

特別專題

中重度肺阻塞之急性惡化預防 - 單方或複方吸入劑孰優孰劣？

王鶴健¹, 台灣胸腔暨重症加護醫學會呼吸道疾病委員會*, Richard Russell²

¹ 臺大醫院內科部, 臺北, 臺灣

² Lymington New Forest Hospital, UK

壹、DYNAGITO 研究背景 (Study Background)

支氣管擴張劑用於慢性阻塞性肺病 (Bronchodilators use for Chronic Obstructive pulmonary disease, COPD)

COPD 是由於有害微粒或氣體的影響，導致呼吸道產生慢性發炎的反應，使呼吸道氣流受阻，第一秒最大呼氣量 (以下簡稱 FEV₁) 下降。呼吸道的管徑減少時，會使呼吸道的阻力大幅的上升，造成病人出現呼吸困難、肺功能下降等狀況。使用支氣管擴張劑 (Bronchodilator) 時，會擴張呼吸道平滑肌，改善病人運動時發生的呼吸困難等症狀，是目前主要的治療選擇。常用的支氣管擴張劑，包含長效型乙型交感神經刺激劑 (Long-acting β 2 Sympathomimetic Agonists, 以下簡稱 LABA)，以及長效型抗膽鹼劑 (Long-acting Muscarinic Antagonists, 以下簡稱 LAMA)。

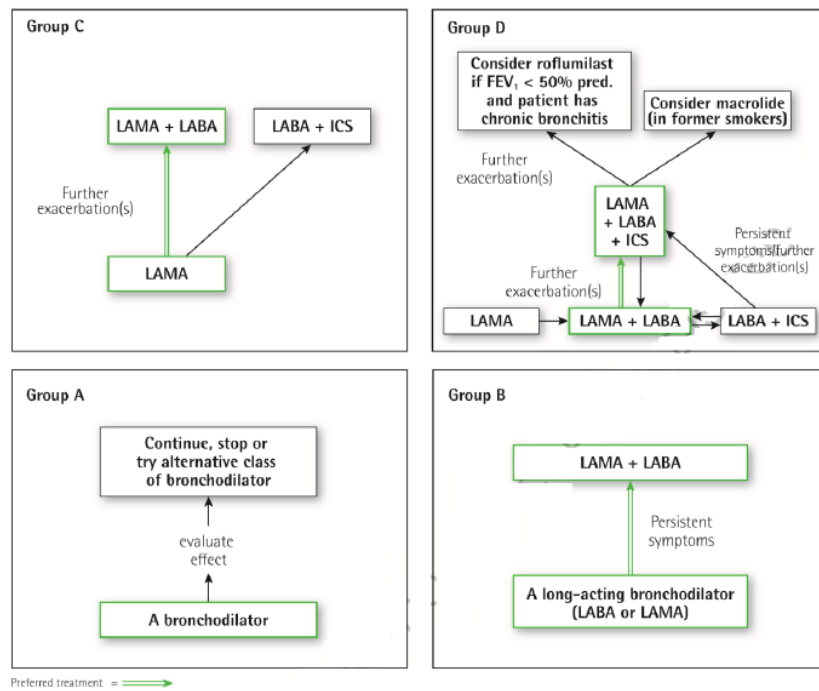
LAMA 中，以 Tiotropium (SPIRIVA® Respimat®) 為目前首選之藥品。與安慰劑

相比，一年內發生惡化 (exacerbation) 的風險下降 31%¹；與單獨使用 Salmeterol 相比，一年內發生惡化且需要住院治療的風險，也下降了 28%²。雖然單用 Tiotropium 的治療效果很好，但研究中發現並用 LABA 與 LAMA (Tiotropium+olodaterol)，與單用 LABA、LAMA 或安慰劑相比，治療六周後能更顯著改善肺部功能³。不過在 SHINE study 中，與單獨使用 Tiotropium 相比，合併使用 LABA 與 LAMA，在改善 COPD 惡化上並未看到更多好處⁴⁻⁵。

為什麼我們還需要更多的研究呢？一個英國的研究指出，目前對於 COPD 的治療選擇，其實非常的隨機、沒有規律⁶，無法確保治療的效果，因此我們需要知道更正確治療 COPD 病人的方式，使病人能有更好的生活品質。根據 2017 年的 GOLD 治療指引，病人可分為 A 至 D 四個等級，並有不同的治療建議 (圖一)，其中開始合併使用兩種支氣管擴張劑的時機，為病人發生持續的症狀後。若是合併使用 LABA 與 LAMA 能夠改善肺部功能，並且有效預防病人惡化、副作用的風險不高，就不需等到病人出現症狀才給藥，能夠預防病人從 Group A 或 B 向後進展。

通訊作者：王鶴健 教授
電話：886-2-2312-3456
地址：100 臺北市中正區中山南路 7 號

* 台灣胸腔暨重症加護醫學會呼吸道疾病委員會
召集人：林孟志、王鶴健
成員：楊聰明、陳崇裕、詹明澄、徐武輝、魏裕峰、黃俊耀、林慶雄、林聖皓、陽光耀、楊文達、陳家弘、李政宏、林鴻銓、邱國欽、高尚志、黃崇旂、高國晉、鄭世龍、彭忠衍、蔡昆道、林明憲、吳子卿



圖一 . GOLD 治療指引之病人分群

此 DYNAGITO study，為 TOViTO 計畫中的一部份，主要研究與單用 LAMA 相比，合併使用 LABA、LAMA 是否對於減少 COPD 惡化有好處。

(thyrotoxicosis) 及六個月內曾接受支氣管治療之嚴重肺氣腫 (Emphysema) 患者，則予以排除。

貳、DYNAGITO 研究方法 (Study Methods)

► 研究設計 (Study design)

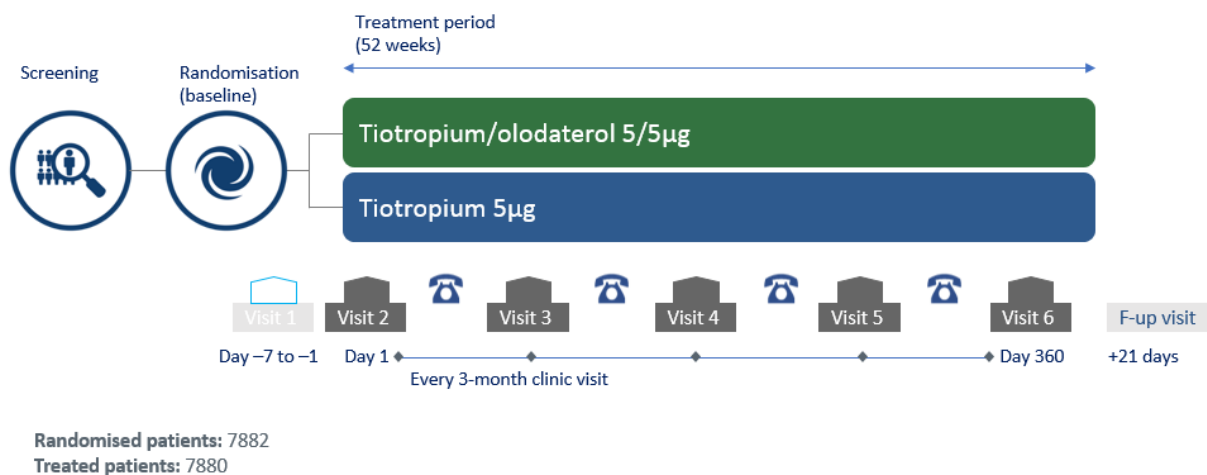
► 受試者收入及排除條件 (Inclusion and exclusion criteria)

研究主要探討合併使用 LAMA 與 LABA (Tiotropium/Olodaterol 5/5 μ g) 與單用 LAMA (Tiotropium 5 μ g) 相比，會不會降低發生中至重度的惡化風險。研究設計如圖 (圖二)，受試者會被隨機分配至其中一組，每三個月進行一次訪視，總共追蹤一年的時間。

此研究橫跨 51 個國家，收入的條件為年齡大於四十歲，且有吸菸史的 COPD 病人。其使用支氣管擴張劑後 FEV₁/FVC 小於 70%、FEV₁ 與預測值相比小於 60%，並且曾在十二個月內，發生一次以上需要抗生素、全身性類固醇或住院治療的急性惡化。

相較過去研究較不同的是，若病人原本有在使用吸入性類固醇 (Inhaled corticosteroid，以下簡稱 ICS)，進入試驗後可繼續使用，反之則不使用，但複方吸入劑是不能繼續使用的。因此這個研究除了比較 LABA/LAMA 與 LAMA 以外，也形同對 LAMA/ICS 與 LABA/LAMA/ICS 進行比較。

若病人有明顯 COPD 以外的重大疾病、氣喘 (Asthma)、囊狀纖維化 (Cystic fibrosis)、肺結核 (Tuberculosis)，或是嚴重心律不整、甲狀腺毒症



圖二 .DYNAGITO 試驗設計

► 試驗終點 (Endpoints of study)

COPD 的惡化定義為新發生或增加下呼吸道的事件或症狀，持續超過三天以上，且需要抗生素、類固醇或住院治療，本試驗分為以下兩級：

- 中度 (Moderate): 病人需要接受口服類固醇、抗生素或兩者合併治療。
- 重度 (Severe): 病人因 COPD 相關症狀住院、急診。

主要終點事件 (Primary Endpoint): 病人在治療期間發生中至重度惡化的比率 (moderate-to-severe exacerbations)。

次要終點事件 (secondary endpoint): 治療後發生第一次中至重度惡化的時間。

其餘包含每年發生需住院之惡化比例、治療後發生需住院之惡化事件的時間，發生所有原因之死亡事件的時間。

► 預計之數據分析 (Planned analyses)

預計進行之分析包含主要終點事件分析、

次要終點事件分析、次群組分析 (subgroup analyses) 及安全性分析，此研究中沒有進行期中分析。

主要試驗分析中，顯著水準設定為 0.01，這是由於美國食品藥物管理局的規定中，需要進行兩個顯著水準為 0.05 的試驗，或是一個大型、顯著水準為 0.01 的試驗。次群組分析中，預計將針對主要、次要終點事件，進行年齡、性別、種族、居住地區、吸菸史、身體質量指數、GOLD 分級、藥物使用、急性惡化紀錄等等進行分析。

參、DYNAGITO 研究結果 (Study Result)

► 受試者基本特性 (Baseline characteristic)

在英國 COPD 病人性別比約為 1:1，而 DYNAGITO 收入的病人性別比並不平均，試驗中約 70% 為男性 (72 % in Tiotropium、70% in Tiotropium + Olodaterol)。病人平均年齡為 66 歲，大多數受試者為白人，來自歐洲和美國，其次為亞洲人 (15%)。

與 FLAME study 不同的是，FLAME study 主要的病人屬於 GOLD Group B，但 DYNAGITO 裡病人疾病狀態有 44 % 病人至少經歷一次嚴重惡化，屬於多症狀且高惡化風險的 Group D 病人 (圖一)，FEV₁ 平均為 1.1 L。FEV₁ 預測值 (Predicted FEV₁) 評估氣流限制程度分成 4 個等級，此研究中平均 FEV₁ 預測值為 44 %，落在等級 3，並有 48 % 病人屬於 Group B，39 % 病人屬於 Group D。

在進入 DYNAGITO 試驗前，病人原先有 40 % 合併使用三種藥品治療 (Triple therapy, LABA+LAMA+ICS)，其次有 25 % 是合併使用 LABA 與 ICS，12 % 使用 LABA+LAMA，只有 8 % 單用 LAMA。所有受試者中，ICS 的使用者約占 70%。(圖三)

▶ 追蹤情況

86 % 的病人完成了試驗的用藥療程，並有 14 % 提前退出試驗，主要原因為副作用 (8.8 % in Tiotropium、6.6 % in Tiotropium + Olodaterol)

和症狀未改善 (4.6 % in Tiotropium、3.0 % in Tiotropium + Olodaterol)。從退出試驗的比例中，看到單獨使用 Tiotropium 組別較高，顯示 Tiotropium 組可能有較多症狀未改善的情況，推測 Tiotropium + Olodaterol 在症狀控制效果較佳，因此有較低的退出率。

▶ 療效 (Efficacy)

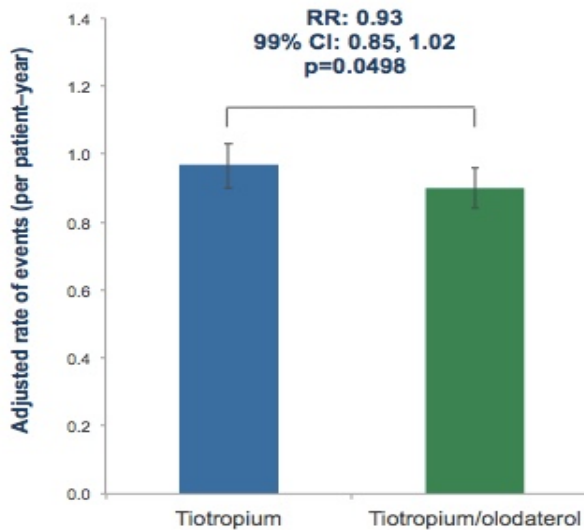
主要終點事件 (Primary Endpoint)：一年中中重度急性惡化的發生率 (圖四)。

Tiotropium 組別發生 2975 次的惡化，Tiotropium+Olodaterol 發生 2937 次的惡化，p value=0.0498 (99% CI[0.85, 1.02])，在信心水準為 0.01 的設定下，這個試驗沒有達到統計上的顯著差異。此外，分析嚴重 (Severe)、中度 (Moderate)、輕度 (Mild) 惡化事件的發生率，也都是沒有達到顯著差異。

次要終點事件 (Secondary Endpoint)：發生中重度急性惡化的時間。

	Tiotropium 5µg	Tiotropium/ olodaterol 5/5µg	Total
Patients, n (%) ¹	3941 (100.0)	3939 (100.0)	7880 (100.0)
Concomitant therapy at baseline, n (%) ¹			
LABA only	135 (3.4)	122 (3.1)	257 (3.3)
LAMA only	350 (8.9)	365 (9.3)	715 (9.1)
ICS only	93 (2.4)	107 (2.7)	200 (2.5)
LABA/ICS	1005 (25.5)	1031 (26.2)	2036 (25.8)
LAMA/ICS	88 (2.2)	78 (2.0)	166 (2.1)
LAMA/LABA	478 (12.1)	461 (11.7)	939 (11.9)
LAMA/LABA/ICS	1577 (40.0)	1555 (39.5)	3132 (39.7)
Neither	215 (5.5)	220 (5.6)	435 (5.5)
Steroids, n (%) ²			
Inhaled (ICS)	2763 (70.1)	2771 (70.3)	5534 (70.2)
Oral	134 (3.4)	137 (3.5)	271 (3.4)
IV/IM	24 (0.6)	22 (0.6)	46 (0.6)

圖三 .DYNAGITO 受試者分析



圖四 . 主要試驗終點

兩組在發生中重度急性惡化的時間上，並沒有達到統計室的顯著差異，圖片中兩條線在後期幾乎平行。

►次群組分析 (Subgroup analysis)

在種族、吸菸史及 GOLD 分級上，都沒有達到統計上的顯著差異，但在進入試驗前使用三種藥品治療的病人，使用 Tiotropium+Olodaterol 的效果較好。分析所有使用 ICS 的病人，相較於沒有使用 ICS 的病人，其中重度惡化發生率比達到顯著差異 (RR=0.91 [0.84, 0.99])。

另一組分析是探討在急性惡化後，使用類固醇或抗生素治療的比較，兩組在發生中重度惡化時使用抗生素比例沒有差異，但相較於單獨使用 Tiotropium，Tiotropium+Olodaterol 組別發生中重度惡化時，類固醇使用顯著減少，且使用較少的抗生素與類固醇即可緩解。

在評估病人生活品質中，Tiotropium+Olodaterol 組別比單用 Tiotropium，CAT 分數

(COPD Assessment Tools) 有更顯著的進步，而當病人感到生活品質進步時，對於藥物的服藥順從性也會更好。

►事後分析 (Post hoc)

在計算主要終點事件 (primary endpoint) 時，必須在預測模型中需要放入校正因子，例如年紀、治療藥物、吸入性類固醇的使用等等，因此參考過去 AURA/HERMES⁸⁻¹⁰、FLAME⁷、TRINITY/TRILOGY^{11,12} 三個大型試驗，放入抽菸期間、一年惡化病史、呼吸道阻塞程度等變數 (variables) 後，Tiotropium+Olodaterol 與 Tiotropium 兩組達到統計上的顯著差異。例如放入 FLAME 試驗的校正因子後，RR=0.89 [95%CI (0.84, 0.96)]。

►安全性 (Safety)

合併使用 LABA 與 LAMA，並沒有顯著增加副作用的發生風險，其中先前研究^{7,13} 被提出的 MACE (Major Adverse Cardiovascular Disease) 心血管事件風險，無論是缺血性心臟疾病 (Ischemic heart disease, IHD)、心肌梗塞 (Myocardial infarction)、心衰竭 (Heart failure) 心律不整 (Arrhythmia) 都沒有顯著增加。而在 Tiotropium+Olodaterol 組別中，發現缺血性心臟病、MACE 的風險，皆有降低的趨勢 (圖五)，整體的死亡率 (mortality rate) 則沒有顯著差異。

►討論 (Discussion)

(1) Tiotropium+Olodaterol 的確有降低惡化次數的趨勢，可能因為追蹤時間不夠長，導致看不出顯著差異。

(2) 退出試驗人數在 Tiotropium 組別較高，但是退出之後病人使用什麼藥品控制疾病，也會

	Tiotropium 5µg, n (%)	Tiotropium/ olodaterol 5/5µg, n (%)	Exposure- adjusted rate ratio T/O vs Tio	95% CI
Major Adverse Cardiovascular Events (3-MACE)	85 (2.2)	78 (2.0)	0.89	0.65-1.21
Major Adverse Cardiovascular Events (3-MACE), patients with cardiac history	54 (4.8)	38 (3.2)	0.65	0.43-0.98
Fatal MACE	27 (0.7)	33 (0.8)	1.18	0.71-1.97
Fatal MACE, patients with cardiac history	14 (1.2)	16 (1.4)	1.06	0.52-2.17
Fatal MACE incl. "Death unknown"	41 (1.0)	36 (0.9)	0.85	0.54-1.33
Fatal MACE incl. "Death unknown", patients with cardiac history	21 (1.9)	17 (1.4)	0.75	0.39-1.42

MACE = Major Adverse Cardiovascular Events.
3-MACE = Stroke, myocardial infarction (MI), cardiovascular deaths. Defined as:
fatal events in the System organ class (SOCs) Cardiac disorders or Vascular disorders
Preferred terms (PT) Cardiac death, Sudden death, Sudden cardiac death
any PTs from the broad sub-SMQ Myocardial infarction
any PTs from the BI SMQ „Stroke“

圖五．心血管相關事件安全性分析

對結果造成影響。因為結果分析是採意向分析 (Intention-to-treat) 的方式，意即經過隨機分派後的各組人數，就是最後分析結果中的分母，儘管中途換組接受治療也不會改變分母人數。若 Tiotropium 組因為症狀控制效果不佳，更換到 Tiotropium+Olodaterol 治療後，進而得到較好的症狀控制，仍會算在 Tiotropium 組別中。

(3) 儘管結果顯示基本治療 (baseline therapy) 中合併使用三種藥品的病人，再使用 Tiotropium+Olodaterol 的效果較好，仍不能忽略病人當初選擇治療方式地特殊原因及潛在考量。

(4) 試驗中認為合併使用兩種支氣管擴張劑，有較低的心血管疾病發生率，但有可能是因為病人使用 LAMA 加上 LABA 後更積極運動、改善生活習慣，這部份我們無從得知。此外，也有可能是因為改善肺部過度充氣 (hyperinflation)；降低肺部壓力，心臟收縮較不費工，就能恢復較好的射出分率 (ejection fraction)，心臟和肺

之間的互相影響作用降低了心血管事件風險。但此假說仍需更多的數據，例如測 BMP(Basic metabolic Panel) 7 種預後相關的數值、肌鈣蛋白 (troponin)、C-反應性蛋白 (C-Reactive Protein, CRP)、嗜酸性球 (eosinophil) 等相關檢驗數值等來驗證。

►結論 (Conclusion)

● DYNAGITO study 顯示了在 52 週的 Tiotropium+Olodaterol 治療下，減少 7% 的中重度急性惡化發生率，雖然在信心水準 0.01 下沒有達到顯著差異 (P=0.0498, 99% CI [0.85,1.02])，但在發生急性惡化後使用類固醇的機率大幅下降，並達到統計上顯著差異 (P=0.0068, 95%CI [0.68,0.94])，在急性惡化發生後使用類固醇與抗生素的機率也顯著降低 (P=0.047, 95%CI [0.83-1.00])。

● 病人生活品質評估 CAT score (COPD Assessment Test)、退出試驗比例

中，都顯示 Tiotropium+Olodaterol 組別有較好的結果。

- 並未增加病人發生 MACE 的風險，反而在有缺血性心臟病 (IHD) 病人可能因使用 LABA 加 LAMA 而有潛在保護效果，只是機轉尚未明確。

透過這個試驗我們能看到值得探討的新知，還有更深的知識等著被探索，最重要的是透過新知改變治療，以期增加病人最大福祉。

參考文獻

1. Bateman ED, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1460-1472.
2. Vogelmeier C, et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364:1093-1103.
3. Beeh KM et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015 Jun;32:53-9.
4. Bateman ED, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–94
5. Wedzicha J, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209.
6. Price D, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:889–904.
7. Wedzicha, Jadwiga A., et al. "Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD." *New England Journal of Medicine* 374.23 (2016): 2222-2234.
8. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The AURA Study (BY217/M2-124).
9. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The HERMES Study (BY217/M2-125).
10. Calverley, Peter MA, et al. "Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials." *The Lancet* 374.9691 (2009): 685-694.
11. Vestbo J, et al "TRINITY: A phase III study to compare the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF5993) with tiotropium (Tio) and a free triple combination of BDP/FF (Foster) + Tio in COPD patients" *ESR 201*
12. Singh, Dave, et al. "Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial." *The Lancet* 388.10048 (2016): 963-
13. Gershon, Andrea, et al. "Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease." *JAMA internal medicine* 173.13 (2013): 1175-1185.

