

青少年與成人困難治療和嚴重氣喘 2019GINA 診療指引

馬偕醫學院醫學系臨床教授
台灣氣喘衛教學會榮譽理事長
馬偕兒童醫院過敏免疫科
徐世達醫師

縮寫

ABPA: 過敏性支氣管肺麩黴病
AERD: 阿斯匹靈引起的呼吸道疾病惡化
ANCA: 抗嗜中性白血球細胞質抗體
BDP: Beclometasone dipropionate
BNP: 腦排鈉利尿胜肽
Bronchial thermoplasty: 支氣管熱成形導管手術
BUD: Budesonide
DPI: 乾粉吸入器
FeNO: 呼氣一氧化氮
FEV1: 第一秒呼氣流量
FVC: 用力肺活量
GERD: 胃食道逆流病
HRCT: 高解析度胸部電腦斷層
ICS: 吸入型類固醇
Interleukin, IL: 介白質
LABA: 長效乙二型交感神經興奮劑
LM / LTRA: 白三烯調節劑
O2: 氧氣
OCS: 口服類固醇
PEF: 尖峰呼氣流量
PMDI: 加壓定量吸入器
SABA: 短效乙二型交感神經興奮劑
TSLP: 胸腺基質淋巴細胞生成素
VCD: 聲帶功能障礙

定義：控制不良、困難治療與嚴重氣喘(Uncontrolled, difficult-to-treat and severe asthma)

對於困難治療(Difficult-to-treat)與嚴重(Severe)氣喘定義的了解，始於控制不良(Uncontrolled)的氣喘這個概念。控制不良的氣喘包括以下一或兩項：

- 症狀控制不佳（頻繁出現症狀或使用緩解藥物、活動受限於氣喘、因氣喘而夜間醒來）
- 頻繁急性惡化（ ≥ 2 /年）需要口服類固醇（OCS），或嚴重急性惡化（ ≥ 1 /年）需要住院治療

困難治療氣喘(Difficult-to-treat asthma)，是指氣喘即使使用GINA步驟4或5的治療（例如中或高劑量吸入型類固醇（ICS）合併第二種控制藥物；維持劑量的OCS）仍難以控制，或者是需要這類治療來維持良好的症狀控制及降低急性發作的風險。困難治療氣喘(Difficult-to-treat asthma)並非指「困難病人」(Difficult patient)。在許多情況下，氣喘難以治療導因於一些可矯正的因素，如吸入藥物使用技術不正確、病人順從性差、吸煙二手煙或共病、或是因為診斷不正確。

嚴重氣喘(Severe asthma)是困難治療氣喘中的一個子集。它是指難以控制的氣喘，出現在持續使用最優化治療、且有治療促成因子(Contributory factor)的情況下，或者氣喘的惡化，出現在降低高劑量治療的時候。目前來講，「嚴重氣喘」可謂是一種回顧性標籤。它有時被稱為「嚴重難治性氣喘」(Severe refractory asthma)，因其對於高劑量吸入治療，是相對治療無效的(Refractory)。然而隨著生物製劑治療的出現，「治療無效的」(Refractory)一詞已不再適用。

如果氣喘的顯著改善，是因一些促成因子(如吸入器使用技術與病人順從性)獲得了解決，則不會將其歸類為嚴重氣喘。

盛行率： 多少人有嚴重氣喘？

Box 1. 多少比例的成人有難治性或嚴重氣喘？

24%	17%	3.7%
GINA 步驟 4-5 治療	困難治療氣喘 = GINA 步驟 4-5 治療 + 症狀控制不佳	嚴重氣喘 = GINA 步驟 4-5 治療 + 症狀控制不佳 + 好的病人順從性及 吸入器使用技術

這些數據來自荷蘭 ≥ 18 歲的氣喘人口調查

重要性： 嚴重氣喘的影響

從病人的觀點

嚴重氣喘出現的症狀、急性惡化及藥物副作用，對病人而言是個沉重負擔。經常發作的呼吸急促、喘鳴、胸悶及咳嗽會干擾病人的日常生活、睡眠、及身體活動，且往往有令人恐懼或不可預測的急性惡化（也稱為氣喘發作(attack)或嚴重爆發(severe flare-ups)）。

OCS 的藥物副作用特別常見且造成問題，而 OCS 在過去是嚴重氣喘的主要治療藥物。OCS 長期使用的副作用包括肥胖、糖尿病、骨質疏鬆症、白內障、糖尿病、高血壓及腎上腺抑制；影響精神狀態的副作用，如抑鬱和焦慮，對病人而言尤須注意。OCS 即使是短期使用，也跟睡眠障礙，以及感染、骨折、血栓栓塞的風險增加有關。將 OCS 的治療使用降到最低的治療策略，應該是高度優先考慮事項。嚴重氣喘往往會干擾家庭、社交和工作生活，限制職業生涯選擇和度假選項，並影響情緒和心理健康。嚴重氣喘的病人往往會感到孤獨和被誤解，因為跟大多數氣喘病人比起來，他們的經歷是如此的不同。

嚴重氣喘的青少年

青少年時期是重大的心理和生理發展時期，可對氣喘的管理造成影響。至關重要的是，要確保年輕人對自己的病情和治療有很好的了解，並有適當的知識來支持自我管理。從兒科照護過渡到成人照護的過程，應有助於支持年輕人為自己的健康和福祉，去取得更大的自主權和責任。

醫療照護的使用與成本

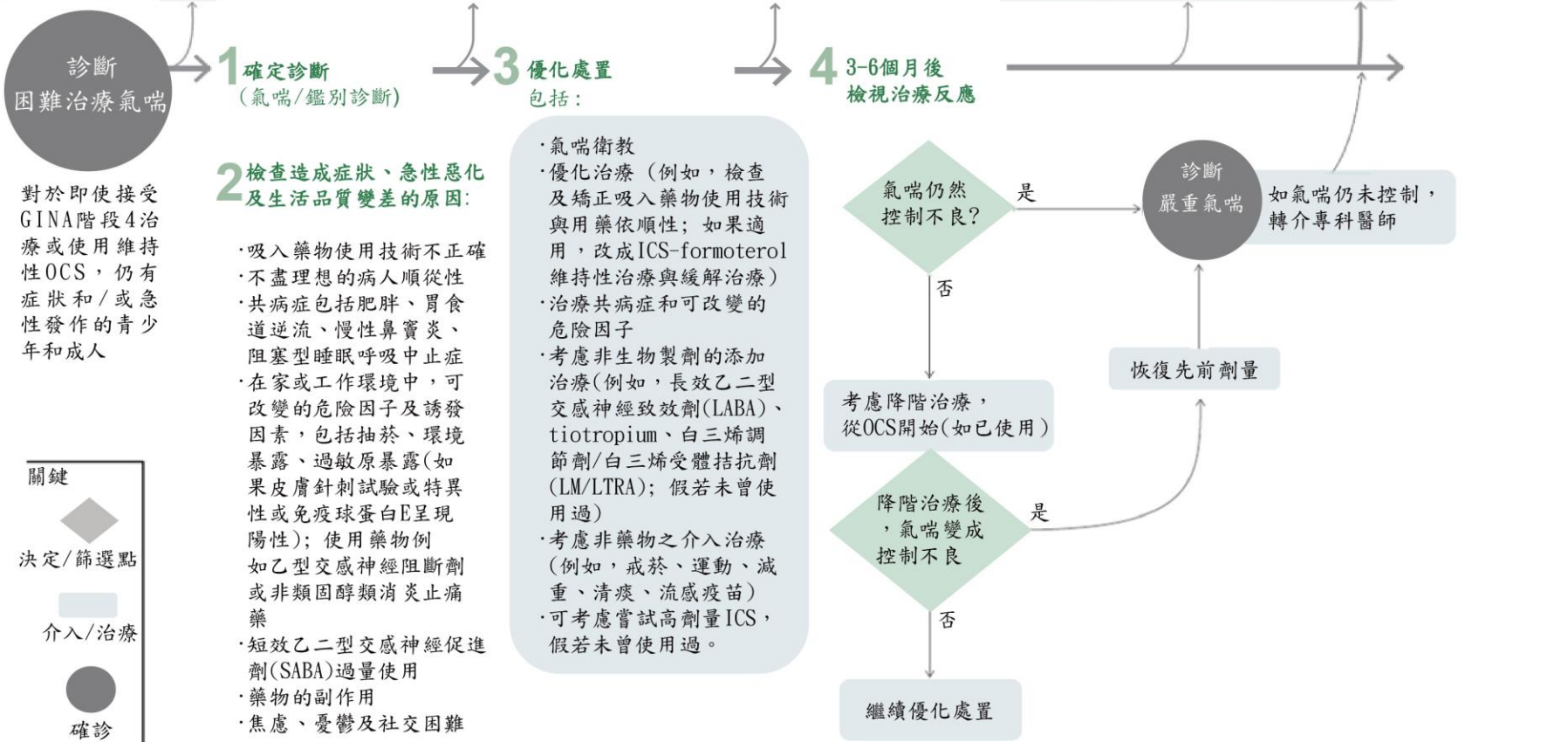
嚴重氣喘的醫療照護費用非常高，導因於藥物、醫師訪診、住院及 OCS 副作用上的花費。在英國的一項研究中，每名患者的醫療照護費用高於第二型糖尿病、中風或慢性阻塞性肺病（COPD）。在加拿大的一項研究中，據估計，嚴重控制不良氣喘佔氣喘 60% 以上的花費。嚴重氣喘患者及其家屬也承受著巨大的經濟負擔，不僅因醫療照護和藥物的花費，還包括收入及職業選擇的損失。

嚴重氣喘決策圖：診斷與處置

全科醫師或專科醫師照護

成人與青少年罹患困難治療氣喘之檢查及處置

於任何階段考慮轉介至專科或嚴重氣喘門診



嚴重氣喘決策圖：診斷與處置

全科醫師或專科醫師照護；嚴重氣喘門診(如果有)

評估和治療嚴重氣喘表現型

持續給予最好的處置(包括吸入藥物使用技術，依從性，合併症)

5 評估嚴重氣喘表現型和導致症狀的因素，生活品質和急性惡化

評估嚴重氣喘表現型在高劑量吸入型類固醇治療下(或可能的最低口服類固醇治療劑量下)

第2型發炎反應

病人有第2型氣道發炎反應嗎?

注意:這些不是附加生物治療的使用標準(見6b)

- 血液嗜酸性球 $\geq 150/\mu\text{L}$ 和/或
 - FeNO ≥ 20 ppb 和/或
 - 痰液嗜酸性球 $\geq 2\%$, 和/或
 - 氣喘是臨床過敏原驅使和/或
 - 需要維持口服類固醇
- (在可能的最低口服類固醇劑量治療下,反覆血液嗜酸性球和FeNO 檢測至少三次)

是

否

6a 考慮非生物製劑治療

- 考慮順從性測試
- 考慮增加ICS劑量3-6個月
- 考慮AERD, ABPA, 慢性鼻竇炎, 鼻息肉病, 異位性皮膚炎(臨床第2型發炎表現型可使用特定的添加治療)

添加第2型生物製劑
可取得治療/負擔的起?

是

否

如果添加第2型生物製劑不可取得/負擔不起

- 如果沒使用過,考慮使用更高劑量的ICS
- 考慮非生物學附加療法(例如LABA, tiotropium, LM / LTRA, macrolide*)
- 考慮添加低劑量OCS,但是實施減少副作用的策略
- 停止無效的附加療法

如果沒有第2型發炎反應的證據:

- 回顧基礎:鑑別診斷,吸入器使用技術,依從性,合併症,副作用
- 避免接觸(抽煙二手煙,過敏原,刺激物)
- 考慮進行(如果可進行檢查但還沒作)
 - 痰誘導
 - 高解析度胸部電腦斷層
 - 支氣管鏡檢查,用於替代/額外診斷
- 考慮添加治療
 - 試驗tiotropium或macrolide*(如果尚未嘗試過)
 - 考慮添加低劑量OCS,但要實施減少副作用的策略
 - 停止無效的添加療法
- 考慮支氣管熱成形導管手術(須註冊)

不是現在有資格獲得生物製劑

*藥品仿單標示外使用

調查合併症/鑑別診斷並視情況治療/轉診

- 考慮: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, 黴菌, 沉澱素; CXR 和/或胸腔HRCT; DLCO
- 皮膚點刺試驗或相關過敏原的特異性IgE
- 基於臨床懷疑可進行其他相關測試(例如抗中性粒細胞質抗體ANCA, 鼻竇CT, 腦排鈉利尿胜肽BNP, 心臟超音波檢查)

考慮需要社會/心理支持

參與多專科團隊照護(如果有)

邀請患者參與收案登記(如果有)或臨床試驗(如適用)

嚴重氣喘決策圖：診斷與處置
 全科醫師或專科醫師照護；嚴重氣喘門診(如果有)

評估和治療嚴重氣喘表型

持續給予最好的處置(包括吸入藥物使用技術，依從性，合併症)

6b 考慮添加第2型生物製劑標靶治療

- 考慮添加第2型生物製劑標靶治療用於病情惡化的病人或於高劑量ICS-LABA使用下，症狀控制不佳，病人有：
 - 有嗜酸性白血球或過敏性生物標誌物，或
 - 需要維持OCS
- 考慮當地的付款人資格標準和預測在可選擇治療後的反應
- 還要考慮成本，劑量頻率，給藥方式(SC或IV)，患者偏好

哪種生物製劑適合先開始？

Anti-IgE
 患者是否有資格接受抗IgE治療對於嚴重的過敏性氣喘？

- 對皮膚點刺試驗或特異性IgE敏感
- 劑量範圍內的總血清IgE和體重
- 過去一年間的惡化

患者是否有資格接受抗IgE治療對於嚴重的過敏性氣喘？

- 對皮膚點刺試驗或特異性IgE敏感
- 劑量範圍內的總血清IgE和體重
- 過去一年間的惡化

Anti-IL5/Anti-IL5R
 患者是否有資格獲得抗IL5/抗IL5R治療對於嚴重的嗜酸性白血球性氣喘？

- 過去一年間的惡化
- 血液嗜酸性白血球 $\geq 300/\mu\text{L}$

哪些因素可能預測氣喘對抗IL5/IL5R有好的反應？

- 高血液嗜酸性白血球+++
- 更多的惡化
- 在過去一年+++
- 成人發病的氣喘++
- 鼻息肉病++

Anti-IL4R
 患者是否有資格獲得抗IL4R治療對於嚴重的嗜酸性細胞/第2型氣喘？

- 過去一年間的惡化
- 血液嗜酸性白血球 $\geq 150/\mu\text{L}$ 或 $\text{FeNO} \geq 25\text{ppb}$
-還是因為需要持續OCS？

哪些因素可能預測氣喘對抗IL4R有好的反應？

- 高血液嗜酸性白血球+++
- 更高的FeNO +++
- 抗IL4R也可用於治療
- 中度/重度異位性皮膚炎
- 鼻息肉

選一中治療如果符合治療條件試驗至少治療4個月再評估治療反應

將試驗延至6-12個月

好的氣喘治療反應？

對第2型標靶治療反應很好

停止添加治療
 考慮切換到另一種第2型標靶治療，如果符合條件

對第2型標靶治療很少/沒有反應

檢查當地的特定生物製劑資格標準這些療法可能與列出的療法不同

沒有資格嗎？
 返回第6a節

嚴重氣喘決策圖：診斷與處置

全科醫師或專科醫師照護；嚴重氣喘門診(如果有)

嚴重氣喘治療過程之觀察監控

治療反應的持續優化



調查和處理困難治療氣喘的成人和青少年患者

1. 確認診斷(氣喘或鑑別診斷)

困難治療氣喘的定義是儘管使用了GINA 步驟 4-5 治療，但病情惡化，患者有持續的症狀和/或急性發作(例如：中或高劑量的吸入性類固醇加上長效型支氣管擴張劑或口服類固醇)，這並不意味著“困難的病人”。

考慮在任何階段轉診給專科醫生或重症氣喘診所，尤其在以下狀況時：

- 困難診斷氣喘
- 患者經常使用緊急醫療資源
- 患者需要頻繁口服類固醇
- 懷疑是職業性氣喘
- 食物過敏或過敏反應，因為這會增加死亡風險
- 症狀顯示感染或心臟病
- 症狀提示有支氣管擴張等併發症
- 存在多種合併症

是氣喘的症狀嗎？

進行仔細的病史和身體理學檢查，以確定是否症狀是典型的氣喘，或可能是由於另一種診斷或合併症。

- 呼吸困難：慢性阻塞性肺病 COPD，肥胖，心臟病，
- 咳嗽：誘導性喉阻塞（也稱為聲帶功能障礙 VCD），上呼吸道咳嗽綜合徵（也稱為鼻後滴漏），胃食道逆流病（GERD），支氣管擴張，血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)
- 喘鳴：肥胖，慢性阻塞性肺病 COPD，氣管支氣管軟化症，誘導性喉阻塞

如何確診氣喘？

在使用支氣管擴張劑之前和之後進行肺活量測定以評估基礎肺功能和尋求可變呼氣氣流受限的客觀證據。

如果初始可逆性測試是陰性的(FEV1 上升小於 12%或 200ml)，如果有症狀可以考慮再評估。檢查全流量 - 體積曲線以評估上呼吸道阻塞。如果肺活量測定法正常或無法操作，請向患者提供尖峰呼氣流量日記評估變異性。若患者能夠暫停支氣管擴張劑則可以考慮支氣管激發測試(短效型支氣管擴張劑 SABA>6hrs, 長效型支氣管擴張劑 LABA>2 days)。

在患有長期氣喘的患者，氣流受限可能持續存在，其原因可能為氣道壁重塑或限

制兒童期肺部發育。在首次診斷氣喘時記錄肺功能非常重要。如果病史顯示氣喘但肺活量測定無法確診，應該尋求專家建議。

2. 尋找導致症狀和惡化的因素

我們必須有系統地去考慮某些因素，這些因素會導致難以控制、惡化、較差的生活品質，而這些因素是可以被治療的。

最重要的可修改因素包括：

- **不正確的吸藥技巧**(在高達 80% 的患者中可見到)，讓病人告訴你他們如何使用他們的吸入器，與清單或視頻進行比較。
- **不甚好的順從性**(高達 75% 的氣喘患者)：溫和地詢問使用的頻率(很多病人並沒有依照指示去使用吸入藥，過去 4 周中你一周使用多少天-根本沒有、一周兩次、三次或更多？或是詢問病人何時比較容易記住使用吸入藥，早上或是晚上？
詢問藥物使用上的困難，例如花費、使用的必要性或是副作用…。如果可以的話，檢查吸入藥的日期和給藥的資訊。
- **合併症**：回顧合併症的病史和檢查，這些合併症可能導致有呼吸道症狀、惡化或是較差的生活品質。這些合併症包括焦慮和憂鬱，肥胖，慢性鼻竇炎，誘導性喉阻塞，胃食道逆流，慢性肺阻塞疾病，阻塞性睡眠呼吸暫停，支氣管擴張，心臟病，脊柱後凸由於骨質疏鬆症。根據臨床懷疑進行診察。
- **可改進的風險因素和誘發因素**：確認那些會誘發惡化的危險因子，例如：吸煙，環境煙草暴露、其他在家或工作環境的過敏原暴露、戶外或室內的汙染物、黴菌和有毒化物質，以及某些藥物像是乙型交感神經阻斷劑 β -blocker，非類固醇抗發炎藥 NSAID。對於過敏原，使用皮膚點刺試驗或特異性 IgE 檢查致敏性。
- **規律或過度使用短效型支氣管擴張劑 SABAs** 會導致乙型接受體減少和不反應，進而導致反覆過度使用。過度使用也可能是習慣性的。每年使用多於 3 罐短效型支氣管擴張劑 SABAs(平均 1.5 噴/天，或更多)會增加進出急診和住院的風險。每年使用多於 12 罐 SABAs(1 罐/年)則會增加死亡的風險。霧化短效型支氣管擴張劑 SABA 的風險則更高。
- **焦慮，憂鬱和社會經濟問題**：這些在嚴重氣喘病人很常見，都會造成症狀發作、影響生活品質、不好的用藥順從性。
- **藥物副作用**：全身的副作用影響，特別是頻繁或持續的口服類固醇，或長期高劑量吸入型類固醇可能導致生活品質下降，並增加藥物順從性差的可能性。吸入技巧較差時，高劑量或強效 ICS 可能會出現發聲障礙或鵝口瘡的局部副作用。另外，我們必須考慮藥物相互作用，包括使用 P450 抑制劑如抗黴菌藥 Itraconazole 等會造成腎上腺抑制的風險。

3. 評估及改善治療計畫

- 提供氣喘自我管理教育，並確認患者俱有（並知道如何使用）個人化書面或電子氣喘行動計畫。如果可能，請諮詢氣喘衛教師。
- **優化吸入型控制藥物：**確認吸入器適合患者；通過實際演示和回試教檢查和糾正吸入器技術，每次來診時再次檢查吸入器技術。解決有意和無意的順從性障礙。對於有急性發作史的患者，如果可行，改用 ICS-formoterol 維持和緩解方案，以降低惡化的風險。
- **治療確定的合併症和可修改的風險因素：**然而，沒有證據支持無症狀 GERD 的需要常規治療。避免使氣喘惡化的藥物（包括含有乙型交感神經阻斷劑包括眼藥水；阿司匹林加重的呼吸系統疾病患者服用阿司匹林或其他 NSAIDs）。如果相關，請轉介心理健康問題的諮商。
- **考慮非藥物添加療法：**例如，對於敏感和暴露的患者，如果可行，給予戒菸，體育鍛煉，健康飲食，減肥，粘液清除策略，流感疫苗接種，呼吸運動，以及過敏原避免。
- 如果尚未嘗試過，考慮加入中/高劑量 ICS 以外的非生物藥物，例如 LABA，噻托溴銨 tiotropium，白三烯調節劑。
- 如果目前沒有使用，請考慮使用高劑量 ICS。

4. 3-6 個月後，重新評估治療的效果

- 安排訪查以評估對上述措施的治療效果。訪查的時間取決於臨床緊急程度以及治療的變化。
- **在評估對治療的反應時，需具體審查：**
 - 症狀控制：症狀頻率，緩解使用，活動受限，或因氣喘引起的夜間醒來。
 - 自上次回診以來的惡化，以及病人如何處理這些惡化的症狀。
 - 藥物副作用。
 - 吸入型藥物的使用技巧及藥物順從性。
 - 肺功能。
 - 病人滿意度及其擔憂
- **儘管做了個人化的治療，氣喘仍然不受控制嗎？**
 - 是：若氣喘仍然不受控制，即可診斷嚴重型氣喘。建議轉診至過敏氣喘專科醫師。
 - 否：若氣喘已受到良好控制，考慮將接治療。從減少或停止使用口服類固醇開始，進而拿掉添加治療(add-on therapy)，最後減少吸入型類固醇之劑量(但切勿停止使用吸入型類固醇)。

- 開始降階治療後，氣喘是否又開始變得難以控制？
 - 是：如果氣喘症狀變得不受控制，或者當高劑量治療被降低時發生惡化，則可證實嚴重氣喘的診斷。回復到患者之前的劑量以恢復良好的氣喘控制，如果可能的話，請諮詢專科醫生或重症氣喘診所。
 - 否：如果儘管降階治療，症狀仍然得到很好的控制而沒有惡化，患者就沒有嚴重的氣喘。繼續個人化治療。

5. 評估嚴重氣喘表現型和其他致病因子

- 進一步的評估和管理應由專科醫生進行，最好是在多專科的嚴重氣喘院所。該團隊可能包括一名經過認證的氣喘衛教師和來自語言病理學，耳鼻喉科，社會工作和心理健康等領域的健康專業人士。
- 評估應包括：
 - 評估患者的發炎表現型：第 2 型發炎反應或非第 2 型發炎反應？
 - 更詳細的合併症和鑑別診斷評估。
 - 是否需要社工/心理支持？
 - 依請病人加入收案或參與臨床試驗。
- 什麼是第二型發炎反應？
 - 在約 50% 的嚴重型氣喘患者中發現第 2 型發炎反應。其特徵在於細胞因子，例如介白質 (Interleukin, IL) IL-4, IL-5 和 IL-13，其通常由適應性免疫系統在識別過敏原時產生。它還可以被病毒，細菌和刺激物活化，通過上皮細胞產生 IL-33, IL-25 和胸腺基質淋巴細胞生成素 (TSLP) 來刺激先天免疫系統。
 - 第 2 型發炎反應通常以嗜酸性白血球，或增加的呼氣一氧化氮 FeNO 為特徵，並且可伴有遺傳性過敏症。而非第 2 型發炎反應通常以嗜中性白血球為特徵。在許多氣喘患者中，當定期和正確地服用 ICS 時，第 2 型發炎反應會迅速改善；這被歸類為輕度或中度氣喘。在嚴重型氣喘中，第 2 型發炎反應可能對高劑量 ICS 相對難以治療。它可能對 OCS 有反應，但其嚴重的副作用意味著應該尋求替代治療。
- 患者可能患有困難治療或潛在的第 2 型發炎反應嗎？
 - 如果在患者服用高劑量 ICS 或每日 OCS 時，合併以下任何一種情況，即應考慮困難治療第 2 型發炎反應的可能性：
 - ◆ 血液嗜酸性白血球 $\geq 150/\mu\text{L}$
 - ◆ FeNO $\geq 20\text{ppb}$
 - ◆ 痰液嗜酸性白血球 $\geq 2\%$
 - ◆ 氣喘是由過敏原誘發

- 需要持續使用口服類固醇的患者也可能具有潛在的第 2 型發炎反應。然而，第 2 型發炎反應的生物標誌物（血液嗜酸性白血球，痰嗜酸性白血球和 FeNO）通常被口服類固醇抑制。因此，如果可能，應在開始口服類固醇治療（短程或維持治療）之前或在盡可能低的口服類固醇劑量下進行這些測試。
- 以上診斷準則被建議使用於初步評估；血液嗜酸性白血球和 FeNO 的值是基於某些生物製劑反應相關的最低值。它們不是治療第 2 型生物製劑治療資格的準則。在假設氣喘是非第 2 型發炎反應之前，考慮重複血液嗜酸性白血球和 FeNO 最多 3 次（例如，當氣喘惡化時，或給予口服類固醇之前）。
- **為什麼要在高劑量吸入型類固醇使用的病患上，評估發炎反應表現型？**
 - 大多數關於第 2 型生物製劑治療的隨機臨床試驗 RCT 證據都在此類患者中。
 - 目前，生物療法常因高成本而排除了他們在患者的廣泛臨床應用，他們症狀以及第 2 型生物標誌物，常被發現對正確服用 ICS 的病患有反應。
 - 可被調整的吸入型類固醇治療問題，例如不良的藥物順從性和不正確的吸入技術，是第 2 型發炎反應難以控制的常見原因。
- **在專科級別還可以考慮哪些其他測試或檢查？**
 - 這些額外的檢查可能適用於識別不太常見的合併症和導致症狀惡化的鑑別診斷。可能包括：
 - ◆ 血液檢查：CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, 黴菌檢查(包括 Aspergillus)
 - ◆ 過敏原測試：皮膚試驗或特殊過敏原 IgE 試驗。
 - ◆ 其他肺部相關檢查：DLCO, 胸部 X 光, 或高解析度胸部電腦斷層檢查。
 - ◆ 其他測試：抗嗜中性白血球細胞質抗體 ANCA, 鼻竇 CT, 腦排鈉利尿胜肽 BNP, 心臟超音波檢查。
 - ◆ 若考慮進行第二型生物製劑治療，則亦須考慮寄生蟲檢查。因為寄生蟲感染可能導致血液嗜酸性白血球增加，且在沒適當治療寄生蟲感染的病人身上給予第二型發炎反應治療，是完全錯誤的方向。
- **考慮是否需要社工師/心理師支持治療**
 - 在可能的情況下，向患者提供支持服務，以幫助他們應對氣喘及其治療的情緒，社會和經濟負擔，包括在嚴重惡化期間和之後。考慮心理或精神病轉診的需要，包括患有焦慮和/或抑鬱症的患者。
- **若可行，參與跨團隊團隊照護方式**

- 跨團隊評估及治療，對於嚴重型氣喘病人，更能找出疾病的惡化原因，及增進治療效果。
- 邀請病患收案（若願意）或加入臨床試驗（若適當）
 - 系統性的資料收集有助於了解疾病機轉以及困難治療氣喘的負擔。計畫性的臨床試驗是必要的，包括研究比較目前已有的兩個或以上治療方法。

6a 若沒有證據證實為第 2 型發炎反應

若有病人無證據顯示為第 2 型發炎反應

- 檢視所有導致症狀發生或復發的任何因素、鑑別診斷、吸入藥使用技巧、服藥順從度、共病因子、藥物副作用。
- 建議避免接觸相關致敏源（香菸、空氣污染、任何過敏原且證據顯示移除有助於改善症狀、刺激物、感染），詢問居家暴露因子而非工作場所
- 考慮任何額外能幫助診斷的檢驗（如果可進行檢查但還沒作）
痰液檢驗確定發炎反應類型、高解析度胸部電腦斷層、安排支氣管鏡用以排除一些不常見的共病因子或其他診斷如氣管支氣管軟化症、聲門下狹窄，功能性喉鏡來排除誘導性喉阻塞（也稱為聲帶功能障礙 VCD）
- 考慮非生物製劑的添加治療
若在還未接受添加治療的狀況下可以考慮，添加治療包括 Tiotropium、Leukotriene modifier、低劑量 Macrolide 抗生素（藥物仿單標示外使用應考慮潛在抗藥性）、考慮給予低劑量類固醇但必須以隔日給予方式來降低藥物副作用；停止無療效的添加治療
- 考慮支氣管熱成形導管手術 Bronchial thermoplasty
目前針對療效及長時間的安全性尚未有定論
- 目前仍未有生物製劑療法可以針對非第二型發炎反應的氣喘

6b 當為第二型發炎反應的氣喘下非生物製劑的治療選項

對於那些有著上升的第二型發炎反應標記但已經接受高劑量的吸入型類固醇，因為生物製劑治療的價格因素可以考慮先給予非生物製劑的治療選項。

- 評估病患接受治療的順從度
此部份可從監測所開藥物劑量、使用藥物紀錄、血中類固醇含量或電子式吸入劑監測器來評估，在一份研究指出在經過五天的直接觀察治療下若發現 FeNO 數值被壓抑下來表示過去有著不盡理想的治療順從度
- 對於一些臨床上為第二型表現型可以考慮給予特定的輔助療法。舉例來說像是阿斯匹靈引起的呼吸道疾病惡化（AERD）可以考慮給予白三烯調節劑以及

可能的話給予阿斯匹靈減敏療法。對於過敏性支氣管肺麩黴病（ABPA）考慮給予輔助治療口服類固醇加上抗黴菌用藥

- 慢性鼻炎竇炎合併有（有或無）鼻息肉考慮加強劑量吸入性類固醇，外科手術介入必須考慮
- 異位性皮膚炎局部類固醇藥膏或非類固醇治療可以考慮
- 每三到六個月增加吸入性類固醇劑量，然後定期評估。

6b 考慮添加療法用生物製劑治療在第二型發炎反應氣喘病人

若評估後可用且病人可負擔下考慮使用，在一些病人已經使用高劑量吸入性類固醇以及長效乙二型交感神經刺激劑後病況仍控制不佳，可以考慮使用特定標的生物製劑添加治療；或者在一些有過敏性及嗜酸性標記病人或需要維持口服類固醇的病人身上都可以考慮使用添加生物製劑療法。若有相對應的寄生蟲感染因素考量下可以考慮在開始生物製劑輔助治療開始前檢驗並先行治療。

- 考慮開始以抗 IgE/抗 IL-5/IL-5R/抗 IL-4R 添加生物製劑的治療時機
- 在選擇各種生物製劑添加療法前必須考量下列幾項因素
 - 病人是否符合當地付費者的標準/給付標準
 - 對於氣喘治療反應的預測因子
 - 價格
 - 劑量頻次
 - 藥物給予路徑（靜脈內注射、皮下注射，以及其他病患可以自身完成給藥的任何方式）
 - 病患喜好
- 當地付費者的標準/給付標準是非常重要的。
- 對於任何生物製劑輔助療法，必須確保來源製造商、藥物儲存方式、製造過程、製造後藥品監測皆符合現行規定。必須給予病患任何接受治療後所發生的不良反應或過敏反應所需的建議。

抗 E 型免疫球蛋白輔助治療於嚴重氣喘病患

- 目前核准上市：Omalizumab 目前針對大於六歲病患使用，每兩到四週皮下注射給予，劑量根據體重以及血漿 IgE 濃度而定，病患在家自主給藥方式可行。
- 作用機轉：藥物與游離的 IgE 中的 Fc 部分結合，避免 IgE 去跟 Fc epsilon 受器結合，降低游離型的 IgE 以及降低受器的表現。
- 用藥給付標準：（取決於不同的狀況通常包括下列幾項）
 - 對於吸入性過敏原在皮膚刺針測試中有致敏反應且
 - 血漿總 IgE 量以及體重在容許範圍內

- 在前一年度氣喘惡化次數在特定次數以上
- 使用好處：在隨機臨床試驗中發現使用 Omalizumab 可以降低 34% 的氣喘惡化發生率，但對於改善症狀以及生活品質並沒有顯著差異。在一份對於過去一年有氣喘惡化次數大於一次的嚴重過敏性氣喘病人的開放式試驗中，使用 Omalizumab 大約可以降低約 50~65% 的氣喘惡化機率，有顯著差異可以改善生活品質，可以降低約 40~50% 口服類固醇劑量。
- 對於藥物治療氣喘有良好反應的可能預測因子
 - IgE 的基礎值並不能當作預測良好反應的工具
 - 在隨機臨床試驗中相較於照組，若血液嗜酸性白血球大於每微升 260 顆或吐出一氧化氮濃度大於 20ppb 則會大幅降低氣喘惡化機率，但在一個大型的觀察性研究中發現不管病人有低下或較高的血液嗜酸性白血球，病人皆會呈現較低的氣喘惡化機率
 - 兒童時期開始的氣喘
 - 臨床上發現症狀為過敏原驅使的狀況
- 藥物不良反應：注射處過度反應以及過敏性休克（大約在千分之二的機率發生）。
- 建議初始試驗階段：至少四個月

抗 IL-5 或抗 IL5 接受器抗體添加治療於嚴重嗜酸性白血球血症之氣喘病患

- 目前核准上市：Mepolizumab (抗 IL5) 用於大於 12 歲，每四週皮下注射 100 毫克；Benralizumab (抗 IL5 alpha 受器) 用於大於 12 歲，前三次每四週 30 毫克皮下注射之後改為每八週；大於 18 歲，可用 Reslizumab (抗 IL5)，每四週靜脈內注射每公斤 3 毫克。
- 作用機轉：Mepolizumab 及 Benralizumab 皆為和循環的 IL-5 做結合；Benralizumab 則是和 IL-5 接受器上的 alpha 次單元結合，導致嗜酸性白血球細胞凋亡。
- 用藥給付標準（取決於不同的藥品及藥商通常包括下列幾項）
 - 在前一年度氣喘惡化次數在特定次數以上
 - 血液嗜酸性細胞超過特定數值（例如：大於每微升 300 顆），在一些臨床研究個案對於血液中嗜酸性白血球數值在病人有接受口服類固醇的狀況下有不同的數值
- 研究結果：在過去一年當中各種臨床隨機試驗對於嚴重氣喘惡化接受添加治療後有著不同的預後以及對於何時該接受治療的血液嗜酸性白血球數值也有不同的看法；抗 IL-5 以及 IL-5 接受器治療下可以降低接近 55% 嚴重惡化機率，以及相較於對照組可以改善生活品質跟肺功能。幾乎所有都可以降低血液嗜酸性白血球數值尤其是用 Benralizumab。在已經有口服給予類固醇

的病患接受 Mepolizumab 或 Benralizumab 比起安慰劑組需要接受的口服類固醇平均劑量可以降低約 50%。Mepolizumab 可以改善鼻息肉。

- 對於藥物治療氣喘有良好反應的可能預測因子
 - 較高的血液嗜酸性白血球數值（有強烈的預測性）
 - 過去一年有較多氣喘嚴重惡化次數（有強烈的預測性）
 - 成人階段開始的氣喘
 - 有鼻息肉狀況
 - 目前有使用在基礎值上的類固醇維持劑量
- 藥物不良反應：注射處過度反應，過敏性休克（相當罕見）。藥物不良反應產生機率在試驗組以及安慰劑組對比起來大致上差不多。
- 建議初始試驗階段：至少四個月。

嚴重嗜酸性白血球/第 2 型氣喘，或需要持續使用 OCS 的患者的添加治療： Anti-IL4R

目前的證據：

年齡≥12 歲：Dupilumab (Anti-IL4R α)

嚴重嗜酸性白血球/第 2 型氣喘：每 2 週皮下注射 200mg 或 300mg

OCS 依賴性嚴重氣喘，或伴有中度/重度異位性皮膚炎：每 2 週皮下注射 300mg，可以自我給予。

機轉：

結合 IL-4 接受體 α ，阻斷 IL-4 和 IL-4 IL-13 信號傳導。

合格標準（因研究設計而異，但通常包括以下幾點）

- 過去一年內超過一定次數以上的急性發作
- 第二型的生物指標超過特定水平（例如：血液嗜酸性白血球 $\geq 300/\mu\text{L}$ ，或 FeNO ≥ 25 ppb）
- 需要持續使用 OCS 的患者

Dupilumab 也適用於治療中重度異位性皮膚炎，並可能改善鼻息肉。

結果：

在未受控制的嚴重氣喘患者（ACQ-5 ≥ 1.5 ）的隨機對照試驗中，針對去年至少有一次惡化的病人族群：Anti IL4R 可減少約 50% 急性發作，並顯著改善生活品質，症狀控制和肺功能。在 OCS 依賴性嚴重氣喘患者中，沒有最低血液嗜酸性白血球數量或 FeNO 的條件下，Anti IL4R 和安慰劑相比，可減少中等劑量 OCS 的 50% 劑量。

良好氣喘治療反應的潛在預測因素：

- 高血液嗜酸性白血球（強烈預測）
- 較高的 FeNO

不良反應：注射部位反應；短暫血液嗜酸性白血球增多症

建議初步試驗：至少 4 個月

回顧第 2 型標靶治療的添加治療初步試驗反應

- 目前，沒有明確的良好反應的合格標準，但請考慮惡化、症狀控制、肺功能、副作用、治療強度（包括 OCS 劑量）和患者滿意度。
- 如果反應不明確，請考慮將試驗期延長至 6-12 個月。
- 如果沒有反應，停止生物治療，並考慮更換另一種不同的第 2 型標靶治療，如果患者符合合格標準，再次評估初步試驗反應。

7 回顧對治療的反應和影響

治療 3-4 個月後，回顧添加生物治療的反應，並且每 3-6 個月持續照護，包括：

- 氣喘：症狀控制，例如氣喘控制試驗、氣喘控制問卷調查、急性發作的頻率和嚴重程度（是否需要 OCS）、肺功能。
- 第二型合併症，例如鼻息肉，異位型皮膚炎。
- 藥物治療：治療強度（包括 OCS 劑量、副作用、承受能力）
- 患者滿意度

如果患者對第 2 型標靶治療有良好反應：

每 3-6 個月重新評估每種氣喘藥物是否需要繼續使用，但不要完全停止吸入治療。

基於添加治療的減少或停止的順序，可觀察到治療起始有哪些益處、患者的風險因素、藥物副作用、費用，和患者滿意度。

對於口服治療，首先考慮逐漸減少或停止 OCS，因為它們有顯著的副作用。可利用症狀控制監測網和 FeNO 來逐漸減少 OCS 的使用。監測腎上腺抑制的病人風險，針對需要長期使用長達六個月皮質類固醇的病人（受傷、疾病、手術等），提供患者和家庭醫師相關的建議。繼續評估骨質疏鬆症，並回顧是否需要預防策略，包括 bisphosphonates。

對於吸入治療，考慮在 3-6 個月後減少 ICS 劑量，但是不要完全停止吸入治療。目前的共識建議是繼續至少中等劑量的 ICS。應提醒患者吸入治療的重要性。

對於生物製劑治療，目前的共識建議是，如果患者反應良好，不應該停止生物製劑，直到治療至少 12 個月後，僅使用中劑量 ICS 治療就有良好的控制，並且（對於過敏性氣喘）沒有暴露於之前確認的過敏原。

目前停止生物治療的研究有限，在這些研究中，停止生物製劑後，許多（但不是所有）患者會發生反覆的症狀惡化。

如果患者對第 2 型標靶治療反應不良：

回顧導致症狀、惡化和生活品質不良的根本原因：診斷、吸入藥物使用技巧、藥物順從性、可避免的風險因素和誘發因素，包括吸煙和其他環境暴露（在家或工作地點）、合併症包括肥胖、藥物副作用或藥物交互作用、社會經濟和心理健康問題。

考慮進一步的檢查（如果尚未完成）：HRCT、誘導痰確認發炎表型、轉介，包括替代情形的診斷。

重新評估治療方案（如果尚未完成），例如低劑量的 macrolide（適應症外使用；考慮抗生素抗藥性）；考慮持續使用低劑量 OCS，但每兩天使用一次，並且添加雙磷酸鹽以盡量減少副作用，並提醒患者在疾病或手術期間需要額外的皮質類固醇治療。考慮支氣管熱成形術。

停止無效的附加治療，但不要完全停止 ICS。

8 繼續協助改善患者照護

對於嚴重氣喘患者的持續照護需要患者、家庭醫生、專科醫生和其他醫護人員之間合作，才能改善臨床結果和患者滿意度。

患者每 3-6 個月評估一次，包括：

- 臨床氣喘評估（症狀控制、急性發作、肺功能）
- 合併症
- 患者急性發作的風險因素
- 治療（吸入藥物使用技巧、藥物順從性、評估是否需要附加治療、評估 OCS 的副作用、改善合併症和非藥物策略）
- 患者的社交和情感需求

評估的最佳頻率和位置（家庭醫生或專科醫生）將取決於患者的氣喘控制、風險因素和合併症，以及他們自我管理的信心，也取決於患者的要求和專科醫生的可近性。

與病人定期溝通下列事項：

返診時的病況

病人的顧慮

氣喘惡化或有危險因子時的處置計畫

藥物治療的改變（氣喘或非氣喘）或潛在副作用

快速再審視的病人的適應症和聯繫方式

氣喘用藥分類

藥物	藥物的作用和使用	副作用
控制藥物		
吸入型類固醇(ICS): 包括 beclometasone, budesonide, ciclesonide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, mometasone, triamcinolone	對持續性氣喘最有效的抗發炎藥。吸入性類固醇可以緩解病情，改善肺功能和生活品質，以及減少氣喘急性惡化發生和相關住院和死亡的風險。吸入性類固醇依照效價和生體利用率的差異而有所不同，但最有效益的仍是使用低劑量吸入性類固醇。(GINA 報告有不同吸入性類固醇的低，中，高劑量)	大部分使用吸入性類固醇的病患都不會有嚴重的不良反應。局部的副作用：包含口咽念珠菌感染和發音障礙(也很罕見)。定量噴霧吸入劑加上吸藥輔助器的使用，以及使用後漱口都可以減低局部的副作用；然而，高劑量吸入性類固醇會增加全身副作用的風險。例如：骨質疏鬆，白內障和青光眼。
結合吸入型類固醇和長效乙二型交感神經興奮劑：包括 beclometasone/formoterol, budesonide/formoterol, fluticasone	當單獨使用低劑量的吸入性類固醇單獨使用沒有辦法達到氣喘的理想控制時，結合長效乙二型交感神經興奮劑與吸入性類固醇的使用，比起吸入性類固醇的加倍劑量的治療來說，更可以改善症狀和肺	長效乙二型交感神經興奮劑的成分可能會造成心搏過速，頭痛或絞痛等不適，最新的建議是指出：對於治療氣喘、長效乙二型交感神經興奮劑和

furoate/vilanterol, fluticasone propionate propionate/salmeterol and mometasone/formoterol	功能，以及減少更多病患的急性氣喘惡化；目前有兩種方案是可行的：第一種是吸入型類固醇/長效乙二型交感神經興奮劑和短效乙二型交感神經興奮劑當作緩解治療，第二種選擇則是低劑量的結合 beclometasone 或是 budesonide 和 formoterol 來做維持和緩解治療。	吸入型類固醇的合併使用是非常安全的，單獨使用長效乙二型交感神經興奮劑可能和一些不良結果的風險增加有關。
白三烯調節劑：包括 montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton	白三烯調節劑作用的目標是在一部分的氣喘發炎途徑，被視為一種控制藥物的選擇，特別是在孩童。單獨使用白三烯調節劑的話，比低劑量吸入型類固醇效果差，若白三烯調節劑合併吸入性類固醇一起使用也比吸入型類固醇/長效乙二型交感神經興奮劑效果差。	副作用少，使用 zileuton 和 zafirlukast 會造成肝功能上升
Chromones(定量噴霧吸入器或乾粉吸入器)包括 sodium cromoglycate 和 nedocromil sodium	對於長期氣喘治療所扮演的角色有限，抗發炎效果弱，比低劑量吸入型類固醇效果差，需要精確的吸入器維持 (inhaler maintenance)	副作用包括吸入時咳嗽和喉嚨不適少見
升階的控制藥物		
長效型抗膽鹼藥物： Tiotropium, 霧狀吸入劑，≥6 歲	是氣喘控制中，第4階或第5階選用的升階藥物選項之一，用於有氣喘發作病史的病人，即使病人已經有使用吸入性類固醇並且有或無合併使用長效型吸入型支氣管擴張劑	副作用少，包含口乾症
Anti-IgE(抗過敏免疫球蛋白 E 抗體)(omalizumab)	對於經過 step4 治療 (ICS/LABA)仍無法控制的嚴重持續性過敏性氣喘的病患的治療選擇。自行施打是允許的。	注射處的局部反應是很輕微且常見的，少見過敏性休克。
Anti-IL5(抗白細胞介素	嗜酸性白血球的嚴重氣喘，且	副作用是頭痛，打針

<p>5)/anti-IL5R(抗白細胞介素 5 接收器): (1)anti-IL5 mepolizumab , (2)reslizumab (anti-IL5 接收器)benralizumab</p>	<p>使用 ICS/LABA 仍舊控制不良</p>	<p>處有反應</p>
<p>Anti-IL4R (抗白細胞介素 4 接受器): dupilumab</p>	<p>治療嚴重嗜酸性白血球/第二型氣喘,即便病人已經有用高劑量吸入型類固醇/長效支氣管擴張劑,或需要口服類固醇。也證實可用在中度到嚴重的異位性皮膚炎。自行施打是允許的。</p>	<p>施針處有反應很常見,但反應很小。4%到 13%的病人會發生嗜伊紅性血球增加。</p>
<p>系統性類固醇(包括錠劑,懸浮液或肌肉或靜脈注射)包括 prednisolone, methylprednisolone, hydrocortisone</p>	<p>短期治療(通常成人是 5-7 天)對於治療嚴重急性氣喘發作是很重要的,主要效果大概在治療後 4-6 小時就可以顯現出來。口服類固醇治療是比較被建議的,而且對於預防復發方面,和肌肉或靜脈注射一樣有效。如果治療已經持續超過 2 周,藥物需要減量,長期口服類固醇治療可能對於一些嚴重氣喘的病患是需要的。</p>	<p>短期使用副作用包括睡眠紊亂,胃食道逆流,食慾增加,高血糖、情緒改變。長期使用因為顯著的全身副作用,所以使用上比較受限制,副作用包括:白內障、青光眼、高血壓,糖尿病,骨質疏鬆、腎上腺功能抑制,病患應該要評估骨質疏鬆的風險而採取適當治療。</p>
<p>緩解藥物</p>		
<p>短效吸入乙二型交感神經興奮劑(定量噴霧吸入器或乾粉吸入器和罕見的吸入或注射的溶液)包括 salbutamol, terbutaline</p>	<p>吸入型乙二型交感神經興奮劑是作為急性惡化的氣喘症狀和支氣管收縮快速緩解的藥物選擇,也可以作為運動導致的支氣管收縮的治療前治療,短效乙二型交感神經興奮劑應該只有在需要時,以最低的劑量來做使用。</p>	<p>震顫和心搏過速是初次使用短效乙二型交感神經興奮劑常見的副作用,但對於副作用的耐受度很快就會產生,過度使用或對藥物反應不良代表氣喘控制不佳。</p>
<p>低劑量吸入型類固醇/支氣管擴張劑</p>	<p>這是緩解藥物用以維持療效或緩解治療。比起偶而使用短效支</p>	<p>同上</p>

(beclometasone-formoterol 或 budesonide-formoterol)	氣管擴張劑，它會減少氣喘發作的風險，而且有相似的症狀控制效果。	
短效抗膽鹼藥物(定量噴霧吸入器或乾粉吸入器)包括 ipratropium bromide, oxitropium bromide	長期使用：比起短效乙二型交感神經興奮劑來說，ipratropium 是效果比較差的緩解藥物；對於急性氣喘的短效使用：吸入性 ipratropium 加上短效乙二型交感神經興奮劑可以減低住院的風險。	副作用：口乾和嘴巴苦。