新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

# 新 光 藥 訊

112年2月 第181期

## Dupilumab在小兒氣喘療效之探討

蔡念慈 吳奕璋

一、前言

氣喘是兒童常見的慢性病，在美國兒童氣喘盛行率約8.3%，在歐洲約9.4%[1]，而氣喘治療的首要目標為控制症狀並預防症狀惡化、減少急救藥物使用，以改善肺功能、提升生活品質並降低氣喘發病率與死亡率風險[1]。標準治療藥物以控制疾病進展與緩解症狀為主，通常使用短效β受體致效劑、吸入性類固醇 (inhaler corticosteroids, ICS) 和白三烯類受體拮抗劑 (leukotriene antagonist) 足以控制症狀，然而仍有一部分氣喘病童控制不佳，因此針對這些族群，全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA)指引建議將抗免疫球蛋白-E (IgE) 與抗介白素-5 (IL-5) 單株抗體作為氣喘指引中的第五步 (圖一) [2]。Dupilumab於2018年10月通過FDA核准用於成人、12歲以上之重度氣喘病人，更於2021年10月通過FDA核可用於6-11歲中度至重度氣喘病童[3]，值得注意的是經臨床試驗證實dupilumab可有效改善兒童肺功能，本文將介紹dupilumab在小兒氣喘方面相關研究結果。

二、Dupilumab在氣喘疾病的作用機轉

氣喘是一種T helper cell type-2 (Th2) 引起的免疫反應，支氣管中的Th2細胞會促進特定細胞因子的釋放，如介白素-4 (Interleukin-4, IL-4)、介白素-5 (IL-5) 和介白素-13 (IL-13)，造成嗜伊紅性炎症、產生免疫球蛋白-E (IgE)。接著，IgE會使炎症介質inflammatory mediators (histamine組織胺和cysteinyl leukotrienes半胱氨酰白三烯) 釋放，導致支氣管痙

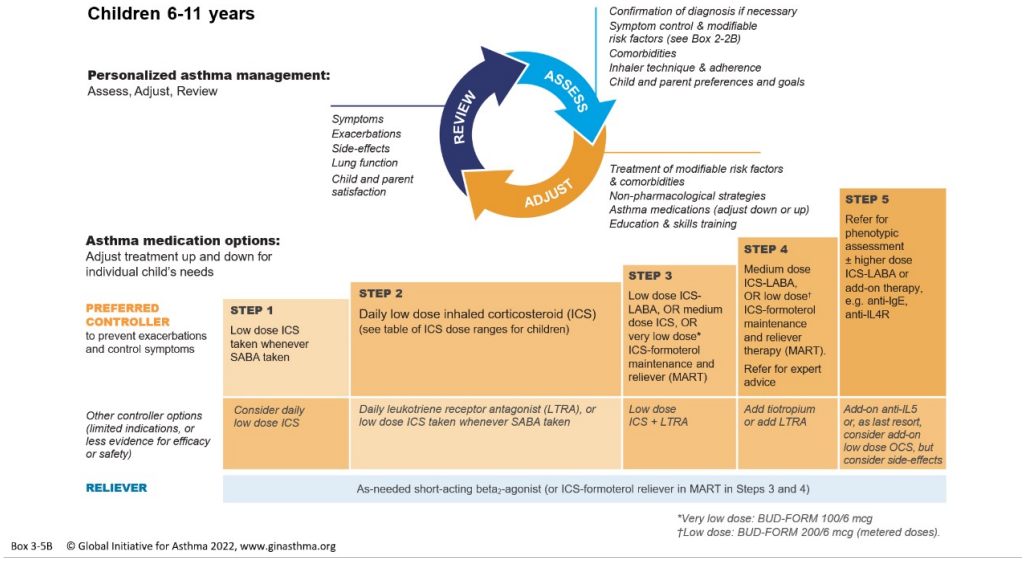
**本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報**
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

## 本期要目

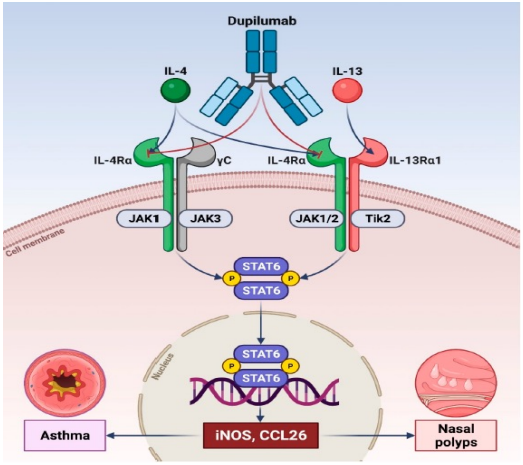
Dupilumab在小兒氣喘療效之探討
……蔡念慈 藥師 P1
心衰竭治療與SGLT2抑制劑
……江文心 藥師 P6
新光吳火獅紀念醫院111年12月、112年1月
藥品異動總覽……編輯室 P11
藥物不良反應相關公告…編輯室 P14

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

攣、黏膜水腫和黏液分泌增加，進而出現氣喘症狀[1]。在第二型炎症引起的第二型氣喘，Th2 cytokines中的IL-4與IL-13是重要的關鍵細胞因子，不論是在Th2細胞極化(polarization)、IgE合成或是嗜伊紅性白血球聚集到支氣管中時，IL-4皆扮演重要角色[4]。IL-4會與IL-13產生協同作用誘導IgE產生，提高一氧化氮 (NO) 合成、嗜伊紅性白血球趨化、支氣管反應性、粘液分泌，並促進支氣管的纖維細胞和平滑肌細胞的增殖，dupilumab為IL-4Rα抑制劑，是IgG4的人類單株抗體 (mAb)，可抑制由IL-4和IL-13誘導的IL-4R訊息傳導路徑，活化JAK/STAT傳導的訊息傳導路徑，並調降各種過敏性疾病中的Th2發炎反應 (Th2 inflammation)，能有效抑制第二型炎症，從而顯著減少嚴重氣喘的惡化[4]，作用機轉如圖二。




圖一、全球氣喘創議組織 (GINA) 6-11歲氣喘治療指引[2]




圖二、Dupilumab的作用機轉[4]

## 三、臨床療效

VOYAGE study為一為期52周、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多中心的第三期臨床試驗，收納6-11歲患有中度至重度控制不佳的氣喘兒童共408名，以2：1隨機分派為兩組，一組每兩周皮下注射dupilumab 273人(體重≤30kg皮下注射100mg；體重>30kg皮下注射200mg)，另一組使用安慰劑135人，所有受試者皆繼續使用氣喘標準治療 (中劑量ICS併用第二種控制藥物/單用高劑量ICS或併用第二種藥物) [5]。主要試驗終點為年化嚴重氣喘發作率 (annualized rate of severe asthma exacerbations)，次要試驗終點為第十二周的一秒用力呼氣容積變化百分比(FEV1pp) 及第二十四周的氣喘控制量表問卷分數 (ACQ-7-IA)。

此研究主要的分析群體有二，分別為第二型發炎性氣喘 (嗜伊紅性白血球 (eosinophil ≥150 cells/μl 或 FeNO ≥20 ppb)、嗜伊紅性白血球 (eosinophil) ≥300 cells/μl。試驗結果，在第二型發炎性氣喘病童族群中，dupilumab組與安慰劑組的年化嚴重氣喘發作率分別為0.31 (95% CI, 0.22 to 0.42) 與0.75 (95% CI, 0.54 to 1.03)，dupilumab顯著降低年化嚴重氣喘發作率59.3% (95% CI, 39.5 to 72.6; P<0.001)；在嗜伊紅性白血球 ≥300 cells/μl的族群中，dupilumab組與安慰劑組的年化嚴重氣喘發作率分別為0.24 (95% CI, 0.16 to 0.35) 與0.67 (95% CI, 0.47 to 0.95)，dupiluma顯著降低年化嚴重氣喘發作率64.7% (95% CI, 43.8 to 77.8; P<0.001)。

在為期五十二周的試驗中無惡化病人百分比在dupilumab組與安慰劑組分別為77.1%和59.6%，進一步以分析群體來看，第二型發炎性氣喘族群 (eosinophil ≥150 cells/μl 或 FeNO ≥20 ppb) 病人無惡化百分比為79.0%、嗜伊紅性白血球 ≥300 cells/μl 病人族群無惡化百分比為58.3%。首次發生嚴重惡化的時間dupilumab組病人比安慰劑組風險下降了56% (hazard ratio,0.44；95%CI, 0.29 to 0.67)，而在eosinophil ≥300 cells/μl 病人族群中下降了62%的風險 (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.23 to 0.63)。

在氣喘控制不佳的風險部分，在第二型發炎性氣喘族群中，dupilumab組比安慰劑組顯著下降31%的風險 (hazard ratio,0.69；95% CI, 0.52-0.9)，在嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/μl 病人族群中下降了33%的風險 (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.48 to 0.90)。類固醇使用量，相較於安慰劑組，在第二型發炎性氣喘族群中dupilumab 組降低了59.3% (95% CI, 39.1 to 72.8)，在嗜伊紅性白血球 ≥300 cells/μl 病人族群中降低了66.0% (95% CI, 45.5 to 78.8)。一秒用力呼氣容積變化百分比(FEV1pp)，在第二型發炎性氣喘病童族群中，dupilumab組與安慰劑組分別為10.5±1.0百分點與5.3±1.4百分點，dupilumab顯著降低5.2百分點 (95% CI, 2.1 to 8.3; P<0.001)；在嗜伊紅性白血球 (eosinophil) ≥300 cells/μl的族群中亦見到相同的結果。

氣喘控制量表 (asthma control questionnaire, ACQ-7-IA) 為一個七問項的問卷，用以評估病人氣喘控制是否良好，在第24週的氣喘控制量表問卷分數ACQ-7-IA，以降幅評估，降幅越大表氣喘控制越佳；在第二型發炎性氣喘病童族群中，，dupilumab組與安慰劑組分別為-1.33±0.05與-1.00±0.07，在嗜伊紅性白血球 ≥300 cells/μl 的族群中dupilumab組與安慰劑組分別為-1.34±0.06和-0.88±0.09 (P<0.001 for both comparisons)，在兩族群的分析結果皆顯示dupilumab在氣喘控制有顯著改善並持續改善至52週。在嗜伊紅性白血球 ≥150 cells/μl的族群中，與安慰劑相比使用dupilumab的下降嚴重惡化風險61.0% (95% CI, 41.7 to 73.9)，FeNO ≥ 20 ppb群體中則是下降嚴重惡化風險61.6% (95% CI,35.1 to 77.3)，在全體受試者中為54.2% (95% CI, 32.9 to 68.7)。安全性方面，dupilumab組與安慰劑組總副作用發生率分別為83%與79.9%，其中較常見為病毒性上呼吸道感染 (12.2%；9.7%) 和嗜伊紅性白血球增多症 (5.9%；0.7%)，與12歲以上中至重度氣喘病人族群的安全性一致。

## 四、討論與結論

小兒氣喘是一種廣泛存在於兒童中的異質性慢性病[6]，由於現代藥物免疫學的進步，逐漸發現氣喘是一種複雜的生物驅動過程造成的異質性疾病，臨床指南開始強調評估氣喘表型 (phenotype) 的重要性與其生物標誌 (biomaker)，治療亦開始走向精準醫療[6]，因此生物製劑在氣喘治療上愈趨重要[7]，而第二型炎症之氣喘常見的生物標誌包含IgE、嗜伊紅性白血球數量、呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 的濃度等[7]。

過去認為T細胞是造成氣喘的主因，因此使用類固醇作為主要治療[1]，然而類固醇並非對所有病人有效，大多數患有嚴重氣喘的病人對類固醇產生耐藥性，進而造成療效不佳，急性和慢性併發症風險會隨著口服類固醇的累積劑量而增加，因此使用類固醇合併其他治療如：長效β致效劑 (LABA)、白三烯素受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonists)、生物製劑，作為減少類固醇劑量、控制氣喘症狀和降低氣喘惡化風險的附加療法[8]。一篇以系統性文獻回顧及統合分析法探討第二型嚴重氣喘病人 (嗜伊紅性氣喘) 使用生物製劑 (benralizumab、dupilumab、mepolizumab、omalizumab、reslizumab) 與氣喘標準治療相比的療效與安全性[9]。納入結果分析共19篇RCT，年齡範圍12-75歲，評估週期12-56週，結果顯示所有生物製劑皆顯著降低氣喘急性發作率：benralizumab (IRR,0.53；95% CI, 0.39 to 0.72), dupilumab (IRR, 0.43 ; 95% CI, 0.32 to 0.59), mepolizumab (IRR, 0.49；95% CI, 0.38 to 0.66), omalizumab (IRR,0.56；95% CI, 0.40 to 0.77), reslizumab (IRR,0.46；95% CI, 0.37 to 0.58)；類固醇用藥方面，統合分析結果顯示benralizumab, dupilumab與mepolizumab皆降低類固醇每日用量 (daily dose of oral corticosteroids, OCS)；所有生物製劑都可有

效控制氣喘，改善第一秒用力吐氣容積(FEV1)及生活品質(Quality of Life, QoL)；安全性方面，benralizumab, mepolizumab和reslizumab則會輕微增加藥物不良事件的發生[9]。相較於其他生物製劑，dupilumab在氣喘控制上不僅可以降低類固醇用量，克服目前氣喘病人在類固醇用藥上產生的耐藥性問題，藥物不良事件發生率亦相對較低。

近年來生物製劑的附加治療使嚴重氣喘治療有了新的曙光，然而生物製劑在小兒人群中的有效性和安全性數據仍不夠充分，其長期治療的數據大多從成人試驗的研究中推斷而來[6]。因此，適當的生物製劑的選擇、良好氣喘反應的潛在預測因子及小兒人群的長期使用結果仍有待進一步研究，期待更多臨床試驗發表提供醫療人員更多使用線索。

## 五、參考資料


1. Porcaro F, Cutrera R, Pajno GB: Options of immunotherapeutic treatments for children with asthma. Expert review of respiratory medicine 2019, 13(10):937-949.
2. global strategy for asthma management and prevention. In: GINA 2022 Pocket Guide for diagosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in Children 6-11 years. Global Initiative for Asthma.; 2022: 62.
3. Judith Stewart B: Dupixent FDA Approval History. Drugscom 2022.
4. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Armentaro G, Calabrese C, Sciacqua A, Gallelli L, Vatrella A: Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. Vaccines 2022, 10(6).
5. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, Jain N, Sher LD, Mao X, Liu D et al: Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. The New England journal of medicine 2021, 385(24):2230-2240.
6. Perikleous EP, Steiropoulos P, Nena E, Paraskakis E: Biologic Therapies in Pediatric Asthma. Journal of personalized medicine 2022, 12(6).
7. Larkin AS, Wenzel SE: Precision medicine in pediatric severe asthma: Targeted blockade of type 2 inflammation. Cell reports Medicine 2022, 3(3):100570.
8. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, Alacqua M, Tran TN: Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. American journal of respiratory and critical care medicine 2020, 201(3):276-293.
9. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S et al: Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020, 75(5):1023-1042.