

# 第二型嚴重氣喘 (Type 2 Severe Asthma) 病患的精準治療

廖信閔 張漢煜

成大醫院 胸腔內科

## 摘 要

第二型氣喘導因於呼吸道的第二型發炎反應所致，在嚴重型氣喘的患者中佔有過半的比例。第二型氣喘的致病機轉相當複雜，主要是由第二型輔助 T 淋巴球 (type 2 T-helper cells) 與第二型先天性淋巴球 (type 2 innate lymphoid cells) 分泌之細胞激素 (IL-4、IL-5、及 IL-13) 所造成。在此類氣喘的發炎反應中，有許多生物標記可用以輔助治療決策及疾病進展評估。GINA 治療指引也已清楚定義出這些生物標記的臨界值，及生物製劑的啟用時機。目前美國食品藥物管理局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 $\alpha$  而能同時阻斷 IL-4 和 IL-13 路徑的 dupilumab。臨床上可以通過應用性較高的第二型發炎生物標記 (例如：血液中嗜酸性球數目、呼氣一氧化氮濃度和免疫球蛋白 E) 以輔助治療決策的選擇。透過治療第二型嚴重氣喘之生物製劑的臨床試驗，已證實能降低氣喘急性發作頻率、改善肺功能，增進生活品質及減少口服類固醇的使用劑量。隨著生物製劑的推陳出新，建立有參考意義的生物標記，才能提供患者最適切的治療方式，也是現今個人化精準治療的必備要素。

**關鍵詞：**氣喘 (Asthma)  
生物製劑 (Biologic agent)  
生物標記 (Biomarker)  
介白素 -4 (Interleukin-4, IL-4)  
介白素 -5 (Interleukin-5, IL-5)  
介白素 -13 (Interleukin-13, IL-13)

## 引 言

以往臨床上對氣喘的分類，多是根據臨床觀察到的患者表現臨床表徵型 (phenotype) 作為分類依據。例如將氣喘可按誘發源分為：外在環境誘發的外因性氣喘與體質因素的內因性氣喘。然而氣喘是種複雜的發炎性疾病，相同

病理機轉可能形成不同臨床表徵，不同病理機轉可能皆呈現出相同表徵。由於機轉與表徵無法完全對應，導致若僅依據臨床表徵給予氣喘患者治療時，無法完全地達到預期療效。隨著醫學發展，氣喘的分類方式已從過去的臨床表徵型，逐漸轉為以特定生物標記 (biomarker) 為依據的分子機轉型 (endotype)<sup>1,2</sup>。根據免疫發

炎機轉，可將氣喘分為兩大類：由第二型發炎 (type 2 inflammation) 主導的第二型氣喘 (type 2 asthma)，及非第二型氣喘 (non-type 2 asthma)<sup>3</sup>。第二型氣喘在輕中度氣喘的患者中佔了一半比例，而困擾病患最深的嚴重型氣喘 (severe asthma)，更是超過半數屬於第二型氣喘<sup>4</sup>。因此藉由病理機轉分類，進而採取不同的治療策略，方能達到更精準且符合預期的治療目標。

根據歐洲呼吸學會與美國胸腔學會 (European Respiratory Society/American Thoracic Society, ERS/ATS) 於 2014 年發表的指引中，嚴重型氣喘的定義為已使用高劑量的吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS)，合併二種以上控制藥物或口服類固醇治療後，症狀仍然無法穩定控制的氣喘<sup>1</sup>。嚴重型氣喘雖然只佔成人氣喘族群中的 3~10%，然而其醫療費用卻佔了所有氣喘相關醫療資源費用的 60% 以上<sup>5,6</sup>。此外，嚴重型氣喘患者因需長期口服類固醇的治療與控制，因此因藥物副作用所產生的疾病風險增加<sup>6,7</sup>。為了解決上述這些臨床治療困境，近年發展出許多可阻斷第二型發炎反應的生物製劑 (biologic agents)，透過臨床試驗已證實對第二型嚴重型氣喘患者的症狀控制有很大的助益<sup>6-8</sup>。本文將針對第二型嚴重氣喘及其對應治療的生物製劑進行探討。

## 第二型氣喘的特徵、致病機轉與分類

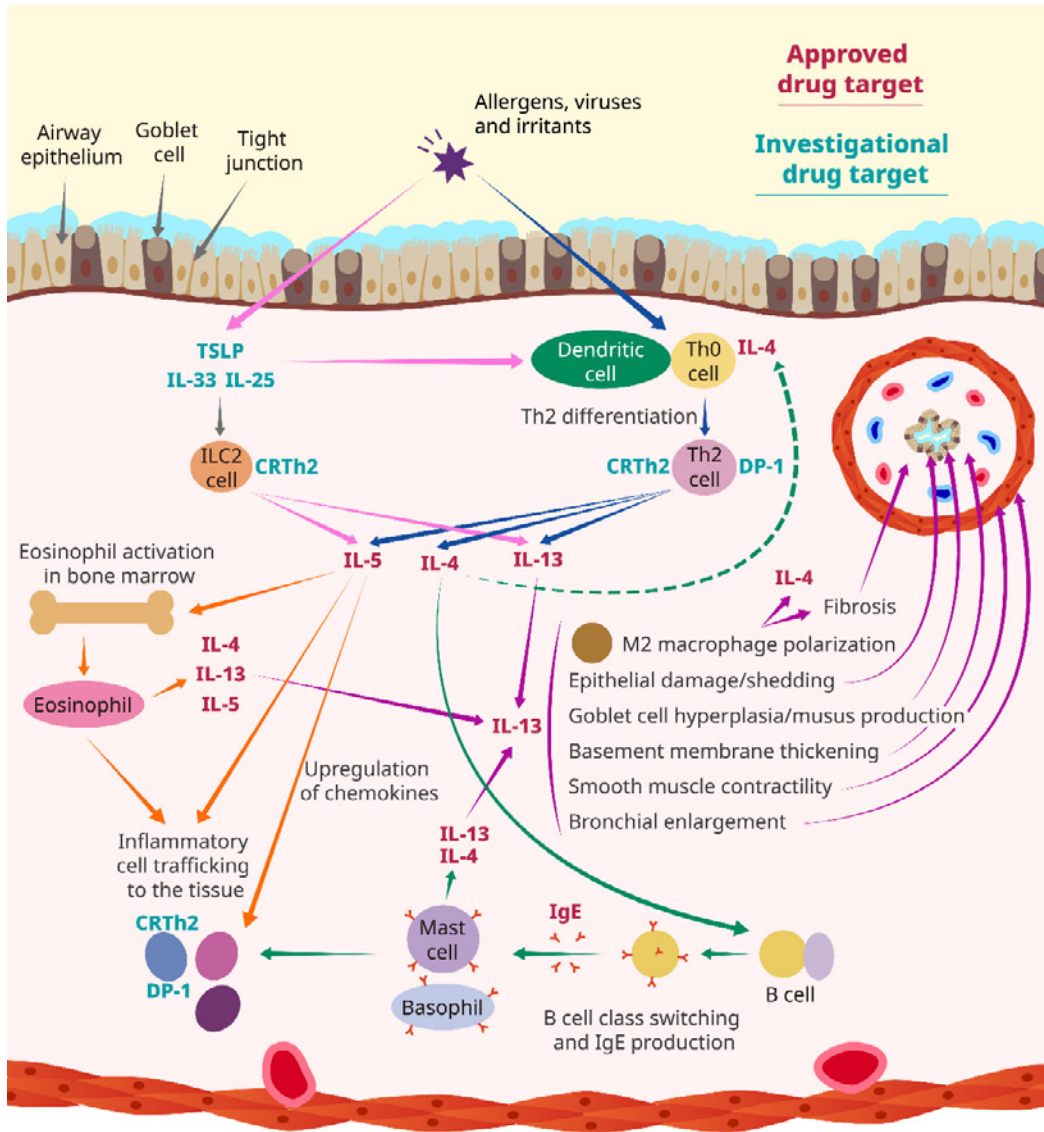
第二型氣喘的特徵是呼吸道呈現嗜酸性球 (eosinophil) 的浸潤，且主要是由第二型發炎相關細胞激素所引起一系列的免疫反應。而其他則主要可區分為寡顆粒球性 (pauci-granulocytic) 或嗜中性球性 (neutrophilic) 氣喘。第二型氣喘致病機轉如圖一所示，過敏原、病毒等刺激物活化上皮細胞表現胸腺基質淋巴細胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、介白素 -25 (interleukin-25, IL-25) 與介白素 -33 (interleukin-33, IL-33)，藉而刺激兩大關鍵細胞：第二型輔助 T 淋巴球 (type 2 T-helper cells, Th2 cell) 及第二型先天性淋巴球 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2 cell)，分泌下游的介白素 -4 (interleukin-4, IL-4)、介白素 -5 (interleukin-5,

IL-5) 與介白素 -13 (interleukin-13, IL-13) 等第二型細胞激素產生後續反應。IL-4 會活化 B 細胞淋巴球 (B lymphocyte) 大量分泌免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)，以及造成呼吸道重塑；IL-5 會促進嗜酸性球的增生；IL-4 及 IL-13 會促進嗜酸性球移往發炎組織及促進黏液產生，這些第二型細胞激素的反應又與最上游的啟動訊號介白素 -33 (interleukin-33, IL-33) 產生正向回饋<sup>9,10</sup>。在 2018 年由美國國家心肺和血液研究機構 (National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI) 發表的研究探討了這個問題，分析 146 名氣喘患者後的結果發現，黏液產生量高的患者在痰液細胞中 IL-5 和 IL-13 的基因表現量，明顯高於黏液產生量低的患者，並且在經過全身性皮質類固醇治療後仍保持著高表現量，這代表了第二型發炎細胞激素中的 IL-5 及 IL-13 基因表現量與呼吸道黏液分泌呈現正相關性<sup>11</sup>。

第二型氣喘可細分為過敏性 (allergic) 及嗜酸性 (eosinophilic)，根據美國一篇研究分析 310 名成人氣喘患者，該研究定義第二型氣喘是指必需符合同時 IgE 每微升 100 IU 以上與嗜酸性球每微升 140 顆以上，過敏性氣喘的定義為任一個過敏相關之特異性免疫球蛋白 E (allergen-specific IgE) 每微升 0.35 IU 以上，而嗜伊紅性氣喘的定義則為嗜酸性球每微升 150 顆以上<sup>12</sup>。結果顯示成人患者中有 61% 是屬於過敏性氣喘，而 69% 屬於嗜伊紅性氣喘，不過也有 47% 屬於這兩者的混合型，由此可見氣喘背後有著相當複雜的成因，即使同樣歸類於第二型嚴重氣喘，不同患者的發炎反應可能還是有所差異，也必須藉由適當的生物標記加以分辨，選擇生物製劑治療時才能有所依據<sup>12</sup>。

## 第二型氣喘的生物標記 (biomarker)

由於氣喘患者的致病機轉並不完全相同，因此在講求個人化之精準醫療的時代，選出最適合患者的治療方法及藥物，方能兼顧療效與安全性。生物標記的優點是可用於多處以輔助治療決策，包括確定致病機轉、預測治療療效，以及疾病進展風險評估<sup>13</sup>。因此，妥善運



圖一：第二型氣喘致病機轉、食品藥物管理局核准藥物與臨床試驗藥物作用機轉 (此圖仿自文獻 9)<sup>9,10</sup>。IL: interleukin; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; CRTh2: chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T2 cells; ILC2: innate lymphoid cell type 2; DP1: D2 receptor type 1; M2 macrophage: alternatively-activated macrophages.

用第二型氣喘的生物標記，能為臨床提供更完善的氣喘治療計畫。目前已經有幾項常用的生物標記可以用來評估第二型氣喘，例如 IgE 與過敏原特異性 IgE、血液及痰液的嗜酸性球數目、呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 的濃度、periostin 等。這些生物標記濃度的升高可以顯示「嗜伊紅性」發炎，然而現階段並沒有單一的生物標記，可以完全反映第二型氣喘<sup>13-16</sup>，因此評估第二型氣喘患者仍需要時需要參考多個生物標記，這些生物標

記整理及比較於表一，以下也重點簡要說明。

IgE 主要可以作為「過敏性」疾病的標記，過敏原特異性 IgE 能夠進一步分辨出患者的過敏原的類型，臨床上透過抽血檢查就能方便獲得，缺點是 IgE 隨著年齡增長而降低，此外 IgE 高低程度也無法預測 omalizumab 的治療反應<sup>13-16</sup>。

血液及痰液的嗜酸性球數目也是常用的評估方法，嗜酸性球被認為在氣喘長期發炎中扮演重要角色。痰液嗜酸性球可以用來預

表一：評估第二型氣喘的生物標記<sup>13-16</sup>

|            | 與第二型發炎相關性                                | 臨床用途  | 限制                               |
|------------|--|---|----------------------------------|
| IgE        | B 細胞淋巴球受到 IL-4 和 IL-13 刺激後產生 IgE         | 可作為過敏性疾病的標記；<br>抗免疫球蛋白 E 單株抗體藥物 omalizumab 治療可降低氣喘急性發作率 | 隨著年齡增長與無法準確判斷第二型發炎狀態             |
| 過敏原特異性 IgE | B 細胞淋巴球受到 IL-4 和 IL-13 刺激後產生 IgE         | 可確定過敏原的類型；<br>數值越高的氣喘風險越高                               | 隨著年齡增長而降低，而與第二型發炎狀態無關            |
| 血液嗜酸性球     | IL-5 是嗜酸性球活化的關鍵介質，可延長嗜酸性球的存活時間           | 嗜酸性球較高的患者對抗介白素 -5 及抗介白素 -4/ 抗介白素 -13 相關生物製劑的治療反應較佳      | 不同的生理狀況會使血液嗜酸性球數值產生波動            |
| 痰液嗜酸性球     | IL-5 和 IL-13 促使嗜酸性球進入呼吸道                 | 可較準確地預測吸入型類固醇的治療反應                                      | 測量痰液嗜酸性球的技術還沒有標準化                |
| 呼氣一氧化氮濃度   | 呼吸道上皮細胞暴露於 IL-4、IL-5 和 IL-13 會誘導產生一氧化氮   | FeNO 測量方法易於執行，並與痰液和血液嗜酸性球的數值密切相關                        | 基於 FeNO 的治療流程，並沒有比依據症狀的治療決策更好    |
| Periostin  | 受 IL-4 及 IL-13 刺激後由呼吸道上皮細胞及肺纖維母細胞分泌的基質蛋白 | 抗介白素 -13 相關生物製劑如 lebrikizumab 僅在血清 periostin 較高的氣喘患者才有效 | 氣喘患者與健康受試者的血清 periostin 濃度沒有明顯差異 |

測吸入型類固醇的治療效果，一般而言的臨界值為 2-3%，然而其限制為沒有標準化的檢測技術；血液中嗜酸性球數目 (peripheral blood eosinophils, BES) 相對容易量測，不過臨界值應訂定每微升超過 150 顆或是 300 顆仍存在討論空間。其原因為嗜酸性球主要存在於組織中，血液中的嗜酸性球數目不一定能實際反映呼吸道組織的嗜酸性球顆數，且許多共病亦會影響血液嗜酸性球的數值<sup>13-16</sup>。

呼氣一氧化氮濃度是簡單、方便且為非侵入性的檢測，且被發現與血液及痰液的嗜酸性球有相關性。探究其原理為呼吸道上皮細胞暴露於 IL-4、IL-5 和 IL-13 會誘導產生一氧化氮，進而使得患者呼氣時一氧化氮分率上升。美國胸腔醫學會 (American Thoracic Society, ATS) 認為，氣喘的成人患者若 FeNO 小於 25 ppb 則可能為非嗜酸性氣喘；若 FeNO 大於 50 ppb 則可能為嗜酸性氣喘。由於 FeNO 會受到許多因素影響其檢測數值，包含年紀、身高、性別、抽菸與否及上呼吸道的感染與否，因此在嚴重型氣喘中，建議呼氣一氧化氮濃度與嗜血液中嗜酸性球數目可以彼此輔助參考<sup>13-16</sup>。

Periostin 是呼吸道上皮細胞及肺纖維母細胞受到 IL-4 及 IL-13 刺激後分泌的基質蛋白 (matrix protein)，目前還無法很好的區分出是否為嗜伊紅性氣喘，且氣喘患者與健康受試者的 periostin 濃度也沒有明顯差異，用途主要在於抗 IL-13 藥物 lebrikizumab 僅在 periostin 較高的氣喘患者才有效，仍需要進一步的研究以確定其在氣喘分型的角色，以確定臨床上有意義的臨界值。

綜合以上文獻可以看出 IgE、peripheral blood eosinophils 和 FeNO 是目前臨床應用性較高的第二型氣喘發炎之生物標記<sup>4,13-16</sup>。

## 第二型氣喘的治療策略

美國食品藥物管理局核准用於治療第二型嚴重氣喘的生物製劑包括：抗免疫球蛋白 E 單株抗體的 omalizumab；抗介白素 -5 相關生物製劑的 mepolizumab、reslizumab 及 benralizumab；與抗介白素 -4/ 抗介白素 -13 相關生物製劑的 dupilumab<sup>9,17</sup>。這些不同機轉的生物製劑，為臨床治療提供不同選擇，以下除 reslizumab 外 (目前未在台灣上市) 分別介紹之。

## 一、抗免疫球蛋白 E 單株抗體 (anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab)

### (一) 作用機制

Omalizumab 是第一個由美國及歐盟核准上市用於治療過敏型嚴重氣喘的生物製劑，過敏型氣喘在所有的氣喘占了超過一半的比例，其中 IgE 被認為在過敏型氣喘致病發炎中扮演一個樞紐的角色<sup>18,19</sup>，在過敏原透過細胞媒介免疫反應誘發過敏發炎反應的過程中，B 細胞淋巴球會產生 IgE 促進過敏發炎反應，而 omalizumab 會中和 IgE 進而避免 IgE 和巨細胞 (mast cell) 表面的高親合度受器 (FC $\epsilon$ RI) 結合，最終抑制後續相關過敏發炎反應的介質分泌<sup>20,21</sup>，另外 omalizumab 也會調降巨細胞表面的 FC $\epsilon$ RI 受器表現量，其雙重效應更加降低過敏氣喘的發炎反應<sup>21</sup>，在其他臨床研究也發現，在病毒感冒盛行的季節，使用 omalizumab 以後可以顯著降低氣喘急性發作的情形，這被認為和使用者體內的甲型干擾素 (interferon  $\alpha$ ) 上升有關，甲型干擾素的上升可以抑制鼻病毒而降低呼吸道感染的情形，這也為將來在研發抗病毒治療的策略提供一個很好的契機<sup>22</sup>。

### (二) 臨床效益

Omalizumab 目前已經在臨床上使用超過了 15 年，在先前的臨床試驗中也展現出優異的臨床療效，根據 2014 年發表的考科蘭回顧文獻在收納了 25 個隨機臨床試驗所示，對於中重度的過敏型氣喘患者，使用 omalizumab 之後可以有效降低患者後續氣喘急性發作的比例達到 25%，另外患者日後因氣喘住院的情形以及平時使用的吸入型類固醇劑量在使用 omalizumab 治療後也可以獲得顯著改善<sup>23-28</sup>，從後續的前瞻性真實世界研究分析 (PROSPERO) 可發現，不論是血液中的嗜酸性球有無超過每微升 300 顆或是 FeNO 有無超過 25 ppb 的過敏型氣喘患者，接受 omalizumab 治療一年之後可發現這些受試患者在急性發作頻率、因氣喘相關的住院情形以及患者主觀的氣喘相關症狀分數評估都獲得顯著的改善<sup>29</sup>。

### (三) 臨床適應症以及使用安全

現今在美國以及台灣，根據相關的臨床試驗證據對於 omalizumab 的臨床使用適應症均有詳細的規範，適合使用 omalizumab 的氣喘患者應具有以下特徵：年齡超過 6 歲、在使用中高劑量的吸入型類固醇之後氣喘仍控制不佳的過敏型氣喘患者、血液中 IgE 生物標記範圍介於每微升 30~1300IU。使用的方式為皮下注射，根據每位患者的體重以及血液中 IgE 的檢測值高低不同計算出使用劑量以及注射頻率 (分成每兩週或是每四週)，使用後應持續評估三到六個月是否對患者產生療效<sup>30</sup>，即便使用 omalizumab 產生過敏的比例僅 0.1%~0.2%<sup>31</sup>，美國食品藥物管理局仍對其藥物標籤上給予提醒注意藥物過敏的警語，因此在謹慎使用的前提下，此藥物目前在台灣是建議應在醫療院所施打，且施打後應該在醫療院所觀察 30 分鐘，沒有產生明顯副作用後患者才能離開醫療單位。

## 二、抗介白素 -5 相關生物製劑 (anti-IL-5 biologics: mepolizumab, benralizumab)

### (一) 作用機制

在困難控制的氣喘中，有一群患者在過去研究被發現其痰液或是血液中的嗜酸性球數目有明顯增加的情形，這群患者也常以氣喘急性發作表現<sup>32-34</sup>，IL-5 是造成嗜酸性球的聚集、活化及增生的主要細胞激素，透過專一的生物制劑以抑制 IL-5 的方式，能有效降低嗜酸性球在呼吸道所產生的發炎反應<sup>35</sup>，mepolizumab 和 reslizumab 兩者皆會針對 IL-5 進行結合，受到生物制劑結合的 IL-5 則無法和嗜酸性球表面的 IL-5 受器結合，進而避免了後續嗜酸性球活化所帶來的發炎反應；benralizumab 會和嗜酸性球表面之 IL-5 受器的  $\alpha$  次單位進行結合，透過受器結合也可阻斷 IL-5 對嗜酸性球的活化，進而降低後續的發炎反應，另外也有研究發現和嗜酸性球結合後的 benralizumab 會增加和 Fc $\gamma$ RIIIa 受器的親和力 (此受器常見於自然殺手細胞表面)，進而吸引自然殺手細胞聚集於嗜酸性球周圍，並透過抗體導引細胞媒介 (antibody-dependent cell-mediated) 的細胞毒殺免

疫作用，造成嗜酸性球細胞凋亡及後續巨噬細胞對其的吞噬作用<sup>36</sup>。

## (二) Mepolizumab

### 1. 臨床效益

在困難控制的嗜伊紅性氣喘患者(痰液中嗜酸性球大於3%或是血液中嗜酸性球數目大每微升300顆)身上，mepolizumab在降低氣喘急性發作、改善患者肺功能狀態、增進氣喘控制分數(ACQ-5)以及降低口服類固醇劑量方面都展現出顯著的療效<sup>32,37-40</sup>，在SIRIUS臨床試驗中可以觀察到在使用mepolizumab後可讓患者使用的口服類固醇劑量達到減半的效果，同時也降低約三分之一的氣喘急性發作情形，進而讓患者主觀感受的氣喘控制分數也相較治療前得到顯著的改善<sup>40</sup>，就肺功能改善方面，MENSA臨床試驗研究發現透過皮下注射mepolizumab的治療方式，經過八個月療程後相較於安慰劑可以顯著改善患者的第一秒吐氣量約100毫升左右<sup>37</sup>；而在考科藍文獻綜論研究則發現，在嗜伊紅性氣喘患者經過mepolizumab治療後，可以降低一半的氣喘急性發作，肺功能檢查的第一秒吐氣量的改善則為110毫升，且和生活品質相關的聖喬治呼吸道問卷分數也有顯著的進步<sup>41</sup>。

### 2. 臨床適應症以及使用安全

目前在台灣mepolizumab對於12歲以上的嚴重嗜伊紅性氣喘患者有臨床適應症，在先前臨床試驗發現血液中的嗜酸性球超過每微升150顆或是具有長期使用口服類固醇的嗜伊紅性氣喘患者對於mepolizumab的治療反應會比較明顯<sup>42</sup>，目前台灣的健保申請規範則是如下：血液中嗜酸性球在過去一年內有超過每微升300顆的紀錄、有連續使用6個月口服類固醇且每天使用劑量超過5毫克的情形且過去一年中有四次以上的氣喘惡化紀錄(其中至少一次為嚴重惡化需至急診就醫或至病房住院)；mepolizumab建議為每4週採皮下注射100毫克的方式給藥，經過4次左右的療程可以對療效進行評估，若患者達到顯著臨床療效則建議其應接續使用mepolizumab以達長期穩定控制<sup>43</sup>，

mepolizumab在美國也獲得治療嗜伊紅性肉芽腫血管炎的適應症(eosinophilic granulomatosis polyangiitis)，惟其治療劑量需調高成每四週皮下給予300毫克。

## (三) Benralizumab

### 1. 臨床效益

針對困難控制的嗜伊紅性氣喘患者，benralizumab同樣在降低氣喘急性發作及改善患者肺功能狀態展現出顯著療效<sup>44-46</sup>，在2017年發表的一篇考科藍綜論文獻發現，不論這些困難氣喘患者血液中嗜酸性球的數目高低，在接受benralizumab治療後其急性發作頻率皆獲得顯著降低，仍需注意的是這些接受benralizumab治療的困難控制氣喘患者中，其血液中的嗜酸性球數目每微升300顆以上相較於未超過300顆的患者，氣喘急性惡化改善的情況仍會較明顯，而在肺功能以及生活品質改善方面，同篇研究文獻發現血液中嗜酸性球大於每微升300顆的族群在經過benralizumab治療後才会有顯著的臨床效益<sup>47</sup>；另外在ZONDA臨床試驗中則顯示，困難控制的嗜伊紅性氣喘患者(血液中超過每微升150顆嗜酸性球)經過benralizumab治療後，有四分之三的患者可以顯著調降長期使用的口服類固醇劑量，在此臨床試驗中的一年治療追蹤期也發現可以降低這類氣喘患者急性發作的比率達百分之七十<sup>48</sup>。

### 2. 臨床適應症以及使用安全

目前在台灣benralizumab已經接近健保給付上市的階段，相關規範細節仍待衛福部當局公布，而benralizumab取得美國食品藥物管理局的臨床適應症規範則為12歲以上接受長期口服類固醇治療仍屬困難控制的嗜酸性氣喘患者(血液中每微升大於300顆嗜酸性球)<sup>46,47</sup>；使用劑量為每次給予40毫克皮下注射，前三次劑量間隔為八週，自第四次治療劑量開始為每四週治療一次，經過四次療程後可以進行療效評估；大部分患者接受benralizumab治療後不會產生明顯副作用，少部分的患者可能會對benralizumab產生過敏的反應。

### 三、抗介白素-4 $\alpha$ 生物製劑 (anti-IL-4 $\alpha$ biologics: dupilumab)

#### (一) 作用機制

先前的基礎研究發現，IL-4 及 IL-13 在過敏發炎反應中扮演關鍵角色。IL-4 會藉由影響 B 細胞淋巴球而促進 IgE 的生成與發炎細胞的聚集；IL-13 會刺激呼吸道杯狀細胞的增生以及氣道重塑<sup>49</sup>。然而僅單一阻斷 IL-4<sup>50</sup> 或是 IL-13 的治療策略無法有效降低呼吸道的發炎反應，因此過去發展單一結抗 IL-4 或是 IL-13 的生物製劑在控制氣喘方面都無法達到顯著療效<sup>51-53</sup>。Dupilumab 為一直接作用於 IL-4 受器的  $\alpha$  次單位的單株抗體，而 IL-4 受器的  $\alpha$  次單位可分為第一型 (Type 1) 與第二型 (Type 2) 兩種亞型。其中 IL-4 會同時與第一型與第二型的受器結合；而 IL-13 則是會與第二型受器結合，進而誘發下游的發炎反應。Dupilumab 可以同時阻斷後續由 IL-4 以及 IL-13 媒介的相關第二型發炎反應疾病，包含：氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 與嗜伊紅性食道炎 (eosinophilic esophagitis) 等相關與其細胞激素相關的發炎疾病。

#### (二) 臨床效益

在第三期臨床試驗 QUEST 中展現對於中高劑量吸入型類固醇合併使用兩個控制藥物以上仍有一次急性惡化的患者中，能顯著降低氣喘急性發作、有效提升肺功能狀態、改善生活品質以及中重度氣喘患者體內的第二型發炎介質 (包含 IgE、FeNO、eotaxin-3 等)<sup>54</sup>。受試者給予每兩週皮下注射 dupilumab 200 或 300 毫克治療 52 週後，可以降低 46% 的氣喘急性發作；肺功能改善方面，透過每兩週皮下注射 dupilumab 200 毫克的治療方式，經過 12 週後相較於安慰劑可以顯著改善患者的第一秒吐氣量約 180 毫升左右<sup>55</sup>。從次分析結果發現，治療前血液中的嗜酸性球數目或是 FeNO 檢測數值越高的患者接受 dupilumab 治療後得到的療效會越明顯<sup>55</sup>，這意味著血液中的嗜酸性球數目和 FeNO 可能可以作為預測療效的生物標記。其中 FeNO

的高低程度可作為療效的預測因子，乃因 IL-4 及 IL-13 兩者會藉由 STAT-6 磷酸化的途徑調控可誘發一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase) 及呼吸道黏液產生。在 VENTURE 臨床試驗中則可降低百分之七十口服類固醇使用量<sup>55</sup>，且接近一半的患者在接受 dupilumab 治療後可以停止長期口服類固醇治療，同一臨床試驗也發現這些氣喘患者的急性發作頻率因此下降了百分之六十以及獲得明顯的肺功能改善<sup>56</sup>。對於氣喘合併有慢性鼻竇炎以及鼻息肉增生的患者，dupilumab 也能顯著地下降急性惡化及改善患者的生活品質。因此對於困難控制的嗜伊紅性氣喘的氣喘病患合併有其他第二型發炎共病症 (異位性皮膚炎、鼻息肉等) 者，dupilumab 可作為較被推薦的生物製劑<sup>57</sup>。

#### (三) 臨床適應症以及使用安全

目前 dupilumab 已取得美國食品藥物管理局治療 12 歲以上的嚴重嗜伊紅性氣喘嚴重氣喘、青少年與成人的異位性皮膚炎以及成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉的臨床適應症。Dupilumab 為皮下注射的劑型，使用劑量為起始劑量 400 毫克或 600 毫克，自第二次治療劑量開始為每兩週治療一次，每次劑量 200 毫克或 300 毫克；若患者在使用生物製劑治療前已需要長期使用口服類固醇控制，則起始劑量為 600 毫克，自第二次治療劑量開始為每兩週治療一次，每次劑量 300 毫克。在台灣 dupilumab 已取得成人中重度異位性皮膚炎的適應症及健保給付。在使用上，dupilumab 大致沒有明顯副作用，較常見的副作用為注射處的局部反應以及陣發性的嗜伊紅性球血症。

2019 GINA Pocket Guide 除了清楚定義出第二型氣喘：血液中嗜酸性球數目每微升 150 顆以上及呼氣一氧化氮濃度 25 ppb 以上做為發炎的生物標記臨界值，也為預測治療反應提供可參考的指標、病史、或症狀的建議，以下臨床檢測項目的結果與臨床症狀使用不同機轉之生物製劑<sup>4</sup>：

一、Anti-IgE 適用族群：皮膚過敏原穿刺試驗 (skin prick testing, SPT) 或過敏原特異性 IgE

呈陽性反應、血液中 IgE 濃度落在給藥範圍內且過去一年內曾經氣喘急性發作。治療反應較佳的預測因子 (predictive factor) 有：血液中嗜酸性球數目每微升 260 顆以上 (+++)、呼氣一氧化氮濃度 20 ppb 以上 (+)、過敏原引起的症狀 (+)、兒童發病的氣喘 (+)。(註：加號 + 表示關聯的強度)。

二、Anti-IL-5 適用族群：血液中嗜酸性球數目每微升 300 顆以上且過去一年內曾經氣喘急性發作。治療反應較佳的預測因子有：血液中嗜酸性球數目較高 (+++)、前一年內有更多發作 (+++)、氣喘被診斷時的年齡 (++)、鼻息肉 (++)。

三、Anti-IL-4R $\alpha$  適用族群：過去一年內曾經氣喘急性發作且血液中嗜酸性球數目每微升 150 顆以上或呼氣一氧化氮濃度 25 ppb 以上、或需長期口服類固醇的治療與控制。治療反應較佳的預測因子有：血液中嗜酸性球數目較高 (+++)、呼氣一氧化氮濃度較高 (+++)；Anti-IL4R $\alpha$  也可用於治療中度至重度異位性皮膚炎或鼻息肉。

在生物標記的選擇上，Hanania 等人的研究顯示在血液中的嗜酸性球數目每微升 260 顆以上的氣喘患者在經過 omalizumab 的治療後可以顯著延長到第一次急性氣喘發作的時間，而在血液中的嗜酸性球數目每微升未超過 260 顆的組別則與對照組無顯著差異<sup>58</sup>。另外在 Busse 等

人的研究在血液中的嗜酸性球數目每微升 300 顆以上的氣喘患者使用 omalizumab 可顯著降低急性發作的機率，而在血液中的嗜酸性球數目每微升未超過 300 顆的組別則沒有<sup>59</sup>。Casale 等人的研究在高生物標記組使用 omalizumab 相對低生物標記會更顯著降低急性發作的機率<sup>60</sup>。因此，GINA 治療指引也建議針對 anti-IgE 藥物 omalizumab 使用血液中的嗜酸性球數目與呼氣一氧化氮濃度找出對於 omalizumab 治療更有益處的族群。同時 GINA 治療指引也指出，嚴重氣喘者經常會有其他共病症，因此在選擇生物製劑時，可以考慮是否能夠同時治療相關適應症，例如氣喘患者同時伴有屬於第二型發炎疾病的異位性皮膚炎或鼻息肉時，選擇使用 anti-IL-4R $\alpha$  的 dupilumab 可達到一著兩用的效果<sup>4,61</sup>。

治療第二型氣喘之已核准及發展中的生物製劑，分別整理於表二及表三，目前已核准上市的生物製劑都能夠有效地降低氣喘急性發作頻率、改善肺功能，增進生活品質及減少口服類固醇的使用劑量，這對於長期需要依賴類固醇的嚴重氣喘患者而言，解決了以往因長期類固醇治療帶來額外副作用的困境，針對作用於第二型發炎治療標的的其他生物製劑研發也是方興未艾，相信這些研發中藥物將在未來成為治療第二型嚴重氣喘的契機<sup>4,6,8,9,62</sup>。

隨著第二型氣喘的生物製劑數目日漸眾

表二：美國食品藥物管理局已核准第二型氣喘之生物製劑的生物標記及療效比較<sup>4,6,8,9,62</sup>

| 生物製劑         | 作用機制                | 試驗期別 | 生物標記   | 急性發作         | 肺功能              | 生活品質 | 減少類固醇                 |
|--------------|---------------------|------|--|--------------|------------------|------|-----------------------|
| Omalizumab   | anti-IgE            | 3    | allergen-specific IgE ;<br>BES $\geq$ 260 cells/ $\mu$ L、<br>FeNO $\geq$ 20 ppb 反應較佳 | 降低<br>25%    | 改善很少或<br>意義不明確   | 改善   | 減少 ICS ; OCS<br>無研究數據 |
| Mepolizumab  | anti-IL-5           | 3    |  | 可降低<br>50%   | 改善 ; FEV1<br>無差異 | 改善   | 減少 OCS                |
| Reslizumab   | anti-IL-5           | 3    | BES $\geq$ 300 cells/ $\mu$ L ;<br>在嗜酸性球較高、過去一<br>年發作較多者反應較佳                         | 降低<br>50-60% | 改善 FEV1          | 改善   | 無評估研究                 |
| Benralizumab | anti-IL-5R $\alpha$ | 3    |  | 降低<br>25-60% | 改善 FEV1          | 改善   | 減少 OCS                |
| Dupilumab    | anti-IL-4R $\alpha$ | 3    | BES $\geq$ 150 cells/ $\mu$ L ;<br>FeNO $\geq$ 25 ppb                                | 降低<br>50-70% | 改善 FEV1          | 改善   | 減少 OCS                |

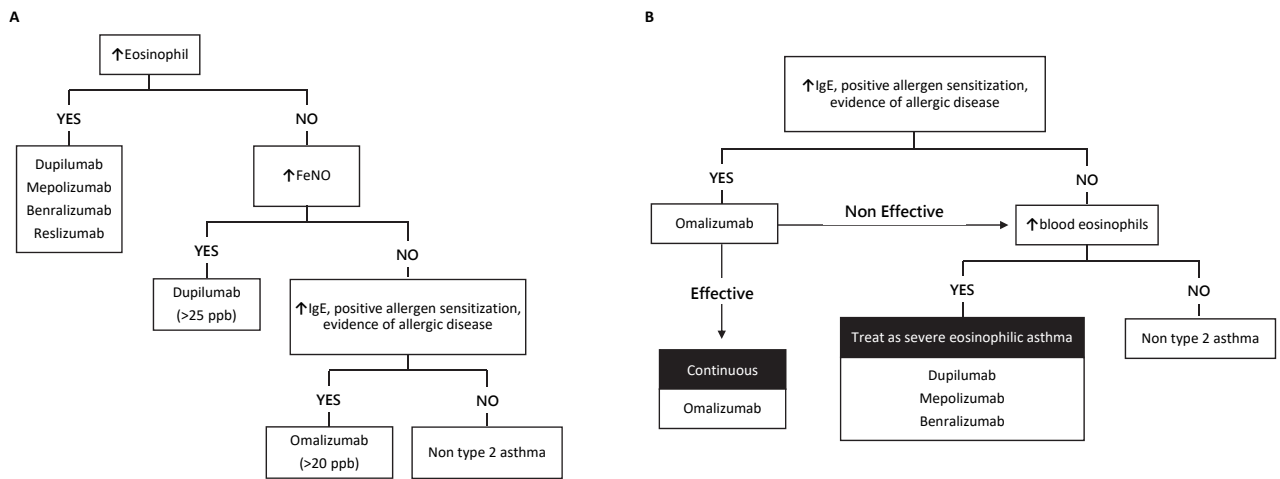
已核准



表三：發展中第二型發炎疾病之生物製劑的臨床試驗進度<sup>9,62</sup>

| 生物製劑             | 作用機制                        | 氣喘臨床試驗期別 | 目前研究的患者族群                |
|------------------|-----------------------------|----------|--------------------------|
| Asapirant        | Prostaglandin D2 antagonist | 臨床前      | 過敏性氣喘、過敏性鼻炎              |
| Lebrikizumab     | anti-IL-13                  | 3        | ICS 無法控制的氣喘、中度至重度的異位性皮膚炎 |
| Tralokinumab     | anti-IL-13                  | 3        | 無法控制的氣喘、異位性皮膚炎           |
| AMG-282/RG6149   | anti-IL-33                  | 2        | 輕度過敏性氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻息肉       |
| ANB020           | anti-IL-33                  | 2        | 嗜伊紅性氣喘、花生過敏、異位性皮膚炎       |
| GSK3772847       | anti-IL-33                  | 2        | 中度至重度氣喘                  |
| ADC3680/ADC3608B | CRTh2 antagonist            | 2        | 控制不良的氣喘                  |
| MK-1029          | CRTh2 antagonist            | 2        | montelukast 無法控制的持續性氣喘   |
| Fevipirant       | CRTh2 antagonist            | 3        | 無法控制的氣喘、中度至重度的異位性皮膚炎     |
| ABM125           | IL-25 antagonist            | 3        | 鼻病毒感染後控制不良的氣喘            |
| Tezepelumab      | TSLP antagonist             | 3        | 控制不良的嚴重型氣喘               |

發展中



圖二：氣喘生物製劑治療決策樹狀圖。(A) 根據 2019 年美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 年會中 Njira Lugogo 口頭報告決策樹狀圖的建議，基於血液中的嗜酸性球數目評估生物製劑之使用<sup>63</sup>；(B) 根據 2017 年由 Bousquet 等人發表的文獻，可透過 IgE 以及血液中嗜酸性球數目的高低選擇生物製劑<sup>64</sup>。

多，臨床治療時如何為嚴重氣喘患者選擇適當的生物製劑已成為現今的熱門議題，除了要考慮患者的表徵及病史外，目前已將患者的 IgE、血液中嗜酸性球數目、呼氣一氧化氮作為參考的生物標記，然而這些生物標記背後所代表的發炎途徑亦存在著交互作用的關係，最困惑臨床醫師的是不少嚴重氣喘患者兼具這些發炎反應，因此有學者專家們建議從患者單一生物指標的面向進行生物製劑選擇的探討，以下提供現有發表在會議以及文獻上的專家意

見給讀者作為參考，根據 2019 年美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 年會中 Njira Lugogo 口頭報告的一張決策樹狀圖 (圖二 A)<sup>60</sup> 所示，基於生物標記來篩選患者用藥的概念，首先可從血液中嗜酸性球數目是否偏高來先行評估，若是嗜酸性球沒有偏高再接著評估呼氣一氧化氮濃度，假如這兩者都沒有偏高，最後再以 IgE 確認患者是否具有第二型嚴重氣喘；另外在 2017 年由 Bousquet 等人發表在歐洲呼吸期刊 (European Respiratory Journal) 的文獻所

示 (圖二 B)<sup>64</sup>，建議先檢測嚴重氣喘患者血液中 IgE 的濃度，偏高的族群可先使用 omalizumab 治療，若對 omalizumab 治療反應不佳或是先前 IgE 檢測值不高的患者再進行血液中嗜酸性球檢測，偏高的族群則建議使用相關 anti-IL-5 或者 anti-IL-4 的生物製劑治療。通過這些簡易的流程有助於為患者選擇適當的生物製劑，隨著臨床研究及用藥經驗的累積，相信未來治療決策的輪廓會越來越清晰<sup>63</sup>。

## 總 結

第二型氣喘背後涉及的發炎路徑與致病成因相當複雜，第二型發炎的細胞激素 IL-4、IL-5 及 IL-13 扮演其中舉足輕重的角色，現階段臨床上可通過生物標記來判別氣喘是屬於哪種分子機轉型，綜合目前的臨床研究結果及治療指引，IgE、血液中嗜酸性球數目和呼氣一氧化氮濃度是目前臨床應用性較高的第二型發炎之生物標記，預期未來氣喘治療除了參考生物標記，還會進一步邁向基因型 (genotype) 分類，進而達到更精準的個人化治療。降低「氣喘急性惡化率」與改善「肺功能」，一直是氣喘控制最為重視的目標，生物製劑比起過往的傳統藥物不僅在療效方面大幅提升，又能改善生活品質及減少口服類固醇使用是其極大的潛在優勢，而發展中新一代的生物製劑，或許能為未來的氣喘治療創造出契機，然而這也衍生出如何為每位患者選擇適當的生物製劑之問題，例如氣喘病患合併有其他第二型發炎共病症 (異位性皮膚炎、鼻息肉等)，是否更能受益於生物製劑？至於還有一些目前無法解答的疑問，是否可以合併兩種以上的生物製劑作為嚴重氣喘治療？非第二型發炎氣喘的最佳療法為何？這些仍有待未來更多進一步的研究結果來提供解答。臨床上我們唯有秉持著以患者為中心的照護 (patient-centered care)，以及醫病共享決策 (shared decision making)，方能為氣喘患者提供最佳的治療策略。

## 贊 助

本文由台灣賽諾菲醫學處贊助，感謝台灣

賽諾菲醫學處醫藥學術專員楊凱荔小姐協助校稿編修。

## 參考文獻

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
2. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 660-8.
3. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-95.
4. GINA. Pocket Guide for diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. 2019.
5. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 965-76.
6. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organ J* 2017; 10: 28.
7. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016; 71: 339-46.
8. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J* 2018; 11: 13.
9. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-45.
10. Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology* 2011; 134: 378-85.
11. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018; 128: 997-1009.
12. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 37-42.
13. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 161-75.
14. Peters MC, Nguyen ML, Dunican EM. Biomarkers of Airway Type-2 inflammation and integrating complex phenotypes to endotypes in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 71.
15. Schleich F, Demarche S, Louis R. Biomarkers in the management of difficult asthma. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 1561-73.
16. Parulekar AD, Diamant Z, Hanania NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 59-68.
17. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.

18. Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 525-36.e1.
19. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-62.
20. Manka LA, Wechsler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 406-13.
21. McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 375-82.
22. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1476-85.
23. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 13;(1):CD003559.
24. Holgate ST, Chuchalin AG, H'ebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
25. Sol'er M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-61.
26. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
27. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005-15.
28. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 573-82.
29. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 156-64.
30. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162-69.e2.
31. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 788-97.
32. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-1207.
33. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13.
34. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
35. Walsh GM. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy* 2013; 5: 1255-64.
36. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4839230.
37. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
38. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
39. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
40. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
41. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71: 1335-44.
42. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549-56.
43. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, 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: 390-400.
44. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor a monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879-90.
45. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
46. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor a monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.
47. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD010834.
48. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
49. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 909-16.
50. Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R-alpha

- antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 788-96.
51. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 781-96.
52. Panettieri RA Jr, Sjöobring U, P'eterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 511-25.
53. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 499-510.
54. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
55. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
56. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
57. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469-79.
58. Hanania NA, Wenzel S, Hsieh HJ, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 15: 187(8):804-11.
59. Busse W, Spector S, Rosén K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2):485-6.
60. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018; 73(2):490-7.
61. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46: 622-39.
62. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 35-50.
63. Lugogo N. The use of new biologic agents in asthma. *ATS* 2019. Oral Presentation, CC1.
64. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 2017; 50 (6) 1701782.

# Precision Treatment for Type 2 Severe Asthma Patients

Xin-Min Liao, and Han-Yu Chang

*Division of Chest Medicine, National Cheng-Kung Hospital, Tainan, Taiwan*

Type 2 severe asthma, one of the phenotypes in the asthma, is associated with type 2 inflammation and affecting more than half of severe asthma patients. The underlying mechanisms of type 2 inflammation in lower airway are driven by type 2 T-helper cells and group 2 innate lymphoid cells (ILC2) through the secretion of various effector cytokines, including interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-13. The heterogeneity between individual is a challenge for clinician in diagnosing and treating severe asthma subjects. Due to the advancement of medical science, we now can perform molecular testing to delineate endotype signature of each severe asthma subjects. With knowing the type 2 inflammation-related biomarker profiles (IgE, blood eosinophil count, FeNO) of each patient combining clinical phenotypes evaluation, the corresponding biologics (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab), in terms of each mechanism of action, can be administered for severe asthma treatment according to GINA guideline recommendation. Accumulated study evidence revealed the clinical benefit of biologic therapy in terms of lowering acute exacerbation, improving quality of life, and corticosteroids sparing effects. In the era of personalized medicine, we should offer optimized treatment for severe asthma subject not only at the level of phenotype, but endotype as well. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 157-169)