

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：陳瑞杰

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136


地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零九年一月一日 出刊

第 87 期

本期內容： 淺談 Venetoclax 造成之腫瘤溶解症候群/楊千慧 藥師

 乾癬治療新藥- Tremfya®特諾雅注射液/馮祈暉 藥師

 新一代治療選擇: 肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑/陳彥臻藥師



淺談 Venetoclax 造成之腫瘤溶解症候群

楊千慧 藥師

前言

Venetoclax 是美國 FDA 在 2016 年 4 月快速核准方式通過的第一個 B cell lymphoma 2(BCL-2)抑制劑，用於治療有染色體 17p 缺陷且曾接受過至少一種治療方式的 CLL 患者。對於以既有藥物無法得到良好效果的 CLL 患者，venetoclax 提供了治療上的另一個新選擇。但是 venetoclax 具有發生腫瘤溶解症候群的風險，故使用尚須留意。

Venetoclax 簡介

作用機轉：

「細胞凋亡」為正常人體內細胞代謝重要的機制，而 BCL-2 基因家族超過 20 種蛋白質，是控制細胞存活與凋亡平衡間重要的因子。BCL-2 家族包含促凋亡蛋白 (pro-apoptotic protein，又稱 BH3-only protein)、細胞凋亡媒介因子 (cell death mediator) 及促存活蛋白 (pro-survival protein，又稱 anti-apoptotic protein) 3 個亞族(見表一)；在健康的淋巴組織中，BCL-2 會箝制重要的細胞凋亡媒介物質 BAX 及 BAK，但當接觸壓力訊號 (例如：放療或化療) 時，BH3-only 蛋白會被活化，進而結合 BCL-2 並使其去活化，相反的會使 BAX 及 BAK 再次活化，造成粒線體外膜的通透性增加 (mitochondria outer membrane permeabilization, MOMP)，促使大量存在於粒線體內膜的 cytochrome c 釋放而引發級聯反應 (caspase cascade) 造成細胞凋亡。

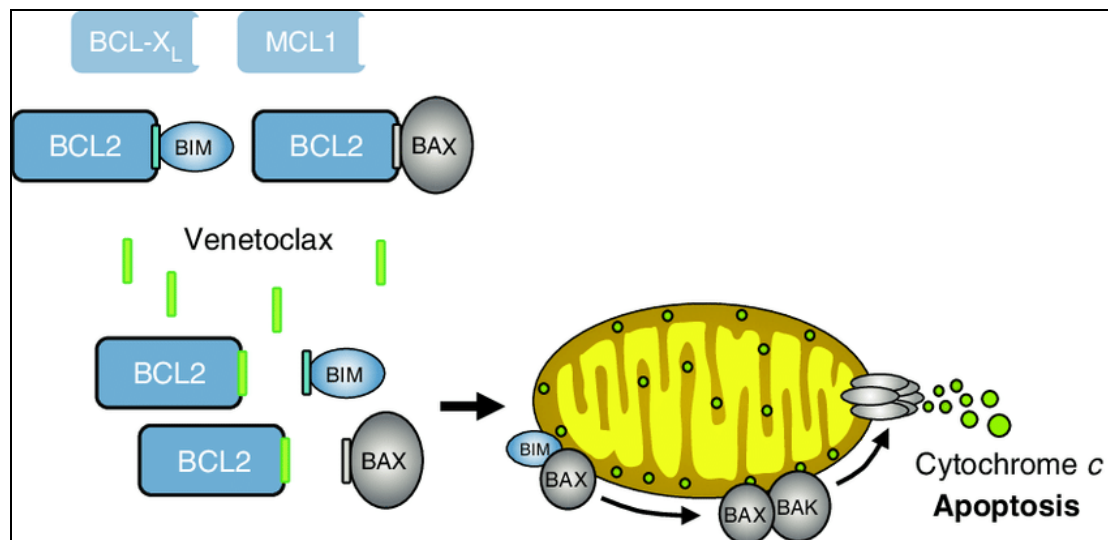
↓ 表一 常見與細胞凋亡相關的蛋白質

分類	種類
Pro-apoptotic protein 促凋亡蛋白 (BH3-only protein)	BIM,BAD,PUMA,NOXA,BID,BMF,HRK,BIK
Cell death mediator 細胞凋亡媒介因子	BAX,BAK
Anti-apoptotic protein 促存活蛋白 (Pro-survival protein)	BCL-2,BCL-XL,BCLw,MCL-1,BFL/A1

當細胞中的 BCL-2 過高時會抑制 BH3-only 蛋白的活化，使細胞凋亡媒介因子 BAX/BAK 的活性受抑制，無法進行後續的細胞凋亡步驟。約有 95% 的 CLL 患者具有 BCL-2 過度表現的情況，因此可以逃避細胞凋亡的程序。

Venetoclax 為 BH3 類似物，可以選擇性直接作用在 BCL-2 上，使 BAX 及 BAK 再次活化，恢復腫瘤細胞的凋亡功能。(見圖一)

↓ 圖一 venetoclax 作用機轉



註：Venetoclax 與 BCL-2 結合，活化 BAX/BAK 使腫瘤細胞凋亡

適應症：

Venetoclax 適用於治療先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)病人。

建議劑量：

所有 venetoclax 給藥皆應由為期 5 週斜坡式調升(ramp-up titration)的方式進行，如下表，目的是逐漸降低腫瘤負荷，以減少腫瘤溶解症候群的風險。

週	Venetoclax 每日劑量
1	20 毫克
2	50 毫克
3	100 毫克
4	200 毫克
5	400 毫克

建議用法：

每日固定時間，隨餐與開水服用，應整顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開。

Venetoclax 腫瘤溶解症候群之風險評估及預防

腫瘤溶解症候群是由於腫瘤細胞快速的被破壞，使原本細胞內各種離子、核酸、蛋白質和代謝物，突然大量且快速釋放到細胞外所導致的嚴重代謝性異常。當細胞溶解釋出的鉀、磷、核酸等物質超出體內恆定機制時會造成嚴重的電解質異常，例如高尿酸血症、高血鉀症、高磷酸血症、低血鈣症等，在某些情況下，腫瘤溶解症候群亦可能會引發急性腎衰竭、心律不整、神經併發症、癲癇甚至造成死亡。

過往，在慢性淋巴球性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)的治療中，由於腫瘤細胞的增生率低且對化學治療的反應效果緩慢，很少發生腫瘤溶解症候群，但是，隨著現今有愈來愈多的標靶藥物用於治療慢性淋巴性白血病，這些標靶藥物能有效地作用在腫瘤細胞，導致腫瘤細胞快速縮減，因此發生腫瘤溶解症候群的風險比以往來得高。例如：BCL-2 抑制劑-venetoclax。

而 venetoclax 導致的腫瘤溶解症候群可能在使用第一劑之後 6 至 8 小時就發生，也可能在每個劑量調升時發生。其風險涉及多重因子，包括腫瘤負荷及共病症，若本身有腎功能低下、寡尿、脾腫大、脫水、低血壓現象也會進一步增加風險。

故使用上，投予 venetoclax 之前我們應評估病人之腫瘤負荷以利判斷發生腫瘤症候群的風險高低，依據風險程度事先採取預防措施並校正不正常的血液生化值。

腫瘤症候群風險評估：

低風險程度 (低腫瘤負荷)	所有淋巴結 < 5 公分且絕對淋巴球數 < 25×10^9 顆
中風險程度 (中腫瘤負荷)	任一淋巴結介於 5-10 公分或絕對淋巴球數 $\geq 25 \times 10^9$ 顆
高風險程度 (高腫瘤負荷)	任一淋巴結 ≥ 10 公分或 任一淋巴結 ≥ 5 公分且絕對淋巴球數 $\geq 25 \times 10^9$ 顆

腫瘤症候群預防方式及血液學生化值檢測時機：

風險評估	降尿酸藥物	水分補充 (註三)	血液學生化值檢測時機
低風險程度	Allopurinol (註一)	每天飲用 1.5-2 公升的水	<u>門診追蹤</u> 第一次服用 20 和 50 毫克 劑量時：給藥前、給藥 後第 6、24 小時 後續調升的劑量：給藥 前
中風險程度	Allopurinol	每天飲用 1.5-2 公升的水或考 慮額外靜脈輸 液	若腎功能正常，監測時 機同上，若腎功能不全 (Clcr<80ml/hr)建議住院治 療，參考下方
高風險程度	Allopurinol Rasburicase (註二)	每天飲用 1.5-2 公升水且靜脈 輸液每小時 150-200 毫升	<u>住院治療</u> 第一次服用 20 和 50 毫克 劑量時：給藥前、給藥 後第 4、8、12、24 小時 經評估合適可門診追蹤 後續調升的劑量：給藥 前、給藥後第 6、24 小時
<p>註一： Allopurinol 能有效預防腫瘤溶解症候群，通常使用固定劑量每天 300 毫克，NCCN 建議在開始服用 venetoclax 治療前 2 到 3 天給予，並持續使用 10-14 天。</p> <p>註二： 高風險程度病人，若無法補充足夠的水分或 allopurinol 無效，亦或是急性腎衰竭的病人可使用 rasburicase 單一劑量每公斤 0.15-0.2 毫克，隔天若尿酸值仍異常再給第二劑。</p> <p>註三：</p>			

足夠的水分補充能促進尿酸和磷的排除，應指導病人在用藥 2 天前和整個劑量調整期間，每天都飲用大量的水(1.5-2L)。

發生腫瘤症候群之建議劑量調整

當使用 Venetoclax 發生腫瘤溶解症候群時之處置，參見表二；

↓表二 發生腫瘤溶解症候群之處置

事件	發生時機	行動
血液化學變化或症狀顯示發生腫瘤溶解症候群	任何	暫停隔天的劑量。如果在最後一劑給藥的 24 至 48 小時內緩解，請以相同劑量恢復治療。
		任何血液化學變化超過 48 小時才能緩解時，請以較低的劑量恢復治療(參見表三)。
		臨床腫瘤溶解症候群緩解後，請以較低的劑量恢復治療(參見表三)。
註：臨床腫瘤溶解症候群為符合實驗室腫瘤溶解症候群標準，且具有臨床症狀，例如：急性腎衰竭、心律不整、癲癇或猝死發生。		

↓表三 venetoclax 治療期間因毒性降低劑量

中斷時的劑量，毫克	重新開始的劑量，毫克
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
註：於劑量調整期間，應以調降的劑量繼續使用 1 週後，再調升劑量。	

結語

慢性淋巴性白血病是常見的血液惡性疾病，隨著醫療科技不斷進步，BCL-2 抑制劑 venetoclax 的出現是備受期待的新興治療方式，但值得注意的是其腫瘤溶解症候群的不良反應，雖然發生率不高，但其產生的結果可能為致命的，所

以用藥前須評估風險程度、服用降尿酸藥物、適當地補水並適時監測血液學生化值以預防腫瘤溶解症候群的發生。

參考資料

- 藥學雜誌電子報 137 冊(2018/12/31)
- 臨床藥物治療學 111 冊(2012/01/30)
- Venclexta®仿單
- VENCLEXTA Prescribing Information.
- Venetoclax. Label, adapted from Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.
- King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, et al: Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies. 2017;51: 410-416.
- [Anthony R. Mato, Meghan Thompson](#): Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. 2018 Sep; 103(9): 1511 – 1517.
- [Bruce D. Cheson](#): Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia with Novel Targeted Agents. 2017 Nov; 22(11): 1283 – 1291.
- Lisa A. Thompson, PharmD, BCOP: Preventing Tumor Lysis Syndrome in Patients Receiving Venetoclax.



前言

乾癬(Psoriasis)為全身系統慢性發炎疾病，因皮膚表現紅斑同時附有白色鱗狀皮屑，又稱為銀屑病。此疾病非傳染性，但造成的疼痛及外型上的改變對病人的生活品質造成負面影響。

治療方式

根據 2017 年台灣皮膚科醫學會發佈的[乾癬治療共識](#)指引，對於乾癬的治療包含四大類：局部治療、傳統全身性藥物、照光治療及生物製劑

治療方式	項目
局部治療	類固醇、局部免疫抑制劑(topical calcineurin inhibitors)藥膏
傳統全身性藥物	-口服、注射 methotrexate(MTX) -口服環孢黴素(cyclosporine) -口服 A 酸(acitretin)，例：Neotigason 新定康癬
照光治療	使用紫外線 UVB 照射治療
生物製劑	(1) 抗腫瘤壞死因子製劑 (anti-TNF- α) 類： Enbrel (Etanercept)、Humira (Adalimumab)、Cimzia (Certolizumab) (2) 抗 IL-12/23 介白素：Stelara (Ustekinumab) (3) 抗 IL-17 α 介白素：Cosentyx (Secukinumab)、Taltz (Ixekizumab)、Siliq (Brodalumab)。

相較傳統的照光治療與全身性藥物，生物製劑的治療機轉更為專一，療效更好，同時也可避免口服藥物產生肝腎毒性的副作用。

本文將介紹新作用機轉的生物製劑：Guselkumab（商品名: Tremfya®特諾雅注射液），在 2017 年美國 FDA 核准用來治療中度至重度的斑塊性乾癬，隔年也在台灣核准使用。

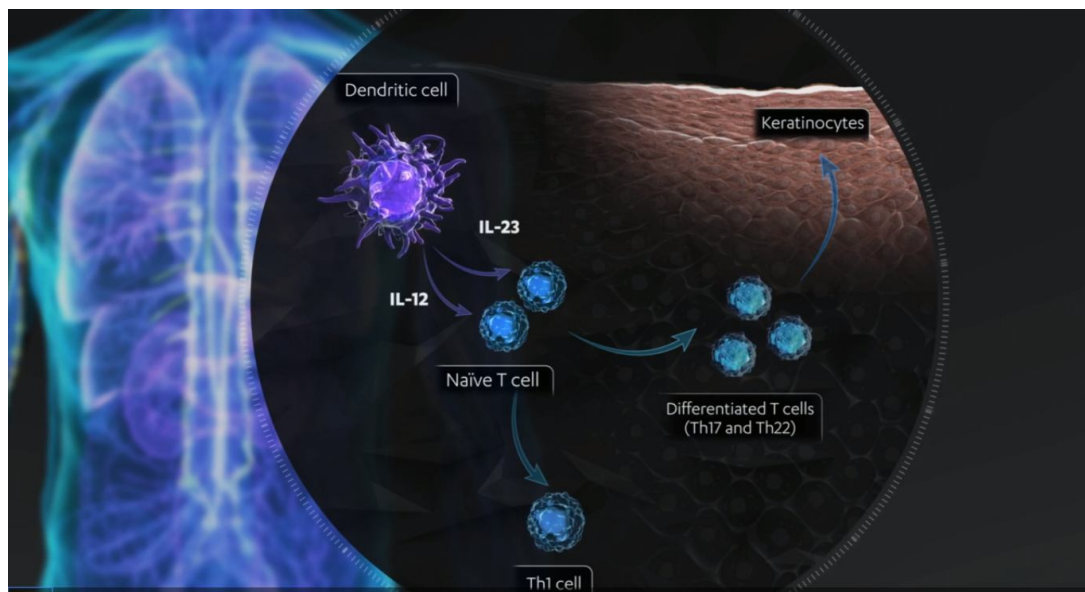
藥物簡介

成分及作用機轉

Tremfya®特諾雅的成分為 Guselkumab，劑量：100 毫克/毫升，單劑預充填式針筒裝。

乾癬是自體免疫疾病，介白素 (interleukins) 是參與免疫系統調節的信號分子，介白素增加使皮膚中角質細胞 (keratinocyte) 異常增生導致皮膚搔癢、出現鱗狀斑塊和發炎。

Guselkumab 可選擇性地和 Interleukins-23 (IL-23) 的 p19 次單元相結合，阻斷訊息傳遞，減少角質細胞增殖來達到緩解發炎反應的效果。



適應症

治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人

建議劑量

Tremfya®的給藥方式為皮下注射，於第 0 週與第 4 週各投予 100 毫克，之後每 8 週投予 100 毫克。

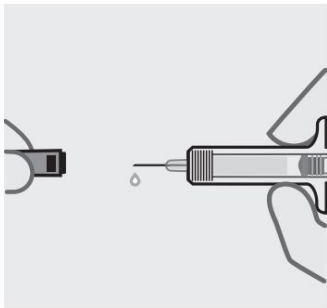
使用方法

1. 此藥品必須冷藏，注射之前先將藥品自冰箱取出，等候 30 分鐘使其回溫。
2. 選擇注射部位：
 - 大腿前側（建議部位）

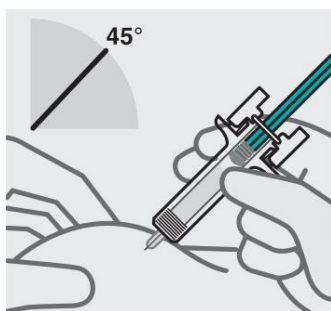
- 肚臍周圍 2 英吋內的區域以外
- 上臂背面（僅限於他人協助注射）

切勿注射在皮膚有觸痛、瘀傷、發紅、變硬、變厚、鱗屑或受乾癬影響的區域。

3. 請用肥皂和溫水充分清洗雙手。用酒精棉擦拭注射部位，並待風乾。清潔過後，切勿碰觸、煽乾或吹乾注射部位。
4. 握住預充填式針筒筒身，將針頭護套直接拉開，並在 5 分鐘內注射藥物。切勿將針頭護套套回，以免破壞針頭或造成針刺傷。

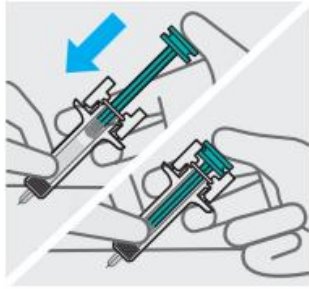


5. 將拇指、食指和中指放在手指扣柄正下方，如圖所示。用另一隻手捏起注射部位的皮膚，才能確保藥物注入皮下，而不會注入肌肉。將針筒放在與皮膚約成 45 度角的位置，以擲飛鏢的動作迅速插入針頭。



6. 鬆開皮膚並將手重新放在定位上，用您空出來的手抓住預充填式針筒筒身。

7. 將另一隻手的拇指放在推桿上，然後將推桿向下壓到底，直到壓不動為止。



8. 鬆開推桿。安全保護裝置會包覆住針頭並鎖住，也會將針頭自您的皮膚中移出。
9. 使用後請立即將您用過的 Tremfya®預充填式針筒棄入尖銳廢棄物容器中。
10. 檢查注射部位，注射部位可能會出現少量的血液或藥液，可用棉球或紗布壓在您的皮膚上，直到出血現象停止。切勿揉擦注射部位。

臨床療效與安全性

針對中至重度斑塊性乾癬成人病人使用 guselkumab 的相對療效與安全性證據，共尋獲 3 項隨機對照試驗，分別為 VOYAGE 1、VOYAGE 2 和 NAVIGATE 試驗。

- (1) VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 皆為針對適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，受試者於隨機分組後分別接受 Tremfya®（於第 0 週與第 4 週投予 100 毫克，之後每 8 週投藥一次）、安慰劑或 adalimumab（於第 0 週投予 80 毫克，第 1 週投予 40 毫克，然後隔週投予 40 毫克）的治療。

VOYAGE1 試驗結果顯示，在接受 1 年治療，guselkumab 呈現優於 adalimumab 的療效且具備良好耐受性。而 VOYAGE2 結果顯示，對於維持 guselkumab 治療及對 adalimumab 無治療反應的病人，guselkumab 呈現高度的療效且具備良好耐受性。

- (2) NAVIGATE 試驗主要目的為評估對 ustekinumab 無法達到足夠治療反應的中至重度斑塊性乾癬病人，在第 16 週時分別分派至 guselkumab 100 mg 或持續接受 ustekinumab，guselkumab 之療效及安全性評估。

結果顯示，對於接受 ustekinumab 治療的病人，在第 16 週 IGA 評分無法達 0/1 分，轉換至 guselkumab 可獲得顯著效益。在接受 16 週治療後，guselkumab 及

ustekinumab 分別有 64.4%及 55.6% 發生至少一件的不良事件，感染為最常見的不良事件。

不良反應及注意事項

1. 感染是臨床試驗中最常見的不良事件。主要是上呼吸道感染 (14.3%)、頭痛 (4.6%)、注射部位紅腫疼痛 (4.5%)、關節痛 (3%)、肝酶上升 (2.6%)、腹瀉 (2%)、腸胃炎 (1%)、癬感染 (1%) 和單純皰疹感染 (1%)。有些病人會產生 guselkumab 的抗體 (6%)，進而發生嚴重的過敏反應。
2. 在開始使用 Tremfya®治療之前，應先評估病人是否感染結核病(TB)。對患有活動性 TB 感染症的病患，應先給予標準抗結核病藥物治療。患有潛伏性 TB 感染症的病患必須先接受治療至少 9 個月。乾癬病情嚴重的病患或可於接受 isoniazid (INH)治療 1 至 2 個月後開始使用 Tremfya®。不過，病患仍須完成 9 個月的 INH 治療。
3. 在開始使用 Tremfya®治療之前，應檢查病患是否患有 B 型或 C 型肝炎感染症。曾有在使用免疫抑制性生物製劑治療期間發生病毒再活化的報告

結語

免疫療法，尤其是生物製劑的出現，讓皮膚病的治療有了巨大的進展，對於飽受疾病所困的病人也提供了新的治療選擇，對病情有顯著的改善。

參考資料

1. Tremfya®特諾雅注射液仿單
2. 台灣皮膚科醫學會-乾癬治療共識
3. 藥學雜誌第 136 冊 (2018/9/30)

4. Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta521>. Accessed June 19, 2018.
5. <https://www.tremfyahcp.com/>
6. 財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估報告



新一代治療選擇: 肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑

陳彥臻 藥師

前言

台灣罹患肺阻塞(COPD)的人口比率一直居高不下，全球盛行率也有 10%，更高居台灣 2018 年十大死因中的第七名，所以千萬不要小看 COPD 這個疾病。

肺阻塞(COPD)

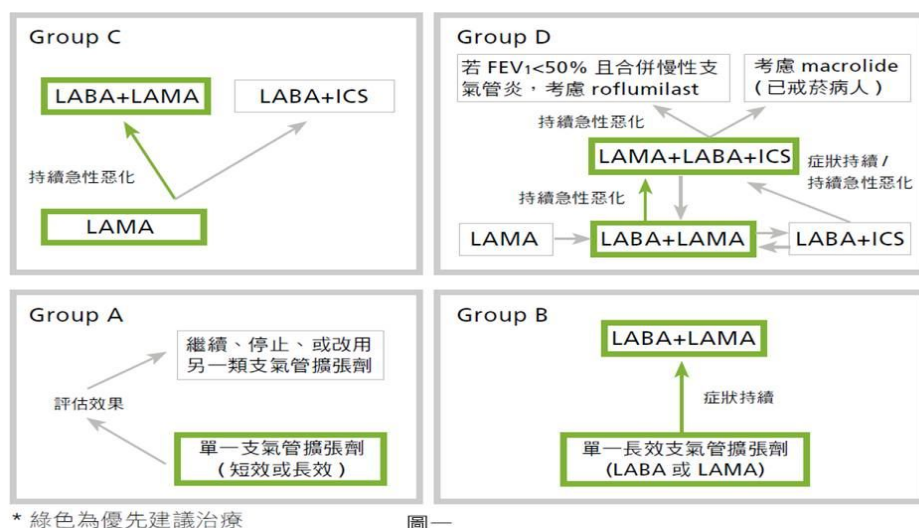
肺阻塞是因為肺部慢性的發炎，造成肺的實質 (lung parenchyma)以及小氣道的破壞(肺氣腫變化及慢性支氣管炎)，影響肺泡功能、呼吸道狹窄、黏液分泌增加，進一步造成吐氣的氣流受阻。

造成慢性發炎的原因主要是呼吸道長期受到髒空氣的刺激，例如吸菸、空氣汙染、在工作環境中吸入粉塵、煙霧或化學物質等。病人如果有慢性咳嗽/咳痰，呼吸困難或者曾有暴露在危險因子的病史時，都要考慮 COPD。肺阻塞的主要症狀包括痰、咳、喘，這些症狀的嚴重度可能每天會不太一樣，也會在氣道阻塞之前多年就出現。

2019 GOLD Guideline 指引更新

這版指引的更新建議主要是血液嗜酸性球(EOS)大於 300 的病患可以考慮使用吸入性皮質類固醇(ICS)以減少急性發作風險，對急性發作風險較高的族群，在血液嗜酸性細胞濃度較高的情況下，吸入型類固醇(ICS) / 長效乙二型刺激劑(LABA)比 LABA / 長效抗膽鹼促進劑(LAMA)可以更大程度地減少急性發作。

藥物治療的啟動和後續管理流程也在新版指引中作了更新，結合最近的臨床試驗證據並以新的圖表來說明。新版指引根據 ABCD 評估方式對症狀和急性發作風險作個別化評估來啟動肺阻塞藥物治療，詳情見圖一



新一代藥物:肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑(TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg Inhalation Powder)

肺樂喜易利達(TRELEGY ELLIPTA)是一款新型結合三種成分的複方吸入劑，包括 ICS/抗膽鹼激性藥物(LAMA)/長效型 $\beta 2$ 腎上腺素(LABA)，適用於已接受 ICS 與 LABA 合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病(COPD)患者;也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。

※重要使用限制:TRELEGY ELLIPTA 並不適用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘。

- **用法用量:**

每天吸入一次，且僅可經口吸入。吸入之後，患者應用水漱口，且不可吞下。

TRELEGY ELLIPTA 應每天於相同時間投藥，每 24 小時不可使用超過 1 次，對老年患者、腎功能不全患者或中度肝功能不全患者，都不須調整劑量。

- **保存條件:**

勿存放於超過 30°C 的環境。如果是存放於冰箱中，使用前應放置至少 1 小時，使吸入器恢復至室溫，請避免讓兒童取得，應存放於未開封的防潮鋁箔藥盒中，直到準備開始使用前才可將其自藥盒中取出。

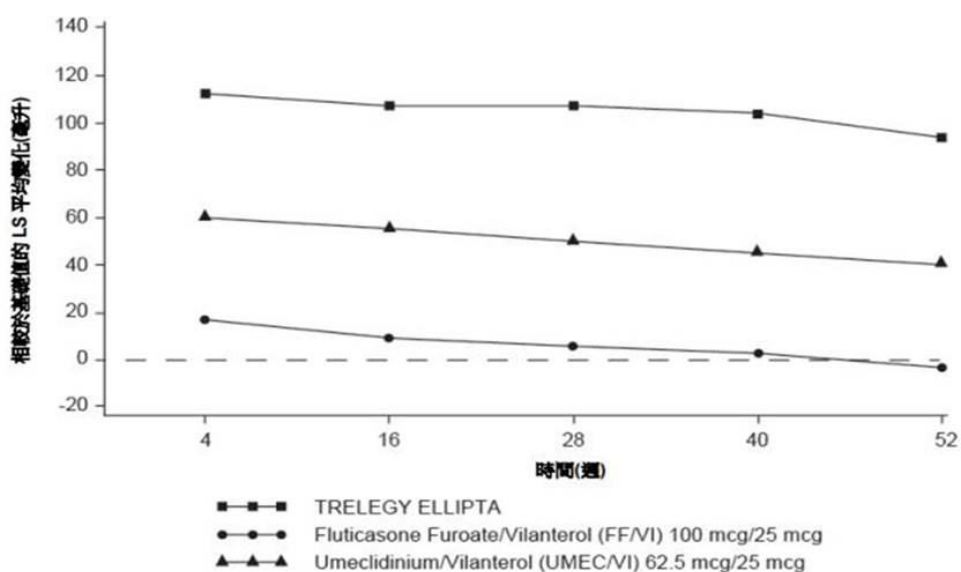
- **藥品相關臨床試驗**

此試驗為一項隨機、多中心、雙盲、平行分組的 52 週治療試驗，比較 TRELEGY ELLIPTA 與 fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg 和 umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg 固定劑量複方製劑的臨床療效。共有 10,355 位於 12 個月內曾有 1 次以上中度或重度惡化病史的 COPD 受試者，以 2:2:1 的比例隨機分配，分別接受每日一次 TRELEGY ELLIPTA、fluticasone furoate/vilanterol 或 umeclidinium/vilanterol 的治療。

人口統計學概況為：所有治療組的平均年齡 65 歲，77% 為白人，66% 為男性，平均吸菸史為 46.6 包/年，並有 35% 經確認為目前仍在吸菸者。在進入試驗時，最常見的 COPD 治療藥物為 ICS+抗膽鹼激性藥物+LABA (34%)、ICS+LABA (26%)、抗膽鹼激性藥物+LABA (8%) 與抗膽鹼激性藥物 (7%)；使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV1 百分比為 46% (標準差: 15%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV1/FVC 比值為 0.47 (標準差: 0.12)，平均回復率為 10% (Range：-59%至 125%)。

在試驗中，相較於 fluticasone furoate/vilanterol 和 umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA 能達到統計學上顯著改善肺功能(第 52 週低谷 FEV1 相較於基礎值的平均變化)。於第 52 週，TRELEGY ELLIPTA 和 fluticasone furoate/vilanterol 相比，低谷(給藥前)FEV1 相較於基礎值的平均變化相差 97 毫升(95% CI: 85, 109; P<0.001)，和 umeclidinium/vilanterol 相比則相差 54 毫升(95% CI: 39, 69; P<0.001)。與 fluticasone furoate/vilanterol 和 umeclidinium/vilanterol 相比，TRELEGY ELLIPTA 對肺功能的改善作用(低谷 FEV1 相較於基礎值的平均變化)在 52 週的試驗期間的所有時間點都能觀察(圖二)

圖二.低谷FEV1(毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化



惡化現象：在試驗中，主要的評估指標為相較於接受 fluticasone furoate/vilanterol 治療和接受 umeclidinium/vilanterol 治療，接受 TRELEGY ELLIPTA 治療，其治療中之中/重度惡化的年發生率。惡化的定義為發生 2 項以上主要症狀(呼吸困難、多痰、膿性痰)的加重情形，或任 1 項主要症狀的加重情形合併任 1 項以下之次要症狀連續發生 2 天：

喉嚨痛、感冒(流鼻涕和/或鼻塞)、不明原因發燒，及咳嗽增加或喘鳴。若需以全身性皮質類固醇和/或抗生素治療之惡化，嚴重程度歸類為中度；若導致住院或死亡，則歸類為重度。相較於 fluticasone furoate/vilanterol 和 umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA 能達到統計學上顯著降低治療中之中/重度惡化的年發生率(相較於 fluticasone furoate/vilanterol 降低 15%；相較 umeclidinium/vilanterol 降低 25%)(表一)。

表1.慢性阻塞性肺病之中度和重度惡化現象

治療	n	平均年發生率 (惡化次數/年)	與對照藥品相 比之比率 (95% CI)	惡化發生率之降低 % (95% CI)	P 值
TRELEGY ELLIPTA	4,145	0.91			
FF/VI	4,133	1.07	0.85 (0.80, 0.90)	15 (10, 20)	P<0.001
UMEC/VI	2,069	1.21	0.75 (0.70, 0.81)	25 (19, 30)	P<0.001

FF/VI = Fluticasone Furoate/Vilanterol 100 mcg/25 mcg; UMEC/VI = Umeclidinium/Vilanterol 62.5 mcg/25 mcg.

以發生第一次惡化之時間為評估方法，相較於 fluticasone furoate/vilanterol 與 umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA 能達到統計學上顯著降低中/重度惡化的風險[相較於 fluticasone furoate/vilanterol 降低 14.8% (95% CI: 9.3, 19.9; P<0.001)；相較於 umeclidinium/vilanterol 降低 16.0% (95% CI: 9.4, 22.1; P<0.001)。相較於 fluticasone furoate/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA 能降低 13%治療中之重度惡化(例如需要住院或導致死亡)的年發生率但未達統計意義(95% CI: -1, 24; P = 0.064)。相較於 umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA 能達到統計學上顯著降低 34%治療中之重度惡化的年發生率(95% CI: 22, 44; P<0.001)。

與健康相關之生活品質：試驗中使用以 COPD 患者為對象之聖喬治呼吸問卷(SGRQ-C)來評估健康相關生活品質，為一衍生自聖喬治呼吸問卷(SGRQ)並針對此疾病所設計的簡短版問卷，報告時再將問卷結果轉化為 SGRQ。在試驗 3 中，TRELEGY ELLIPTA 能達到統計學上顯著增加第 52 週治療中療效反應率(42%)，相較於 fluticasone furoate/vilanterol 的 34% (勝算比 1.41; 95%CI: 1.29, 1.55; P<0.001)，以及 umeclidinium/vilanterol 的 34% (勝算比 1.41; 95% CI: 1.26,1.57; P<0.001)。

● **病患使用須知:**

1.TRELEGY ELLIPTA 並非供緩解 COPD 的急性症狀使用，因此不可為此目的而使用額外的劑量。應建議患者使用吸入性短效型 $\beta 2$ 作用劑來治療急性症狀，如 albuterol。應提供這類藥物給患者，並指導他們如何使用。

2.應指示患者，如果他們出現下列任一現象，應立即就醫：

- 吸入性短效型 $\beta 2$ 作用劑的效果減弱
- 需要較平常更頻繁地使用吸入性短效型 $\beta 2$ 作用劑
- 醫師指出肺功能有明顯降低的現象

3.應囑咐患者不可在沒有醫師指導情況下停止使用 TRELEGY ELLIPTA 治療，因為症狀在停藥後可能會復發。

4.切勿使用額外的長效型 $\beta 2$ 作用劑

5.使用及操作說明:在您開始使用之前，請詳閱以下說明：如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

● 可能之不良反應

1. **局部影響:**應告知患者，有些患者曾在口腔及咽部發生白色念珠菌(*Candida albicans*)局部感染，應囑咐患者在吸入藥物之後用水漱口，且不可吞下，藉以幫助降低發生鵝口瘡的風險。
2. **肺炎:**COPD 患者發生肺炎的風險會升高；應囑咐患者，如果出現肺炎的症狀，應和他們的健康照護人員連絡。
3. **免疫抑制:**應告誡正在使用免疫抑制劑量之皮質類固醇治療的患者，要避免曝露於水痘或麻疹的感染環境。應告知患者，既有的感染症狀可能會出現惡化的現象。
4. **腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制:**應告知患者，TRELEGY ELLIPTA 可能會引發腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制等副作用。患者要轉換成 TRELEGY ELLIPTA 時，應緩慢逐步減少口服皮質類固醇的用量。
5. **反常性支氣管痙攣:**和其他的吸入性藥物一樣，可能會引發反常性支氣管痙攣。如果發生，應指示患者立即停用 TRELEGY ELLIPTA，並和他們的健康照護人員連絡。
6. **過敏反應:**投予 TRELEGY ELLIPTA 之後可能會發生過敏反應(如全身性過敏、血管性水腫、皮疹、蕁麻疹)。應指示患者，如果發生這類反應，應停用。曾有嚴重乳蛋白過敏患者在吸入其他含有乳糖成分之乾粉藥物後發生全身性過敏反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏問題的患者不可使用 TRELEGY ELLIPTA。
7. **骨質密度降低:**應告知發生 BMD 降低之風險較高的患者，使用皮質類固醇可能會帶來額外的風險。
8. **眼睛影響:**應告知患者，長期使用 ICS 可能會升高發生某些眼睛問題(白內障或青光眼)的風險。應囑咐患者注意是否出現急性狹角性青光眼的徵兆及症狀。應指示患者，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫師諮詢。
9. **尿滯留惡化:**應囑咐患者注意是否出現尿滯留的徵兆及症狀(如排尿困難、排尿疼痛)。應指示患者，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫師諮詢。
10. **使用 β 作用劑治療的相關風險:**應告知患者與使用 β 2 作用劑相關的不良作用，如心悸、胸痛、心跳快速、顫抖或神經緊張。

結語

新一代藥物肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑能夠顯著改善肺阻塞患者的生活型態，也能夠減少其使用藥物次數，但不可使用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘上，所以需要經過醫師詳細評估後才能使用，若發生以上不良反應也需要立即就醫。

雖然肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑控制效果好，不過還是建議患者從調整生活型態開始做起，藥物治療只能減緩症狀，降低惡化風險，多數肺阻塞患者都有抽菸的習慣，戒菸才是根本之道，再配合適度運動才能真正長久改善生活品質！

參考資料

- 1.GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. 2019 REPORT
2. Trelegy Ellipta 肺樂喜易利達仿單
3. 自在呼吸健康網