ortega HG1, Liu MC, Pavord ID, et al: Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198-1207.
 - Bel et al: Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1189-97.
 - Chupp GL et al: Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(5): 390-400.
 - Sumita K, Wendy M, Peter GG, et al: Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742-51. 