

慢性阻塞性肺病專業評論

COPD
Professional
Review



嘉義基督教醫院 內科部主任
林明憲 醫師

吸入型類固醇藥物在COPD疾病治療 的臨床定位與對病人長期 Outcome之效益

在COPD的治療中，單方ICS的治療則並不被建議用於COPD的病人。而吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroids; ICS) 與長效型支氣管擴張劑之合併藥物則早已被建議可以用於具有較高急性惡化風險、或同時具有氣喘因子之病人(ACOS)。COPD治療指引 (GOLD) 自2014年起即建議ICS/LABA合併藥物可作為GOLD group C或D病人的維持治療用藥選擇之一，而最新的日本COPD治療指引則明文建議ICS/LABA應該用於仍有症狀且具有高度急性惡化風險之病人族群。

毫無疑問的，如同GOLD治療指引中所強調，肺功能測量(FEV₁)為COPD診斷、嚴重程度分級以及後續疾病治療效果監測之主要臨床指標，除此之外，為改善病人的生活品質與健康狀態，如何降低未來急性惡化發生風險，亦為COPD疾病治療的重要遠程目標。

然而，在為期三年的大型ECLIPSE臨床試驗中，觀察到在COPD病人中，似乎存在著“frequent exacerbator”的表現型 (Phenotype)，也就是在治療中第一及第二年發生頻繁急性惡化 (年度急性惡化發生次數 ≥ 2 次) 的病人，有71%的病人在第三年亦會發生頻繁急性惡化；而在試驗中第一及第二年未曾發生急性惡化的病人，則有74%的病人在第三年亦不會發生急性惡化事件。因此，COPD病人的最近一年內急性惡化病史及頻率，應可做為臨床醫師評估病人近期內急性惡化發生風險的參考依據，並依據GOLD疾病分級，判斷病人是否列為group C或D，並可能需要接受ICS與長效型支氣管擴張劑之合併治療。

除了ICS之外，長效型支氣管擴張劑亦被證實可減少COPD急性惡化風險。在長達兩年的INSPIRE臨床試驗中，salmeterol/fluticasone propionate 50/500 μg b.i.d. 相較於單一長效型支氣管擴張劑tiotropium 18 μg q.d.，在重度以上COPD病人族群，兩組的預防急性惡化風險之效益並無具統計意義之差異 (RR: 0.967 [95% CI 0.836, 1.119], $p=0.656$)。

而在長達三年的TORCH臨床試驗中，針對中到重度COPD病人族群，相較於安慰劑組salmeterol/fluticasone propionate 50/500 μg b.i.d. 雖可顯著下降25%的年度急性惡化發生率，且相較於單一長效型支氣管擴張劑成分salmeterol雖可降低中度急性惡化發生率，但兩組在嚴重急性惡化發生率卻無明顯差異。

而在LANTERN試驗結果中證實LABA/LAMA複方長效型支氣管擴張劑QVA149 (indacaterol/glycopyrronium bromide 110/50 μg q.d.) 相較於salmeterol/fluticasone 50/500 μg b.i.d. 可顯著減少31% moderate or severe急性惡化發生率 ($p=0.048$)。因此，ICS或長效型支氣管擴張劑各

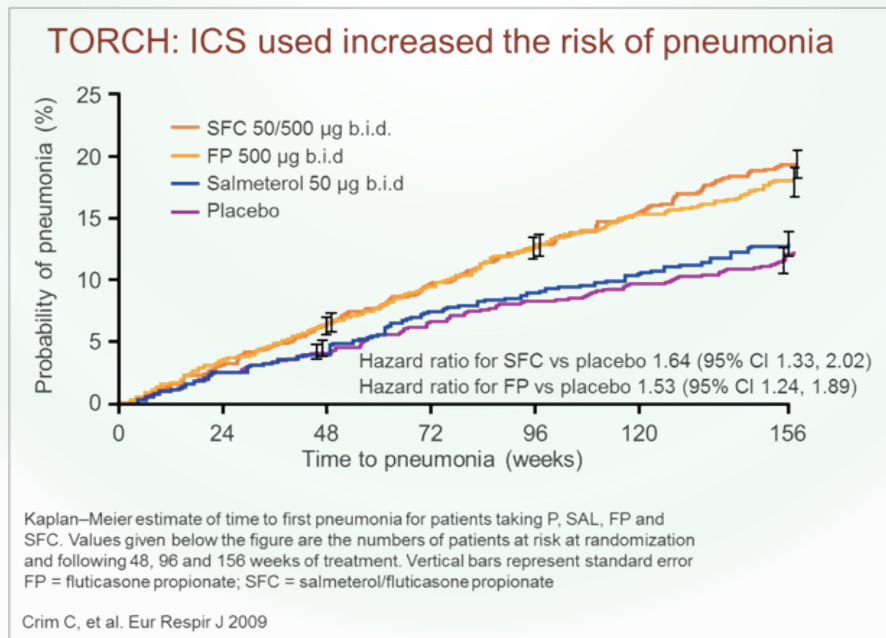
自對降低COPD急性惡化風險之臨床效益尚有許多討論之空間。

然而，在TORCH試驗的post-hoc分析中顯示salmeterol/fluticasone propionate治療組相較於單一成分salmeterol治療組有較高的肺炎的發生率，在INSPIRE試驗分析中亦顯示salmeterol/fluticasone propionate治療組的肺炎的發生率為單一成分tiotropium治療組的兩倍。

在彙整14個臨床試驗之Cochrane meta-analysis結果亦顯示ICS/LABA相較於LABA增加50%肺炎發生率。

而在ILLUMINATE試驗中，針對前一年未發生急性惡化的中到重度COPD病人族群，結果顯示salmeterol/fluticasone propionate組中有1.5%的病人經胸部X光檢查確認曾發作肺炎，而在LABA/LAMA (QVA149) 組中則無此發現；在LANTERN試驗結果中亦證實LABA/LAMA (QVA149) 相較於salmeterol/fluticasone propionate有較低之肺炎發生率 (QVA149: 0.8%; salmeterol/fluticasone: 2.7%) 。

因此，考量以上ICS長期使用之可能副作用，GOLD治療指引亦建議臨床醫師在處方含ICS藥物時，須同時考量藥物對COPD病人之風險與效益。



COPD治療藥物對病人長期Outcome之效益亦為臨床醫師熱烈探討的課題。在TORCH試驗結果顯示死亡率在salmeterol/fluticasone組 (12.6%) 相較於安慰劑組 (15.2%) 及salmeterol組 (13.5%) 較低，但組間並未呈現統計顯著差異。在兩個針對TORCH試驗的回溯性因子分析研究中均發現支氣管擴張劑salmeterol似乎為死亡率下降的主要貢獻因子，而fluticasone在此分析中則顯示與死亡率下降無關。

COPD常與其他慢性疾病 (如心血管疾病) 共存，進而影響病人之健康狀態及疾病之進程，然而，目前並未有臨床試驗結果可針對同時患有COPD及心血管疾病的病人評估COPD藥物之影響。

在TORCH試驗次族群分析中，針對在原本有使用心血管疾病藥品的受試者，salmeterol/fluticasone顯示可顯著降低心血管事件發生率。

而在長達四年UPLIFT試驗中，針對中至極重度COPD患者，結果顯示tiotropium相較安慰劑組可降低13%全因性死亡率且達統計意義。

而在今年九月於阿姆斯特丹舉辦的歐洲胸腔醫學年會 (ERS) 中由GSK團隊所發表的SUMMIT試驗，旨在針對約16,000名患有中度COPD及心血管疾病病史或風險的病人族群，比較ICS/LABA (fluticasone furoate/ vilanterol 100/25 µg) 與安慰劑對於存活率的影響。SUMMIT結果並未成功證實fluticasone furoate/ vilanterol相較於安慰劑組可有效減少全因性死亡率 (SUMMIT primary outcome)，因此，ICS或長效型支氣管擴張劑各自對降低COPD病人之死亡率的效益雖尚需更多臨床試驗證實，但TORCH試驗的回溯性因子分析及在UPLIFT試驗中似乎顯示長效型支氣管擴張劑在降低死亡率之效益大於ICS成分。

雖然GOLD治療指引建議ICS/LABA合併藥物可作為GOLD group C或D病人的維持治療用藥選擇，然而，目前實際臨床上仍有相當高比例的GOLD group A和B的病人在進行ICS/LABA藥物治療。

COSMIC試驗顯示停用ICS可能會造成肺功能的下降，然而，在為期52週的WISDOM試驗中，針對已進行合併ICS、LABA以及LAMA的triple therapy的重度以上COPD病人，證實停用ICS組相較於未停用ICS組並未增加中至重度急性惡化發生風險，當然這可能須要更長期的追蹤。

而在INSTEAD試驗中，針對前一年無急性惡化發作的中度COPD病人，從salmeterol/fluticasone之ICS/LABA複方藥物的治療不經wash-out直接轉換為單方長效型支氣管擴張劑indacaterol治療12週之後，相較於持續使用複方藥物組，除了兩組trough FEV1並無顯著差異，且24週後兩組的中至

重度急性惡化發生風險亦無顯著差異。而在為期24週的OPTIMO觀察性試驗中，針對前一年急性惡化發作次數為0-1次的中度以下COPD病人族群，未持續使用ICS組相較於持續使用組則FEV1及急性惡化發生風險亦無顯著差異。

Asthma與COPD的鑑別診斷對ICS成分藥物的使用具有決定性因素。而COPD病人族群之中僅有10-15% 具有Asthma因子 (ACOS)，因此，ICS成分藥物在COPD治療的定位仍需更多臨床證據。

然而，隨著LABA/LAMA長效型複方支氣管擴張劑藥物的發展，臨床試驗皆證實複方支氣管擴張劑藥物均較單一支氣管擴張劑成分更能改善肺功能並減輕呼吸困難症狀，而目前已有Novartis的Ultibro®以及GSK的Anoro™納入健保給付，其中，Ultibro®的單方成分indacaterol (Onbrez®) 以及glycopyrronium bromide (Seebri®) 早已各別上市供臨床使用。

不同的長效型複方支氣管擴張劑藥物之選擇，臨床醫師應依據臨床試驗之證據、以及成分中LABA及LAMA單方的藥物長效作用時間及fast onset特性、單方成分產品之上市後臨床經驗及藥物安全性資訊、以及吸入器之使用方式，以期為COPD病人提供更理想的藥物選擇。

References:

- 1.GOLD 2015 guideline.
- 2.Hizawa N. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10: 1093–1102.
- 3.Hurst JR, et al. N Engl J Med 2010;363:1128–38.
- 4.Seemungal T, et al. COPD. 2007 Sep;4(3):177-83.
- 5.Rossi A, et al. Respir Res. 2014; 15(1): 77.
- 6.Crim C, et al. Eur Respir J 2009;34:641–7.
- 7.Calverley PM, et al. N Engl J Med 2007;356:775–89.
- 8.Magnussen H, et al. N Engl J Med 2014;371:1285–94.
- 9.Zhong N, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jun 5;10:1015-26.
- 10.Vogelmeier CF, et al. Lancet Respir Med. 2013 Mar;1(1):51-60.
- 11.Tashkin DP, et al. N Engl J Med. 2008;359(15):1543–1554.
- 12.Rossi A, et al. Eur Respir J 2014;44:1548–46.