

嚴重氣喘之生物製劑治療簡介

藥劑部藥師 郭姝岑

前言

氣喘是一種慢性呼吸道發炎疾病，典型症狀包含間歇性的呼吸困難、咳嗽、喘鳴等症狀。若使用高劑量吸入性類固醇、長效吸入型乙二型交感神經刺激劑等治療，排除其他因素 (吸入劑使用技巧、服藥順從性、吸菸、共病症) 之後，病情仍無法穩定控制甚至惡化，則可能是罹患嚴重氣喘。

全球約 3 億人口患有氣喘，其中嚴重型氣喘占比約 3-10%。跟一般氣喘病人相比，嚴重氣喘病人的發作會更頻繁、症狀更嚴重、肺功能急遽下降。此類型病人通常需長期使用口服類固醇，卻同時增加肥胖、骨質疏鬆、糖尿病、高血壓等副作用的風險。

第二型發炎反應與嚴重氣喘

嚴重氣喘的病人當中，致病原因約 70% 來自第二型發炎反應，又稱為第二型嚴重氣喘 (type 2 severe asthma)。第二型嚴重氣喘的特徵是呼吸道呈現嗜酸性球的浸潤或呼氣一氧化氮濃度

(FeNO) 升高，其中 FeNO 能反映氣道內的嗜酸性發炎反應，與第二型氣喘密切相關。

當接觸如過敏原、污染物、病毒或細菌時，氣道上皮細胞會釋放警報素 (alarmins)，例如介白素-25 (IL-25)、IL-33 和胸腺基質淋巴細胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 來刺激先天免疫系統，促使下游的第二型先天性淋巴球 (ILC2) 與第二型輔助 T 淋巴球 (TH2) 分泌 IL-4、IL-5、IL-13。IL-4 會活化 B 細胞大量分泌免疫球蛋白 E (IgE)，IgE 會與肥大細胞和嗜鹼性球結合，一旦接觸過敏原，這些細胞就會活化並釋放組織胺、白三烯和介白素等細胞因子，而加重氣道的發炎反應；IL-5 會促進嗜酸性球的增生；IL-13 會間接導致 FeNO 增加，並引起黏液分泌增加和支氣管收縮。以上因子都會刺激氣道重塑 (airway remodeling) 的過程：氣管壁的厚度增加、平滑肌增生、纖維化及黏液腺增大等結構改變，使氣道變得僵硬、不易擴張。這些變化會導致呼吸困難、氣道阻塞，進一步惡化肺功能。

目前臺灣已上市用於嚴重氣喘之生物製劑

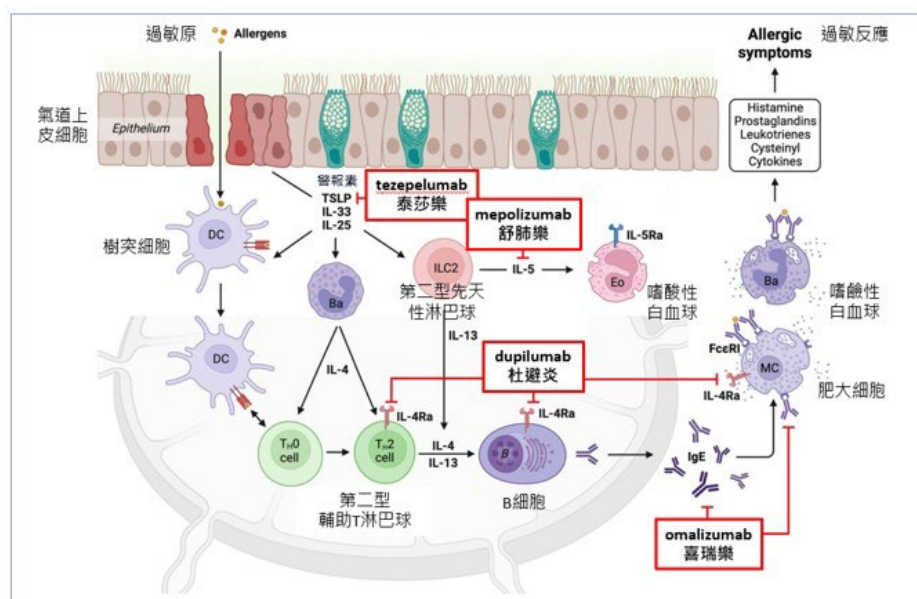
近年來發展出許多生物製劑，能針對這些細胞因子或 IgE 進行抑制，來阻斷第二型發炎反應，作為嚴重氣喘的附加治療。目前核准

用於治療第二型嚴重氣喘的生物製劑包含：anti-IgE 的 omalizumab、anti-IL-5 的 mepolizumab、reslizumab 與 benralizumab，以及 anti-IL-4R α 且能同時阻斷 IL-4 和 IL-13 路徑的 dupilumab。

臨床上可以利用生物標記 (biomarker)，例如：IgE、嗜酸性球數目、FeNO 等數值來評估氣喘，根據表現型選出最適合病人的治療方法及藥物。臨床試驗結果顯示，這些生物製劑能降低氣喘惡化、控制症狀、改善肺功能、提升生活品質並減少口服類固醇的使用。此外，有些藥物對於同時患有異位性皮膚炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉、慢性蕁麻疹等共病症的病人亦有好處，並陸續取得其他適應症 (詳情見下方表格)。

然而，大約 15-20% 的病人不符合使用當前生物製劑的治療條件，部分原因是沒有明確的發炎路徑，而這些病人同樣有著高惡化率和住院率。最新核准的生物製劑 tezepelumab，是一種抑制 TSLP 的人類單株抗體 (IgG2 λ)，能阻斷第二型發炎反應上游位置的 TSLP 並干擾多個下游發炎路徑，不論病人表現型為過敏型、非過敏型、嗜酸性球數目高和低以及 FeNO 高和低皆具療效。目前 tezepelumab 在治療指引中被建議用於嚴重氣喘的附加療法，能成為嚴重氣喘且控制不佳之病人治療的新選擇，更能彌補不符合當前

生物製劑治療條件之病人的治療尚未被滿足的部分。



--參考機轉圖--

圖片後製參考來源: Egge A, Pennington LF, Jardetzky TS. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. Immunol Rev. Published online August 19, 2024.

以下依臺大醫院品項整理--用於嚴重氣喘之生物製劑--

機轉分類	Anti-IL-4Rα (IL-4/IL-13)	Anti-IgE	Anti-IL-5	Anti-TSLP
學名	dupilumab	omalizumab	mepolizumab	tezepelumab
院內品項	Dupixent® 杜避炎	Xolair® 喜瑞樂	Nucala® 舒肺樂	Tezspire® 泰莎樂
規格	300 mg/syringe; 200 mg/syringe 預填充式注射器	150 mg/syringe 預填充式注射器	100 mg/pen 預填充式注射筆	210 mg/pen 預填充式注射筆
衛福部許可適應症	1. 6 歲以上嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘 2. 6 個月以上中重度異位性皮膚炎 3. 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉 4. 成人結節性癢疹	1. 6 歲以上過敏性氣喘 2. 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉 3. 12 歲以上慢性自發性蕁麻疹	1. 6 歲以上嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘 2. 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉 3. 成人嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 4. 成人嗜伊紅性白血球增多症候群	成人嚴重氣喘 (針對所有表現型的嚴重氣喘病患皆能使用)
建議劑量	須依據體重調整劑量	須依據體重、IgE 濃度調整劑量	100 毫克	210 毫克
建議療程及使用方式	每 2 或 4 週皮下注射	每 2 或 4 週皮下注射	每 4 週皮下注射	每 4 週皮下注射
副作用	注射部位紅腫、口腔疱疹、其他單純疱疹、眼瞼炎、結膜炎、乾眼症、眼睛癢及角膜炎等。	注射部位不適、頭痛、鼻咽炎、關節痛、過敏反應。	注射處反應、頭痛、疲倦、背痛、流感症狀。	注射部位紅斑或腫脹、關節痛、咽喉炎等。
保存方法	儲存於 2-8°C 避光環境，勿冷凍			
健保給付	需經事前審查核准後使用			

生物製劑治療注意事項

肝腎功能不全的病人，因尚未有臨床試驗資料，請經醫師評估施打生物製劑的適當性以及劑量是否調整。如果正在懷孕或計劃懷孕，應與醫師討論施打生物製劑的安全性，因為有些生物製劑可能會對

胎兒或新生兒有潛在風險。

部分生物製劑可能會影響免疫系統，使身體抵抗感染的能力減弱。

除了施打完後須觀察是否出現過敏反應，像是皮膚紅疹、呼吸困難、喉嚨腫脹等症狀，在施打期間須留意有無感染跡象，如發燒、咳嗽、疲倦等，並注意避免接觸有感染風險的人群。此外，施打生物製劑後可能會影響疫苗接種的效果，尤其是活性疫苗。因此，如果需要接種疫苗，應告知醫師正在使用生物製劑，以便評估施打時機和風險。

使用生物製劑治療氣喘通常需要定期監測療效與副作用，像是定期檢查肺功能、血液檢查或其他相關檢查，以確保治療效果並及時處理相關之不良反應。

結語

我們已進入精準醫療蓬勃發展的時代，在治療嚴重氣喘的部分，目前有多種針對不同表現型、甚至是無表現型限制的生物製劑可供選擇，來提供個人化治療。這些藥物能有效降低氣喘年復發率、減少口服類固醇的使用並改善生活品質；施打後需注意注射處反應，且

施打期間須留意免疫力低下的影響。另外，某些生物製劑的應用不局限於氣喘，對於其他第二型發炎病症(異位性皮膚炎、鼻息肉等)也有益處。然而目前在特殊族群的研究上，資料尚未齊全，且價格相對昂貴，健保給付須經事前審查核准後才能使用。值得期待的是，有許多新藥正在臨床試驗和審查階段，而舊藥們正努力拓展新的適應症，有望造福更多病人。

參考文獻

1. Global Initiative for Asthma. 2024 GINA Main Report.
2. Treatment of severe asthma in adolescents and adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Oct 8, 2024.)
3. 第二型嚴重氣喘 (Type 2 Severe Asthma)病患的精準治療. 內科學誌 2020;31:157-169. 廖信閔 張漢煜
4. Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Respir Rev. 2024;33(172):230238. Published 2024 Apr 24. doi:10.1183/16000617.0238-2023
5. Eggel A, Pennington LF, Jardetzky TS. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. Immunol Rev. Published online August 19, 2024. doi:10.1111/imr.13380

6. Menzies-Gow A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384: 1800-1809. doi:10.1056/NEJMoa2034975.
7. 臺大醫院藥劑部處方集 (Accessed on Oct 8, 2024.)
8. 衛生福利部中央健康保險署

NTUHF