



Asthma Guideline

成人氣喘臨床照護指引
2021 TAIWAN

[簡易修訂版]

理事長序

全世界目前約有 3 億人受氣喘影響，並推估到 2025 年，全球受影響人數將攀升至約 4 億人口。在台灣每 10 人就有 1 人有氣喘問題，氣喘儼然已經成為現代人的常見疾病，在藥物使用上，許多病患會過度依賴短效急救吸入劑，來緩解氣喘症狀，但依據全球氣喘倡議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) 調查報告顯示，單獨使用短效急救吸入劑可能增加急性惡化的風險並降低肺功能，而在新型冠狀病毒流行期間，氣喘病患更需要保持良好的症狀控制。

2021 年台灣胸腔暨重症加護醫學會邀請 21 位專家組成編輯小組，針對 2020 年出版的成人氣喘臨床照護指引補充版進行增訂，除根據 2021 GINA 指引進行更新外，並修正內文中艱深難懂的文句，出版「2021 成人氣喘臨床照護指引 – 修訂版」，期望能讓臨床醫師、第一線醫護人員和基層醫療團隊更容易閱讀，持續提升全台氣喘患者治療環境，強力推動衛教觀念。

台灣胸腔暨重症加護醫學會

王鶴健 理事長

王鶴健



編輯委員名單

發行人：

王鶴健 理事長

指引製作團隊：

- 總執行編輯：鄭世隆
- 執行編輯：張博瑞、陳家弘、黃偉彰、詹明澄、蔡明儒、蕭逸函（依姓氏筆畫排序）

指引製作顧問團隊：

- 呼吸道委員會：李政宏、林明憲、林聖皓、林慶雄、林鴻銓、邱國欽、柯信國、郭耀文、陳資濤、楊聰明、劉世豐、薛尊仁、簡榮彥、藍胄進（依姓氏筆畫排序）

目錄

第一章	新型冠狀病毒 (COVID-19) 流行期間氣喘管理建議	04
第二章	氣喘的診斷與評估	06
第三章	穩定期氣喘的治療與處理	14
第四章	氣喘惡化及急性惡化的處理	38
第五章	嚴重氣喘的防治與處理	42
第六章	肺阻塞及氣喘與肺阻塞重疊的診斷與治療	60



第一章

新型冠狀病毒 (COVID-19) 流行期間氣喘管理建議

本章重點

- 氣喘病人在疫情期間仍應規則用藥及追蹤治療，保持良好的氣喘控制。
- 執行肺功能檢查，應考慮必要性並遵循感染控制原則，避免病毒傳播。
- 氣喘病人經醫師評估後應接種新冠肺炎疫苗，以避免病毒感染並降低感染後嚴重度。

◆ 總論

- 氣喘病人感染新型冠狀病毒的風險不會增加，而且在控制良好的輕至中度氣喘病人，不會增加嚴重新型冠狀病毒的感染風險。
- 整體而言，控制良好的氣喘病人感染新型冠狀病毒後導致死亡的風險不會增加。然而，需要使用口服類固醇 (oral corticosteroid, OCS) 治療的氣喘病人或是因為嚴重型氣喘而導致住院的病人，感染新型冠狀病毒導致死亡的風險會隨之增加。因此要持續保持良好的症狀控制，降低嚴重惡化的風險，並儘量減少對 OCS 的需求。
- 在新型冠狀病毒流行的這段時間，氣喘急性發作和流感相關疾病均有減少。可能是由於洗手、戴口罩和保持社交距離，減少了其他呼吸道感染的發生率。

◆ 藥物

- 氣喘病人應繼續服用氣喘藥物，尤其是吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS)。
對於嚴重氣喘病人，如果已經在使用生物製劑或是 OCS，也應繼續使用。
- 在一項針對 50 歲以上新型冠狀病毒感染住院病人的研究中發現，與沒有潛在呼吸系統疾病的病人相比，氣喘病人若是規律使用 ICS 其死亡率更低。
- 病人應有書面的氣喘行動計劃，當氣喘惡化時應增加控制和緩解藥物，在嚴重氣喘發作時應服用短期 OCS。
- 為降低傳播病毒的風險，應避免使用霧化器。可以使用壓力型定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler, pMDI) 和吸藥輔助器 (aerochamber) 來替代。

◆ 感染控制

- 避免對確診或疑似新型冠狀病毒的病人進行肺功能測定。
- 如果因為臨床緊急需求，必須進行肺功能檢測時，應遵循感染控制原則，並落實飛沫和呼吸道病毒顆粒傳播的預防措施。
- 如果肺功能追蹤是必要的，可以考慮使用居家尖峰流速器。
- 若需要執行會產生氣霧 (aerosol-generating procedures) 的治療，請遵循感染控制建議。會產生氣霧的醫療行為包括氧氣療法 (包括：鼻導管)、潮濕瓶 (humidifier)、引痰、甦醒球通氣 (resuscitator bagging)、非侵襲性呼吸器治療和氣管內管插管。
- 當所在國家或地區的有病毒相關新訊息時，須遵循當地衛生策略和個人防護設備使用的建議。

◆ 疫苗

- 有過敏病史的病人施打新型冠狀病毒疫苗會出現過敏的機率不常見。
- 輝瑞 (Pfizer-BioNTech) 和莫德納 (Moderna) 新型冠狀病毒疫苗建議需在衛生照護單位施打，若有過敏的狀況可以立即處理。
- 若是曾經對於聚乙二醇 (polyethylene glycol) 或是其餘疫苗成分出現嚴重過敏反應的病史，不建議施打。
- 病人若有發燒或是其他的感染，應延後到身體狀況穩定後才施打。
- 若經由以上的風險利益評估，全球氣喘創議組織指引 (Global Initiative for Asthma Guideline, GINA guideline) 目前建議所有氣喘的病人都應施打新型冠狀病毒疫苗。
- 不要同一天施打生物製劑與新型冠狀病毒疫苗，因為若產生副作用時，才能夠區分出是何者所引發的。
- 雖然已完成兩劑疫苗接種，若是到人潮擁擠處仍應配戴口罩。
- 氣喘病人仍舊需每年施打流感疫苗，與新型冠狀病毒疫苗的施打時間需間隔 14 天。



第二章

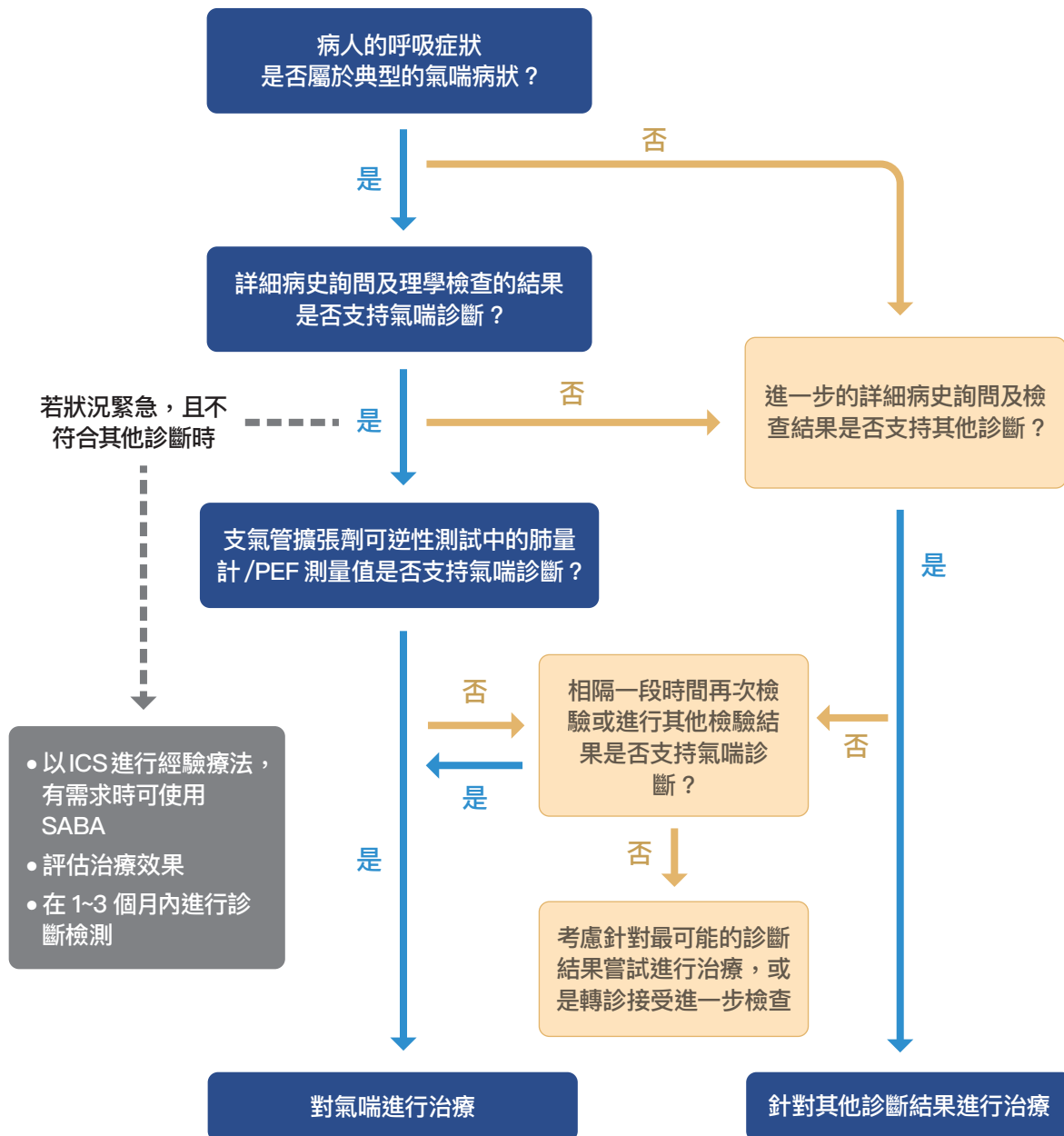
氣喘的診斷與評估

本章重點

- 症狀是氣喘診斷主要依據之一，而且氣喘病人的症狀可能自行緩解或經治療改善，因此初次氣喘診斷有關症狀的描述與紀錄非常重要。
- 肺功能與氣喘症狀關聯性不強，但不良的肺功能是氣喘急性惡化的危險因子，建議在初診病人經控制藥物治療 3 至 6 個月後及往後的追蹤治療監測肺功能。

◆ 初步診斷

氣喘的初步診斷是根據是否有呼吸道症狀的相關特徵 (圖 2-1)，例如喘鳴，呼吸急促 (呼吸困難)，胸悶或咳嗽，以及呼氣氣流限制¹來進行確認。症狀的辨別很重要，因為呼吸系統症狀可能是由氣喘以外的急性或慢性疾病所引起。在病人首次出現氣喘時，就應詳實記錄支持氣喘診斷的證據，因為氣喘臨床特徵可能自行緩解或經治療改善，因此一旦病人開始進行控制治療，通常更難確認氣喘的診斷。²



PEF: peak expiratory flow, 尖峰呼氣流速值

【圖 2-1】臨床初步診斷流程圖



◆ 氣喘症狀控制評估

氣喘的症狀，如喘鳴，胸悶，呼吸急促和咳嗽，通常在頻率和強度上有所不同，症狀控制不良與氣喘惡化的風險增加密切相關。³⁻⁵ 應在每一次就診時進行氣喘的控制評估，建議詢問病人過去四週的情形（表 2-1），包括：氣喘症狀的發生頻率（每週幾日）、因為氣喘或活動受限而在夜間醒來的次數、以及使用短效型乙二型交感神經刺激劑（short-acting beta-agonist, SABA）緩解症狀的頻率，但並不包括運動前使用的緩解型藥物，因為這是常規的使用方式。

目前建議依需要時使用 ICS-formoterol 的使用頻率，不應該包括在症狀控制的評估中，尤其是針對未使用維持性 ICS 的病人，因為 ICS-formoterol 是屬於控制型的藥物。但此建議仍需要待明年有進一步的數據後，重新再討論。

表 2-1：成人 GINA 氣喘評估表

A. 症狀控制	症狀控制程度		
過去四週內，病人是否曾經 <ul style="list-style-type: none">• 每週是否出現超過兩次的日間氣喘症狀？• 是否因為氣喘而在夜間醒來？• 為了緩解症狀，每周是否使用超過兩次的 SABA*？• 是否因為氣喘而使得活動力受到限制？	控制良好	部分控制	控制不佳
	無任何 1 項	有其中 1~2 項	有其中 3~4 項
B. 不良預後之危險因子			
診斷時和定期追蹤應評估危險因子，特別是有急性惡化病人。在接受控制型藥物治療 3~6 個月，應測量用力呼氣一秒量（force expiratory volume in 1 second, FEV ₁ ），以記錄病人最佳肺功能，並應定期進行風險（不良預後）評估。			

氣喘症狀控制不佳是未來惡化的重要危險因子⁶ 即使在症狀不明顯的病人，也可能有發生惡化的潛在危險因子，包括：

- 藥物相關：SABA 高使用量⁷ (大於¹ (200 劑量)) / 瓶 / 月時急性惡化以及死亡風險升高⁸)；ICS 使用不足：未使用、遵囑性 (adherence) 差⁹、使用不當¹⁰
- 共病症：肥胖^{11,12}、慢性鼻竇炎^{12,13}、胃食道逆流¹⁴、確認的食物過敏¹⁵、懷孕¹⁶
- 接觸風險因子：吸菸¹⁷、致敏性過敏原¹⁸、空氣汙染¹⁸⁻²⁰
- 病人背景：重大心理或社經問題²¹
- 肺功能：FEV₁ 小於預測值 60%^{14,17}、支氣管擴張後的高可逆性^{12,22,23}
- 其他檢查：針對第二型發炎反應氣喘病人：血液嗜酸性白血球 (eosinophils) 增多^{12,22,24}、呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO 升高) (使用 ICS 的過敏型氣喘成人)²⁵

其他主要的獨立急性惡化因子：

- 曾因氣喘惡化而插管或加護病房住院²⁶
- 過去 1 年內曾發生大於一次嚴重急性惡化^{27,28}

既使症狀控制良好，大於一個或以上左列危險因子，病人急性惡化風險即提高。

發展成持續性氣流受限的危險因子

- 病史：早產、出生體重低和嬰兒體重增加較多²⁸、慢性黏液分泌過多^{29,30}
- 缺乏 ICS 治療²⁹
- 接觸：吸菸³⁰、有毒化學物質、職業暴露³¹
- 第一次 FEV₁ 值低³²、痰液或血液中嗜酸性白血球增多³²

發生藥物副作用的危險因子

- 全身性：頻繁使用 OCS、長期使用高劑量或強效 ICS、同時接受 P450 抑制劑治療³³
- 局部：高劑量或強效 ICS^{33,34}、吸入器使用不當³⁵

SABA：短效型乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β agonist)、

FEV₁：用力呼氣一秒量 (force expiratory volume in 1 second)、

ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)、FeNO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide)、

OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)、P450 抑制劑，例如：ritonavir, ketoconazole, itraconazole

* 排除運動前使用緩解藥物的次數



◆ 成人和青少年氣喘症狀控制評估工具

簡易篩檢評估工具是可以提供基層臨床醫師仔細評估氣喘症狀控制程度一個快速的方式。例如 GINA 提供的 GINA 氣喘評估表 (表 2-1)，這個評估方法所提供的結果和數值化氣喘控制評估工具的結果存在相關性。^{36,37} 此評估表，若能合併氣喘不佳結果危險因子(表 2-1 B) 使用，可以導引治療的決策。除了利用簡單的篩檢工具外，另一個評估工具 APGAR(activities, persistent, triggers, asthma medications, response to therapy) 也可以用來進行氣喘控制的評估。

APGAR 評估內容包含：活動限制、症狀持續 (白天和夜間的症狀發生頻率)、誘發因子、用藥遵囑性以及病人對疾病治療的反應。此評估可提供醫護人員用於辨識病人症狀並進行升階或降階的治療。美國的一項研究成果顯示，針對 5~45 歲氣喘病人進行 APGAR 的評估，可改善氣喘控制率、減少緊急醫療與就醫比率及增加用藥的遵囑性。³⁸

◆ 肺功能與氣喘控制的關聯性

肺功能與氣喘的症狀關聯性不強，但過低的 FEV₁ 是會導致氣喘急性惡化的危險因子，肺功能建議在初診斷或是開始治療時需做第一次的評估，在給予適當控制藥物治療 3~6 個月後再評估一次，以了解病人最佳的 FEV₁ 數值，之後每 1~2 年間至少需做一次肺功能。若是有較容易出現急性發作或是較容易導致肺功能下降危險因子的病人，則建議可以較頻繁的追蹤肺功能。

◆ 肺功能的表現與氣喘的關聯性

- 肺功能出現 FEV₁ 低下
 - 可能會導致氣喘急性發作的危險因子，尤其是當 FEV₁ 小於 60%。
 - 可能代表未來肺功能更容易快速下降的危險因子。
 - 如果症狀不嚴重，可能是由於病人本身的生活型態較少活動或是對氣道流速阻塞的感受度較差，大部分會出現這樣的原因多是由於未治療的氣道發炎。
- 肺功能出現正常或是接近正常的 FEV₁ 但是有較頻繁的呼吸道症狀
 - 需考慮是否有其他疾病的可能性，例如心臟疾病或是因為鼻涕倒流還是胃酸逆流所引起的咳嗽。
- 肺功能出現持續氣管擴張劑試驗陽性
 - 經過適當控制藥物的治療，或是吸完短效型支氣管擴張劑 4 個小時，還是吸完長效型支氣管擴張劑 12 個小時，若仍舊會導致氣管擴張劑試驗結果陽性需要考慮是否為控制不佳的氣喘。

◆ 臨床治療後肺功能改變的關聯性

- 規律性 ICS 治療後，FEV₁ 會在幾天內得到改善並在二個月左右達到高峰，此時建議再評估一次，以了解病人最佳的 FEV₁ 數值，並作為未來的比較參考。
- 少部分氣喘病人會出現快速肺功能下降或是持續氣流阻塞，此時可以嘗試高劑 ICS 合併長效乙二型交感神經刺激劑 (ICS–long–acting beta–agonist, ICS–LABA) 或是系統性類固醇，但若是接受高劑量 ICS 後沒有效果則不應該繼續高劑量的治療。
- 肺功能改善的最小臨床重要差異值為 FEV₁ 在治療後改善超過 10%。

◆ 短期以及長期尖峰流速監測的角色

- 短期尖峰流速的監測可以幫助評估治療的反應，評估症狀加劇時是否源於接觸誘發物質而引起的，同時亦可以幫助建立治療計畫的基準值。
- 在開始使用 ICS 後，約略 2 個星期會達到最佳的尖峰流速，三個月內可以讓尖峰流速持續改善，尖峰流速的變異度持續減少。
- 持續出現尖峰流速的變異需考慮是否為氣喘控制仍舊不佳或是急性發作的危險增加。

◆ 氣喘嚴重程度的評估

- 氣喘嚴重程度的定義是回溯性藉由可以達到控制症狀以及急性發作的治療方式來評估。
- 氣喘嚴重程度是動態的，會隨著時間以及病人的治療不同而改變。
- 輕度氣喘 (mild asthma)
 - 氣喘使用第一階或是第二階的治療方式就可以達到控制。
 - GINA 指引上目前不再區分間歇性 (intermittent) 或是輕度持續性氣喘 (mild persistent asthma)，因為這樣的名詞僅用症狀來定義但並沒有證據基礎，且間歇性氣喘仍舊會有急性發作的風險，仍是需要包含 ICS 的治療。
 - 關於輕度氣喘的定義，GINA 目前仍會持續討論中。
- 中度氣喘 (moderate asthma)
 - 氣喘使用第三階或是第四階的治療方式就可以達到控制。
- 嚴重氣喘 (severe asthma)
 - 定義為儘管使用高劑量 ICS–LABA 仍舊是未受控制 (uncontrolled)，或是需要使用高劑量 ICS–LABA 來預防變成未控制皆可以定義為嚴重氣喘。



◆ 如何區分未受控制氣喘 (uncontrolled asthma) 以及嚴重氣喘

- 未受控制氣喘可能由於共病、持續的環境刺激或是精神狀態及社經而導致氣喘不好控制。
- 診斷嚴重氣喘前必須要先排除下列因素
 - 吸入器的使用技巧不佳 (80% 的控制不佳的氣喘病人可能與這有關)。
 - 藥物治療的遵囑性不佳。
 - 氣喘的診斷不正確，可能要排除是否為誘發性喉嚨阻塞，心臟衰竭或是其餘可能導致不適的原因。
 - 共病的處理不佳，包括鼻竇發炎、胃酸逆流、肥胖以及睡眠中止症候群。
 - 家裡或是工作的環境持續接觸會導致氣道敏感或是刺激的物質。

◆ 第二章 參考文獻

1. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausend T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(1):20-34.
2. Global Initiative for Asthma. *2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020.
3. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1226-1233.
4. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):167-172.
5. Schatz M, Zeiger RS, Yang S-J, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest*. 2012;141(1):66-72.
6. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):895-902. e894.
7. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(10):1144-1151.
8. Suissa S, Ernst P, Boivin J-F, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):604-610.
9. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA*. 1992;268(24):3462-3464.
10. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930-938.
11. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg J. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):747-759.
12. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):302-313.
13. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63(s86):8-160.

14. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):61-67.
15. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-920.
16. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006;61(2):169-176.
17. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. 2007;132(4):1151-1161.
18. Lim H, Kwon H-J, Lim J-A, et al. Short-term effect of fine particulate matter on children's hospital admissions and emergency department visits for asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(4):205-219.
19. Zheng X-y, Ding H, Jiang L-n, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138146.
20. Mazonq J, Dubus J-C, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med*. 2017;132:1-8.
21. Sturdy P, Victor C, Anderson H, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax*. 2002;57(12):1034-1039.
22. Ulrik C. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(9):820-827.
23. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1030-1041.
24. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest*. 2001;119(4):1011-1017.
25. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):412-414.
26. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, MARK FITZGERALD J. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6):1804-1809.
27. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, Group TS. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007;101(3):481-489.
28. Buelo A, McLean S, Julious S, et al. At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. *Thorax*. 2018;73(9):813-824.
29. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24.
30. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194-1200.
31. Baur X, Sigsgaard T, Aasen T, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012;39:529-545.
32. Ulrik C. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J*. 1999;13(4):904-918.
33. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):798-803.
34. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med*. 2006;100(8):1318-1336.
35. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest*. 2004;126(1):213-219.
36. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*. 2010;36(2):269-276.
37. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009;18(1):41-49.
38. Svedsaeter H, Jones R, Bosanquet N, et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med*. 2018;141:198-206.



第三章

穩定期氣喘的治療與處理

本章重點

自 2019 年起，基於安全考量，GINA 不再建議單獨使用 SABA 治療氣喘，因為單獨使用 SABA 治療氣喘雖然可以緩解症狀，但無法預防嚴重急性惡化；規則或經常使用 SABA 緩解症狀甚至會增加惡化的風險。因此 GINA 建議所有患有氣喘的成人和青少年都應接受含 ICS 的控制型藥物治療，以減少嚴重急性惡化的風險，並控制症狀。

本章重點如下：

- 輕度氣喘的定義：目前是以 GINA 第一階或第二階的治療可以得到良好控制的病人視為輕度氣喘。然而，針對以有需要時使用 ICS-formoterol 來控制氣喘的病人，到底怎樣的 ICS-formoterol 的使用頻率能夠代表良好控制的氣喘，目前並無定論。
- 依據兩類不同緩解藥物，將藥物治療分為以下兩種路徑 (tracks)：
 - 路徑一 (track 1): 以低劑量 ICS-formoterol 為緩解藥物 (GINA 較偏好策略)
 - 路徑二 (track 2): 以 SABA 為緩解藥物
- 依照上述路徑增修控制型藥物的起始治療建議圖表
- 更新階梯 (step) 式治療策略：
 - 路徑一：有需要時使用低劑量 ICS-formoterol
 - ◆ 第一、二階：有需要時使用低劑量 ICS-formoterol
 - ◆ 第三階：使用低劑量 ICS-formoterol 作為維持和緩解療法 (maintenance and reliever therapy, MART)
 - ◆ 第四階：使用中劑量 ICS-formoterol 作為 MART
 - ◆ 第五階：轉介至專家做表型評估並考慮附加性 (add-on) 治療
 - 路徑二：有需要時使用 SABA
 - ◆ 第一階：有需要時使用 SABA，並同時使用低劑量 ICS
 - ◆ 第二階：每日使用低劑量 ICS、有需要時使用 SABA
 - ◆ 第三階：每日使用低劑量 ICS-LABA、有需要時使用 SABA
 - ◆ 第四階：每日使用中劑量 ICS-LABA、有需要時使用 SABA
 - ◆ 第五階：轉介至專家做表型評估並考慮附加性治療

◆ 為什麼改變治療建議？

這些新建議是基於 GINA 回顧了第一階到第五階的證據，提供了氣喘治療新策略，最主要的改變是在緩解藥物的選擇。以低劑量 ICS–formoterol 作為緩解藥物，除了症狀控制的效果相似於有需要時使用 SABA 作為緩解藥物之外，也可以達到降低嚴重急性惡化風險的效果。¹ 最終期能達到下列目標：

- 減少氣喘急性惡化的相關風險和死亡，包括輕度氣喘病人。
- 提供一致的治療目標相關資訊，包括預防各種不同嚴重程度的氣喘急性惡化。
- 避免病人在疾病初期對 SABA 產生依賴性。

◆ 單獨使用 SABA 治療有什麼疑慮？

過去許多治療指引都建議，輕度氣喘的病人應以 SABA 單獨治療，需要時做為緩解藥物。這項建議最早可追溯到 50 多年前，當時認為氣喘主要是支氣管收縮所引起，所以單獨使用 SABA 理所當然。然而，多數氣喘病人都有呼吸道發炎的症狀，包括間歇性發作或不常出現症狀的病人。

雖然 SABA 能夠迅速緩解症狀，但單獨使用 SABA 可能增加急性惡化的風險並降低肺功能。規律而頻繁使用 SABA 會導致過度反應和呼吸道發炎的情況增加；^{2,3} SABA 使用過量（例如一年 ≥ 3 瓶）與嚴重急性惡化的風險增加有關，如果一年 ≥ 12 瓶，可能提高氣喘相關死亡的風險。^{4,5}

◆ 氣喘藥物治療的兩種路徑

為了讓治療選擇更清楚，GINA 2021 依據兩類不同緩解藥物、在各種不同嚴重程度氣喘病人的臨床試驗結果，將藥物治療分為以下兩種路徑：


- 路徑一：以低劑量 ICS–formoterol 為緩解藥物
 - 與使用 SABA 作為緩解藥物相比，使用低劑量 ICS–formoterol 作為緩解藥物在症狀控制及肺功能雖無差異，但可降低急性惡化的風險。
- 路徑二：以 SABA 為緩解藥物
 - 如果病人在現行控制藥物之下沒有急性惡化、不喜歡或無法選擇路徑一的情況下，可選擇以 SABA 為緩解藥物。
 - 在選擇 SABA 為緩解藥物之前，務必確認病人願意每日使用控制藥物，選擇路徑二的病人若遵囑性不佳，將導致病人暴露在使用 SABA 單一治療的風險中。
- 在同一路徑中可以視病人狀況做升階或降階治療，也可依病人需要或偏好，在兩種不



同路徑中做轉換 (例如：病人會忘記每日兩次的控制藥物，或較偏好每日使用一次的控制藥物)。

- 升階藥物治療之前，務必確認可能導致氣喘控制不良的常見問題，例如吸入器使用方法不正確、遵囑性不佳、環境不良物質暴露問題、以及確認病人的症狀的確是因為氣喘引起的 (圖 3-1)。





轉介至專科醫師或嚴重氣喘門診

- 若氣喘症狀在使用高劑量 ICS-LABA 後，經過 3~6 個月依舊無法獲得控制，或病人仍暴露於危險因子當中，須轉介至專科或嚴重氣喘門診。
- 若氣喘症狀非常嚴重、難以控制或對診斷有所疑慮，無須等 6 個月，可及早進行轉介。

【圖 3-1】氣喘病人控制不良以及 / 或接受治療後仍發作之調查方式

◆ 路徑一：以低劑量 ICS-formoterol 為緩解藥物

- 為什麼 GINA 對成人及青少年氣喘病人較偏好該路徑？
 - 因為與使用 SABA 作為緩解藥物相比，使用低劑量 ICS-formoterol 作為緩解藥物在症狀控制上雖無差異，但可降低嚴重急性惡化的風險。
- 如何使用呢？
 - 在任何治療階梯的氣喘病人若有症狀，可使用低劑量 ICS-formoterol 的單一吸入劑做為緩解症狀的治療。
 - 在第三至五階的病人，每日也需要使用兩次 ICS-formoterol 作為維持氣喘控制的藥物。這種使用 ICS-formoterol 單一吸入劑作為維持 (maintenance) 及緩解 (reliever) 的治療稱作 MART。
- 甚麼時候不能使用呢？
 - 如果病人的控制型藥物是不同的 ICS-LABA，則不應該選擇 ICS-formoterol 作為緩解藥物。

◆ 路徑二：以 SABA 為緩解藥物

- 甚麼時候該使用呢？
 - 如果病人在現行藥物之下沒有急性惡化、病人不喜歡或無法選擇路徑一的情況下，可以在成人及青少年氣喘病人選擇以 SABA 為緩解藥物。
- 如何使用呢？
 - 在第一階的病人，每當需要使用 SABA 緩解症狀的時候，建議同時使用低劑量 ICS。ICS 可和 SABA 在同一吸入裝置中，或者吸完 SABA 後馬上吸 ICS。
 - 在第二至五階的病人，每日須規律使用含有 ICS 的控制型藥物，並使用 SABA 作為症狀緩解的藥物。



- 甚麼時候不能使用呢？
 - 在選擇 SABA 為緩解藥物之前，務必確認病人願意每日使用含有 ICS 的控制型藥物，若遵囑性不佳，將導致病人有較高急性發作的風險。

◆ 為什麼 GINA 要將有需要時使用 ICS-formoterol 療法延伸到第一階病人？

- 目前對於 SABA 做為單一療法並無實證上的安全性及有效性研究。
- 症狀不頻繁的氣喘病人仍然會發生嚴重或致命性的急性發作。⁶
 - 這些急性發作通常不可預測，病毒感染、過敏原暴露、空氣汙染或壓力都可能導致。
 - 即便只是偶爾使用 OCS，都會增加未來發生嚴重副作用的風險。
- 嚴重氣喘發作可以發生在輕度氣喘病人，而且常常不可預測。
- 一開始讓病人僅使用 SABA 單一藥物，可能讓氣喘病人習慣把 SABA 當作是最主要的治療，導致 SABA 的依賴性 (reliance)。在所有嚴重度的氣喘病人，除了症狀緩解之外，也應該強調降低風險 (例如使用 as-needed ICS-formoterol 或含 ICS 的控制型藥物) 的重要性。

◆ 控制型藥物的起始治療

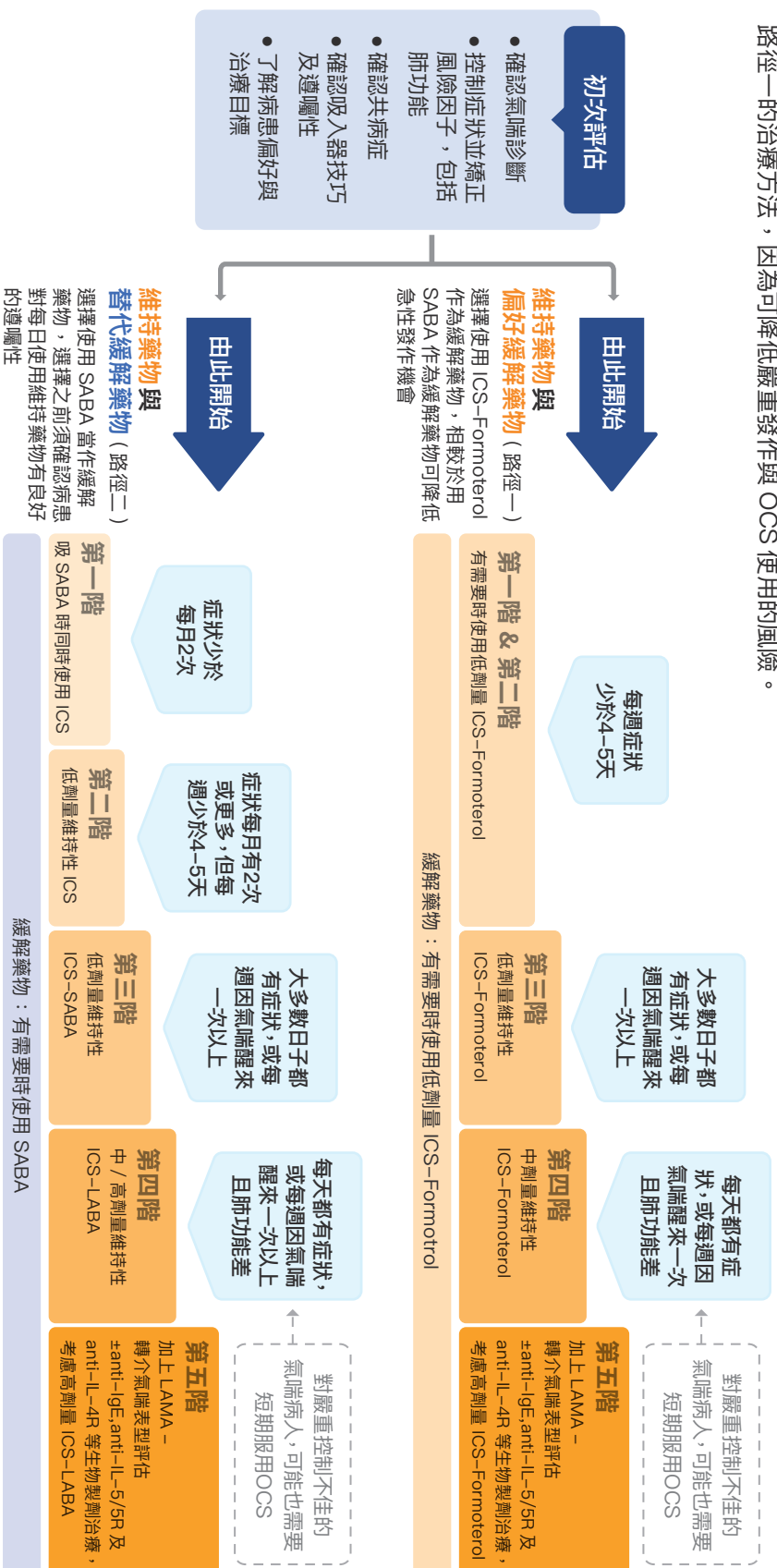
為了達到最佳預後，GINA 2021 和去年仍建議在確診為氣喘之後，應儘快開始給予含 ICS 的藥物治療，主要是因為：

- 相較於症狀超過 2~4 年的病人，確診早期就開始使用低劑量 ICS 治療的病人，肺功能較佳。^{7,8}
- 相較於使用 ICS 治療氣喘的病人，未使用 ICS 且出現嚴重急性惡化的病人，長期肺功能較差。⁹
- 對於職業性氣喘病人，應儘早去除工作環境中的暴露，及早治療，可提高復原的機率。¹⁰

針對不同的氣喘症狀與風險，應採取的起始治療策略也會不同，今年因為採用兩種路徑的治療策略，而將起始藥物圖表略作更動 (圖 3-2 及圖 3-3)：

成人及青少年氣喘的起始治療

若病患對每日使用吸入性類固醇的遵囑性差，即使症狀不頻繁，仍偏向選擇路徑一的治療方法，因為可降低嚴重發作與 OCS 使用的風險。



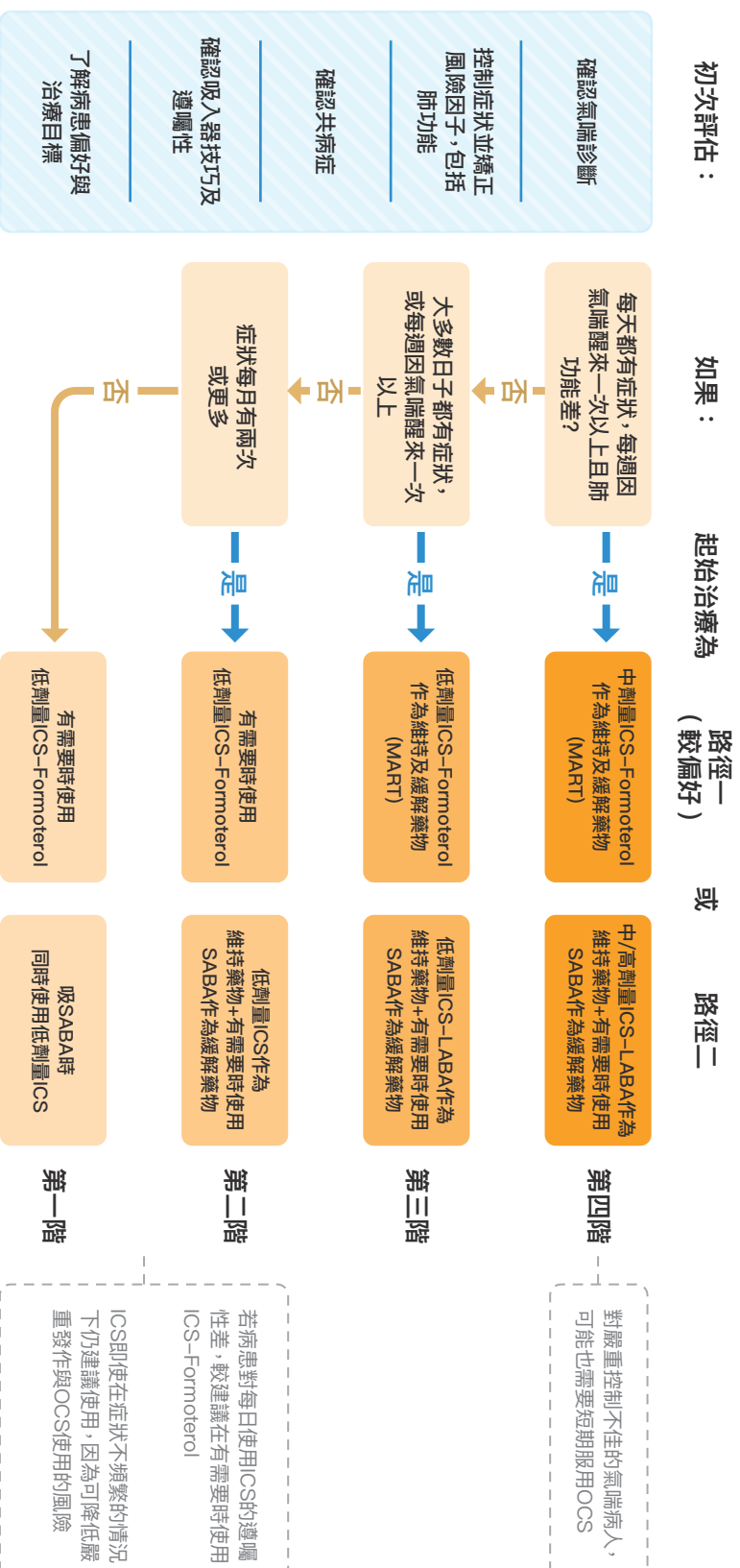
ICS：吸入性類固醇；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；LAMA：長效型抗膽鹼製劑；MART：以 ICS-Formoterol 做為維持與緩解療法；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑；OCS：口服類固醇

【圖 3-2】針對成人及青少年氣喘病人選擇起始維持性治療 (V1)



氣喘的起始治療

適用於 12 歲以上青少年及成人診斷為氣喘的患者



ICS：吸入性類固醇；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；MART：ICS-Formoterol 做為維持解療法；OCS：口服類固醇；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑

【圖 3-3】針對成人及青少年氣喘病人選擇起始維持性治療 (V2)

氣喘起始控制型藥物建議：

- 對於症狀較為輕微，應考慮從第一至二階開始治療。
- 每個月兩次以下症狀的病人，應考慮從第一階開始治療，控制型藥物起始治療可選擇需要時使用低劑量 ICS-formoterol，或需要時使用 SABA 且同時使用低劑量 ICS 兩種策略。
- 每個月兩次以上但每週出現四至五次以下症狀的病人，控制型藥物起始治療應考慮第二階開始治療，可視需要使用低劑量 ICS-formoterol 或每日規律使用低劑量 ICS。
- 如果病人多數時候的氣喘症狀比較嚴重，或每週因氣喘中斷睡眠一次以上，特別是有任何危險因子（例如：共病症、吸菸 / 過敏原 / 空汙接觸風險因子、FEV₁ 低、曾因氣喘惡化插管或加護病房住院、過去 12 個月內曾發生一次以上嚴重急性惡化），應考慮從第三階開始治療（例如：低劑量 ICS-formoterol 作為 MART 或低劑量 ICS-LABA 加上需要時使用 SABA）。
- 如果每天都有症狀、每週因氣喘中斷睡眠一次以上、肺功能差、一開始就有控制不佳的嚴重氣喘或急性惡化，應考慮從第四階開始治療（例如：中劑量 ICS-formoterol 作為 MART 或中 / 高劑量 ICS-LABA 加上需要時使用 SABA），亦可考慮於短時間內給予 OCS，在氣喘控制良好達 3 個月之後，可逐步調降 ICS 的劑量至最小劑量（表 3-1），以維持良好的氣喘控制，降低惡化的風險，同時減少潛在的副作用。

表 3-1：吸入型類固醇的低、中、高每日劑量

此表非等效劑量表，而是基於現有的試驗和藥品資訊，列出成人 / 青少年的「低」、「中」、「高」ICS 每日最大建議總劑量。劑量可能因地區而異，須依據當地狀況、法規適應症及臨床指引。

雖然在整體族群中，治療效益大多來自低劑量 ICS，但 ICS 治療的反應因人而異；有些病人即使遵囑性佳，也能正確使用吸入器，但仍然控制不佳，維持劑量可考慮調高至中劑量。極少數病人需要使用高劑量 ICS，長期規律使用高劑量 ICS，可能增加局部和全身性副作用的風險。

成人及青少年（12 歲以上）



吸入型類固醇 (ICS)	每日 ICS 總計劑量 (mcg)		
	低	中	高
Beclomethasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200–500	>500–1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (DPI or pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI, or pMDI, standard particle, HFA)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)		100	200
Fluticasone propionate (DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)	依不同的 DPI 吸入器而有所不同，請詳看仿單		
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200–400		>400

DPI：乾粉式吸入器、HFA：氟氫烷吸入推進劑、ICS：吸入型類固醇、
pMDI：壓力式定量吸入器（非氯氟烴製劑）建議與吸藥輔助器搭配使用

- **路徑一：以低劑量 ICS–formoterol 為緩解藥物的起始控制型藥物**
 - 在氣喘症狀不頻繁，例如症狀少於每月兩次且無急性發作風險（註）的病人，建議以有需要時使用 ICS–formoterol 作為起始治療。（證據等級 B）
 - 因氣喘症狀，每個月需要兩次或更多緩解藥物治療的病人，建議以有需要時使用 ICS–formoterol 作為起始治療。（證據等級 A）
 - 大部分時間有氣喘症狀，或每周有一次或更多的夜晚因為氣喘症狀醒來，尤其存在任何急性發作風險因子（註）的病人，建議以低劑量 ICS–formoterol 的 MART 作為起始治療。（證據等級 A）
 - 一開始就以嚴重且無法控制的氣喘表現、或已經發生急性發作的病人，建議以中劑量 ICS–formoterol 的 MART 作為起始治療（證據等級 D）。必要時可使用短期 OCS。
- **路徑二：以 SABA 為緩解藥物的起始控制型藥物**
 - 在氣喘症狀不頻繁，例如症狀少於每月兩次且無急性發作風險（註）的病人，建議可在有需要時使用 SABA，並同時使用低劑量 ICS（可與 SABA 在同一種或不同的吸入器）作為起始治療。（證據等級 B）
 - 因氣喘症狀，每個月需要兩次或更多緩解藥物治療的病人，建議可使用低劑量

ICS 作為控制型藥物，有需要時使用 SABA，作為起始治療（證據等級 A）。並考量病人意願每天使用 ICS 的遵囑性。

- 大部分時間有氣喘症狀，或每周有一次或更多的夜晚因為氣喘症狀醒來，尤其存在任何急性發作風險因子（註）的病人，建議可使用低劑量 ICS-LABA 作為控制型藥物，有需要時使用 SABA，作為起始治療（證據等級 A）。或者中劑量 ICS 作為控制型藥物，有需要時使用 SABA，作為起始治療（證據等級 A）。並考量病人意願每天使用控制型藥物的遵囑性。
- 一開始就以嚴重且無法控制的氣喘表現、或已經發生急性發作的病人，建議可使用高劑量 ICS（證據等級 A）或中劑量 ICS-LABA（證據等級 D）作為控制型藥物，有需要時使用 SABA，作為起始治療。並考量病人意願每天使用控制型藥物的遵囑性。必要時可使用短期 OCS。

註：急性發作的風險因子（請見第二章表 2-1 (B) 不良預後之危險因子）包括不受控制的氣喘症狀、或即便症狀很少，但是出現以下情形：

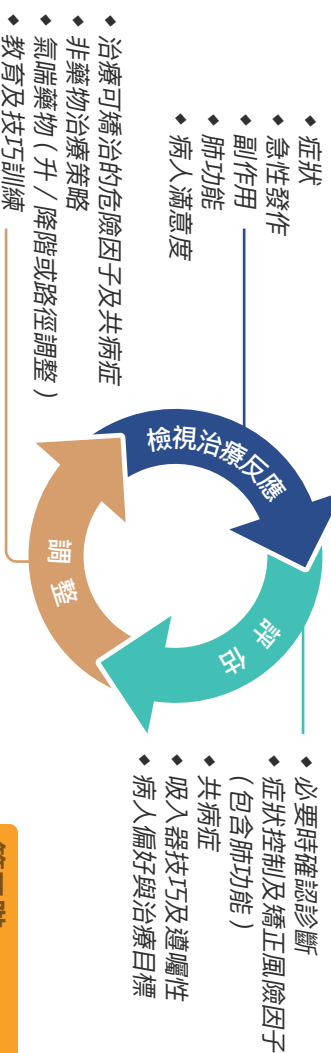
- 藥物因素：頻繁使用 SABA（如果一個月使用一支 / 200 個劑量或更多，會增加急性發作及死亡的風險）、ICS 使用不當（例如沒有開立 ICS）、遵囑性不佳、吸入劑使用技巧不正確。
- 共病症：包括肥胖、慢性鼻竇炎、胃食道逆流、經確認的食物過敏或懷孕。
- 環境暴露：吸菸、過敏原、空氣汙染。
- 病人自身情況：精神疾患或社會經濟問題。
- 肺功能不佳：用力呼氣一秒量 (FEV₁) 低下，尤其低於 60% 預測值；或有明顯支氣管可逆性 (reversibility)。
- 第二型發炎因子檢測如血中嗜酸性白血球增加；或在過敏性氣喘病人已接受 ICS 治療，但 FeNO 濃度仍升高者。
- 曾經因為氣喘插管或住入加護病房。
- 過去 12 個月有一次或更多的嚴重急性發作。
- 在選用起始控制型藥物之前
 - 記錄診斷氣喘的依據。
 - 記錄病人症狀控制的階梯及風險因子，包括肺功能。
 - 考量會影響病人選擇不同治療的因素，包括病人對每日願意使用控制型藥物的遵囑性，尤其是選擇 SABA 作為緩解藥物的病人。
 - 確認病人可以正確使用吸入劑。
 - 規劃之後追蹤的時間。
- 在選用起始控制型藥物之後
 - 2~3 個月後重新評估病人的反應，可依臨床緊急度及早調整再次評估的時間。
 - 依據圖 3-4 建議選擇不同治療，或其他關鍵的處置議題（例如氣喘表型評估）。
 - 反覆確認病人遵囑性以及可以正確使用吸入劑。
 - 一旦氣喘控制良好維持三個月以上，可考慮降階 (step down) 治療。



成人及 12 歲以上青少年

個別化的氣喘管理：

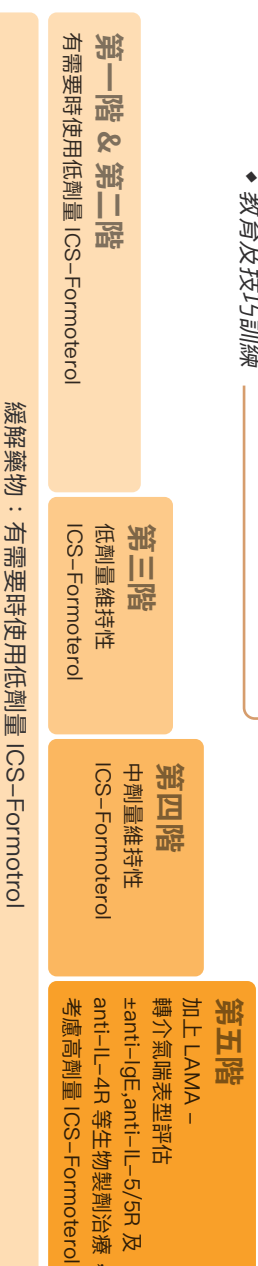
依患者個人化的需求做評估、調整、
檢視治療反應



維持藥物與

偏好緩解藥物 (路徑一)

選擇使用 ICS-Formoterol 作為緩解藥物，相較於用 SABA 作為緩解藥物可降低急性發作機會



維持藥物與

替代緩解藥物 (路徑二)

選擇使用 SABA 當作緩解藥物，選擇之前須確認病患對每日使用維持藥物有良好的遵囑性



其他維持藥物的選擇
(路徑一或路徑二)

HDM：屋塵蟎 (house dust mite)；ICS：吸入性類固醇；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；LAMA：長效型抗膽鹼製劑；LTRA：白三烯素受體拮抗劑；
OCS：口服類固醇；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑；SLIT：舌下免疫療法

【圖 3-4】針對成人及青少年病人以控制症狀及最小化未來風險為目標的個別化氣喘管理

◆ 氣喘的階梯式治療 (treatment steps)

一旦開始氣喘治療，應以症狀控制及最小化未來風險為目標，決定治療策略，同時依據個別的需求調整「階梯式治療」(圖 3-4)，並評估病人的治療反應。GINA 2021 的主要變更，在於為了讓治療策略更清楚，依據不同緩解藥物將治療分為兩種路徑：以低劑量 ICS-formoterol 為緩解藥物的路徑一，與以 SABA 為緩解藥物的路徑二。

GINA 較偏好選擇路徑一，主要基於與使用控制型藥物加上 SABA 作為緩解藥物的路徑二療法相比，儘管症狀控制差不多，但路徑一有降低嚴重急性發作的臨床效力 (efficacy)、臨床效果 (effectiveness) 與安全性研究實證。

第一階治療

治療建議適用於：

- 第二階治療控制良好病人的降階治療。
- 每個月症狀出現兩次以下，沒有急性惡化危險因子的病人。
(由於這類病人的症狀發生頻率較低，因此需要進行全面性的評估，以確保病人得到充分的治療)
- **路徑一：有需要時或運動前使用低劑量 ICS-formoterol**
 - 成人及青少年氣喘病人在第一階治療選擇有需要時使用低劑量 ICS-formoterol (證據等級 B)，支持證據來自一項大型雙盲試驗 (SYGMA1)¹¹ 及另一項開放性試驗 (Novel START)¹² 的間接證據，兩個研究主要都是納入嚴重度為第二階治療條件之氣喘病人，發現有需要時使用低劑量 budesonide-formoterol 比起有需要時單獨使用 SABA 更能降低嚴重氣喘急性發作。
 - 另外，有四個^{7,13,14,15} 大型研究也發現，和每日使用 ICS 相比，有需要時使用 ICS-formoterol 對於嚴重氣喘急性發作的機會兩者相似，甚至有更好的效果，雖然症狀控制或肺功能在兩組沒有臨床顯著差異。再者，有需要時使用 budesonide-formoterol 在輕度氣喘目前沒有看到新的安全性疑慮。
 - GINA 將有需要時使用低劑量 ICS-formoterol 的療法延伸到第一階病人最重要的幾項考慮因素已如前述，細節包括：
 - ◆ 即使病人很少出現氣喘症狀，仍然有嚴重或致命急性發作的風險。⁶ GINA 建議評估氣喘急性發作的風險因子和症狀控制一樣重要。



- ◆ 以往用來區分間歇性或輕度持續性氣喘的分界是不夠嚴謹的，因為並沒有證據顯示兩者在 ICS 的治療反應上有所區別。¹⁶ 在一項大型試驗 (Novel START)¹² 中，即便是在收案時每周僅使用兩次或更少的氣喘病人，有需要時使用 ICS-formoterol 與有需要時使用 SABA 相比，仍可大幅降低嚴重急性發作的風險。
- ◆ 症狀不頻繁的病人每日使用 ICS 的遵囑性非常差，¹⁷ 如果對他們開立每日 ICS 加上有需要時使用 SABA 的處方，很可能讓他們陷於單獨使用 SABA 治療的風險中。
- ◆ 目前對於 SABA 做為單一療法並無實證上的安全性及有效性研究。過去建議單獨使用 SABA 治療的立論基礎，是建立在「病人若為輕度氣喘則無法從 ICS 獲得助益」的假設上，目前已不適用。
- ◆ 即便每周只吸一次 SABA，都會顯著增加 EIB、呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness)、呼吸道發炎 (airway inflammation)，並降低支氣管擴張劑的效果。¹⁸ 即便只是稍微的過度使用 SABA (一年 ≥ 3 瓶)，仍將會增加未來嚴重急性發作¹⁹ 或氣喘死亡²⁰ 的風險。
- ◆ GINA 的首要考量在避免讓病人對 SABA 產生依賴性、以及避免給病人互相衝突的訊息 (例如一開始只開立 SABA 給病人緩解症狀，後來又告訴病人即便沒有症狀，也必須每日使用控制型藥物以減少 SABA 使用)。GINA 因此建議所有病人的初始治療都應包括控制型藥物 (例如在輕度氣喘病人提供 as-needed ICS-formoterol 治療，或者有需要時使用 SABA 但也要同時使用低劑量 ICS 等選項)，才能對病人持續傳達「症狀控制」和「降低風險」同樣重要的訊息，從而避免病人將 SABA 當作氣喘最主要治療、以及因此產生 SABA 依賴性後果。

— 在輕度氣喘有需要時使用 ICS-formoterol 的臨床實作考量點：

- ◆ 有需要時使用 budesonide-formoterol 一般劑量為單次吸入 200/6 mcg，或遞送劑量 (delivered dose，由吸嘴離開之劑量) 160/4.5 mcg。仿單上每日最大建議劑量為 72 mcg formoterol (相當於 12 口劑量)，但是在輕微氣喘大型隨機控制試驗中，這麼高的使用方式是非常少見的，平均一週是使用 3~4 口劑量。^{11, 12, 21, 22}
- ◆ 其他 ICS-formoterol 配方未曾被研究過可單獨在有需要時使用，但是 beclomethasone-formoterol 或許也能適用，它和 budesonide-formoterol 兩者已普遍用於第三至五階，做為 MART。¹³ 目前四項針對輕度氣喘病人在有需要時使用 budesonide-formoterol 的試驗中，^{12, 22, 23, 24} 並未發現新的安全性疑慮。
- ◆ 一項研究顯示，在輕度氣喘病人需要時或運動前使用 budesonide-formoterol，和每日使用 ICS 合併需要時或運動前使用 SABA 相比，降低 EIB 的效果類似²⁴。這項研究結果顯示輕度氣喘病人在運動前可使用 ICS-formoterol，而不需要另外開立 SABA。(證據等級 B)

• 路徑二：有需要時 SABA，並同時使用低劑量 ICS

- 有需要時使用 SABA，並同時使用低劑量 ICS (證據等級 B)：這樣的治療方法在安全性與有效性的證據比有需要時使用 ICS-formoterol 少很多，但是在無法取得或無法負擔 ICS-formoterol 的國家中不失為一種選擇。臨床效果來自於某些納入嚴重度為第二階治療條件病人研究所提供的間接證據。²⁵⁻²⁸ 這個策略最重要的考量為降低嚴重急性發作的風險，以及如何在症狀不頻繁的病人開立 ICS

時，克服不易達到的良好遵囑性。

- GINA 從 2014 年開始，曾建議在每月症狀少於兩次的第二階病人，考慮每日規律使用低劑量 ICS，目的是為了降低急性發作的風險。其臨床效果也來自於某些納入嚴重度為第二階治療條件病人研究所提供的間接證據（證據等級 B）。^{16,24,29} 但是，這些每月症狀少於兩次的病人即便開立 ICS，也幾乎不可能規律使用它，因而讓病人暴露在僅使用 SABA 單獨治療的風險中。因此就可行性而言，GINA 不再建議在這類病人中普遍使用這種治療策略。

第二階治療

• 路徑一：有需要時或運動前使用低劑量 ICS-formoterol

- 因為有需要時使用低劑量 ICS-formoterol 的治療策略在第一階及第二階成人及青少年病人皆被建議使用，因此（圖 3-4）治療表格將其合併，以免造成混淆。
- 在輕度氣喘的大型雙盲試驗 (SYGMA1)¹¹ 中發現，有需要時使用低劑量 budesonide-formoterol，相較於有需要時單獨使用 SABA，可顯著降低 64% 的嚴重急性發作率；在另一項開放性試驗 (Novel START)¹² 中，也看到類似的結果。（證據等級 A）
- 在兩項輕度氣喘的大型雙盲試驗 (SYGMA 1、SYGMA 2)^{11,21} 中發現，有需要時使用低劑量 budesonide-formoterol，在嚴重急性發作率不劣於 (non-inferior) 規律使用 ICS。
- 在兩項代表現實生活中，輕度氣喘病人使用 ICS-formoterol 的開放性隨機對照試驗 (Novel START、PRACTICAL)，^{12,22} 發現有需要時使用 budesonide-formoterol，在降低嚴重急性發作率方面優於規律使用 ICS。（證據等級 A）
- 有四項研究^{13,14,15,30} 顯示，有需要時使用 ICS-formoterol 的治療策略和維持性低劑量 ICS 相比，可大幅降低 ICS 的平均使用劑量。
- GINA 將有需要時使用低劑量 ICS-formoterol 的療法用在第二階病人最重要的幾項考量包括：
 - ◆ 在僅有輕度或不頻繁氣喘症狀的病人，預防嚴重急性發作仍是有必要的。因為嚴重急性發作可能因為無法預測的病毒感染、過敏原暴露、空氣汙染或壓力誘發。
 - ◆ 這類輕度氣喘病人可能出現不願每天使用 ICS 的想法，因此對臨床開立 ICS 的遵囑性通常很差。
 - ◆ 這樣的治療策略和規律使用 ICS 相比差異非常小，包括肺功能 (FEV₁ 差異約 30~50 毫升)、症狀控制 (ACQ-5 差異約 0.15 分，該指標最小臨床重要差異值 (MCID) 為 0.5



分) 以及無症狀天數 (平均差異為每年 10.6 天)。^{11,21} 這些差異在 12 個月的觀察中並無累積性。

- ◆ FeNO 在有需要時使用 budesonide-formoterol 或規律使用 ICS 兩組病人都有顯著下降, 病人初始血中嗜酸性白血球或 FeNO 的高或低並不影響有需要時使用 budesonide-formoterol 的治療效果。^{12,22}

- **在輕度氣喘有需要時使用 ICS-formoterol 的臨床實作考量點: 與第一階相同:**

- 有需要時使用 budesonide-formoterol, 一般劑量為單次吸入 200/6 mcg, 或遞送劑量 160/4.5 mcg。仿單上每日最大建議劑量為 72 mcg formoterol (相當於 12 口劑量), 但是在輕微氣喘大型隨機控制試驗中, 這麼高的使用方式是非常少見的, 平均一週是使用 3~4 口劑量。^{11,12,21,22}
- 其他 ICS-formoterol 配方未曾被研究過可單獨在有需要時使用, 但是 beclomethasone-formoterol 或許也能適用, 它和 budesonide-formoterol 兩者已普遍用於第三至五階, 做為 MART。¹³ 目前四項針對輕度氣喘病人在有需要時使用 budesonide-formoterol 的試驗中,^{12,21,22,23} 並未發現新的安全性疑慮。
- 一項研究顯示, 在輕度氣喘病人需要時或運動前使用 budesonide-formoterol, 和每日使用 ICS 合併需要時或運動前使用 SABA 相比, 降低 EIB 的效果類似。³ 這項研究結果顯示輕度氣喘病人在運動前可使用 ICS-formoterol, 而不需要另外開立 SABA。(證據等級 B)

- **路徑二: 每日使用低劑量 ICS、有需要時使用 SABA**

- 每日使用低劑量 ICS、有需要時使用 SABA, 這樣的治療方法最重要的考量在降低嚴重急性發作的風險。過去已有很大的隨機對照試驗以及觀察性研究顯示規律使用低劑量 ICS 可大幅降低嚴重急性發作、住院及死亡的風險; 症狀及運動誘發的 EIB 也會降低^{23,29,31-33} (證據等級 A)。即便在每周症狀僅出現 0~1 天的氣喘病人中, 低劑量 ICS 仍可降低一半嚴重急性發作的風險。³⁴
- 當在輕度氣喘病人開立每日使用 ICS 治療時, 臨床醫師必須認知到在社區中使用維持性 ICS 的遵囑性是非常低的。這樣的病人若無法每天規律使用 ICS, 將使他們暴露在 SABA 單一療法的風險當中。
- SABA 過度使用, 意味著每年使用三支或以上、每支含 200 劑量的 SABA (平均一天超過一次), 即便病人同時使用含 ICS 的控制型藥物, 都可能增加未來嚴重急性發作^{4,20} 或氣喘死亡²⁰ 的風險。

- **其他治療選擇**

- 使用 SABA 合併低劑量 ICS: 對於無法獲得 ICS-formoterol 藥物, 或病人無法規律使用 ICS 時, 另一項治療選擇為當使用 SABA 時同時合併使用低劑量 ICS,

研究顯示此種治療選擇與每日使用 ICS 相比，在急性惡化上並無差異。²⁵⁻²⁸

- 白三烯素受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonists, LTRA): LTRA 的療效不如 ICS,³⁵ 尤其是在急性惡化方面 (證據等級 A)。在開立 montelukast (藥品名: 欣流) 的處方前, 醫師應考慮其益處及風險, 病人亦應被告知有關心理健康相關副作用發生的風險。美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 近期已要求此藥品外盒上應提供 montelukast 可能有嚴重心理健康副作用的風險警示資訊。³⁶
- 對於先前未使用控制型藥物治療的成人或是青少年氣喘病人, 每日使用低劑量的 ICS-LABA 作為維持控制型藥物的初始治療, 比單獨使用低劑量 ICS, 較可以改善症狀和肺功能。³⁷ 但 ICS-LABA 比單方 ICS 昂貴, 且無法額外降低氣喘發作風險³⁷ (證據等級 A)。在適用第二階治療的氣喘病人中, 目前尚未出現比較規律或有需要時使用 ICS-formoterol 兩者的研究。

第三階治療

考慮升階藥物之前, 應考慮症狀控制不佳的常見問題, 包括吸入劑使用技巧不正確、遵囑性不佳、環境暴露等, 並且確認症狀是因為氣喘所引起的。

• 路徑一: 使用低劑量 ICS-formoterol 作為維持和緩解療法

- 對成人及青少年病人來說, GINA 偏好的第三階治療為使用低劑量 ICS-formoterol, 包括 budesonide-formoterol 或 beclomethason-formoterol, 作為 MART。
- 在過去一年有一次以上急性發作的病人, 使用低劑量 ICS-formoterol 作為 MART, 和固定劑量的 ICS-LABA 或高劑量 ICS、有需要時都使用 SABA 作為緩解療法相比, 可以降低急性惡化、相同的症狀控制及相對低的 ICS 劑量使用^{34,38-42} (證據等級 A)。在開放性試驗中, 即便過去沒有嚴重急性發作, 使用低劑量 ICS-formoterol 作為 MART 仍可顯著降低嚴重急性發作的機會, 並且 ICS 的平均使用量較低。^{34,43}
- 若病人使用 ICS-formoterol 作為 MART, budesonide-formoterol 每日最大建議劑量為 72 mcg formoterol (仿單建議每日最多 12 口); beclomethasone-formoterol 每日最大建議劑量為 48 mcg formoterol (仿單建議每日最多 8 口)。
- 若病人使用不同的 ICS-LABA 作為維持性治療, 則 ICS-formoterol 不應作為該類病人的緩解療法, 因為臨床的安全性及有效性都缺乏證據。



- **路徑二：每日使用低劑量 ICS-LABA、有需要時使用 SABA**
 - 每日使用低劑量 ICS-LABA、有需要時使用 SABA：在維持性 ICS 加上 LABA 可使症狀及肺功能獲得改善、並且降低急性發作的機會^{44,45}（證據等級 A）。但是緩解藥物的使用僅有小幅減少。^{46,47}
 - 現行核准針對第三階的維持性 ICS-LABA 吸入劑包括 fluticasone propionate-formoterol、fluticasone furoate-vilanterol、fluticasone propionate-salmeterol、beclometasone-formoterol、budesonide-formoterol、mometasone-formoterol 以及 mometasone-indacaterol。在一項大型真實世界研究中，fluticasone furoate-vilanterol 和一般治療 (usual care) 相比，可以改善在氣喘症狀控制，但急性發作的風險並無差異。^{48,49}
- **其他控制型藥物：**
 - 對患有過敏性鼻炎、對屋塵蟎過敏且 FEV1 預測值 > 70% 的病人，若使用低到高劑量 ICS 仍無法獲得良好控制，可考慮加入舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy, SLIT)。^{50,51}
 - 其他控制型藥物包括增加 ICS 至中劑量，⁵² 但效果比加上 LABA 差^{53,54}（證據等級 A）。另外效果更差的選擇是低劑量 ICS 加上 LTRA55（證據等級 A）或低劑量緩釋性茶鹼 56（證據等級 B）。在開立 montelukast 的處方前，應注意 FDA 要求此藥品外盒上提供 montelukast 可能有嚴重心理健康副作用的風險警示資訊。³⁶

第四階治療

- 雖然在整體族群中，治療效益大多來自低劑量 ICS，但 ICS 的治療反應因人而異；有些病人雖然遵囑性佳，也能正確使用吸入器，但仍然控制不佳，因此維持劑量可考慮增加至中劑量。高劑量 ICS 已經不再建議使用於此階層病人。
- 同樣地，考慮升階藥物之前，應考慮症狀控制不佳的常見問題，包括吸入劑使用技巧不正確、遵囑性不佳、環境暴露等，並且確認症狀是因為氣喘所引起的。
- **路徑一：使用中劑量 ICS-formoterol 作為 MART**
 - 對成人及青少年病人來說，使用中劑量 ICS-formoterol 作為 MART 跟相同劑量的維持性 ICS-LABA 或高劑量的 ICS 相比，⁴¹ 在降低急性發作的效果更佳（證據等級 A）。尤其在過去有嚴重急性發作的病人來說 MART 降低急性發作的效果最好，⁴² 但是在一項開放式試驗中，即便沒有特別選擇急性發作風險增加的病人，MART 仍比傳統最佳治療 (conventional best practice) 可以降低急性發作的風險。⁴³

- 在此階病人，MART 可選擇使用中劑量 budesonide–formoterol 或 beclometasone–formoterol 作為維持療法，但緩解療法仍為低劑量 ICS–formoterol。
- 依據仿單資訊，budesonide–formoterol 每日最大建議劑量為 72 mcg formoterol (每日最多 12 口)；beclometasone–formoterol 每日最大建議劑量為 48 mcg formoterol (每日最多 8 口)。
- **路徑二：中高劑量 ICS–LABA、有需要時使用 SABA**
 - 如前所述，ICS 的治療反應因人而異，有些病人雖然遵囑性佳，也能正確使用吸入器，但使用低劑量 ICS–LABA 仍然控制不佳或頻繁急性發作，如果無法使用 MART，將維持劑量增加至中劑量 ICS–LABA、有需要時使用 SABA 可能會有幫助⁵⁷ (證據等級 B)。偶爾可能會需要使用高劑量 ICS–LABA。
- **其他控制型藥物：**
 - LAMA 可考慮在使用低中劑量 ICS–LABA 後持續控制不佳的氣喘病人當作附加性治療，六歲或以上的氣喘病人可選擇 tiotropium (不同吸入劑)、18 歲或以上的病人可以選擇同一吸入劑的三合一治療，包括 beclomethasone–formoterol–glycopyrronium、fluticasone furoate–vilanterol–umeclidinium、以及 mometasone–indacaterol–glycopyrronium。在低劑量 ICS–LABA 之外加上 LAMA 可改善肺功能^{58–63} (證據等級 A)，但症狀並無差異。在幾項研究中，ICS–LABA 再加上 LAMA 和某些低中劑量的 ICS–LABA 相比，可降低急性發作的機會。^{58–61,64}
 - 然而，若使用低劑量 ICS–LABA 仍有急性發作的病人，在加上 LAMA 之前，應先將 ICS 至少增加到中劑量、或者將治療轉換為 ICS–formoterol 的 MART 療法。在一項研究中，使用高劑量 ICS–LABA (fluticasone furoate–vilanterol) 的病人和使用低劑量 ICS–LABA–LAMA (fluticasone furoate–vilanterol–umeclidinium) 的三合一療法相比，其嚴重急性發作率較低。⁶²
 - 在第四階中，未有足夠證據顯示 ICS–LAMA 可取代低中劑量 ICS–LABA。所有研究都是 ICS 加上不同吸入器的 tiotropium。⁶³
 - 對患有過敏性鼻炎、對屋塵蟎過敏且 FEV₁ 預測值 > 70% 的成人病人，若使用低到高劑量 ICS 仍無法獲得良好控制，可考慮加入 SLIT。^{50,51}
 - 對於使用中高劑量 budesonide 的病人，將劑量增加到每日四次可能效果較好^{65,66} (證據等級 B)，但是病人的遵囑性可能是主要問題。
 - 其他控制型藥物包括增加 ICS 至中或高劑量，但效果比加上 LABA 差。另外的選擇是加上 LTRA^{67–71} (證據等級 A) 或低劑量緩釋性茶鹼⁵⁶ (證據等級 B)，但是這些治療都沒有跟 ICS–formoterol 的 MART 療法比較過。在開立 montelukast 的處方前，應注意 FDA 要求此藥品外盒上提供 montelukast 可能有嚴重心理健康副作用的風險警示資訊。³⁶



第五階治療

- **GINA 偏好的治療：在任何年紀都轉介至專家做表型評估並考慮附加性治療**
 - 第四階治療後症狀仍然控制不佳，及 / 或有急性惡化的病人，應評估其促成因素，調整治療方案，並轉介接受胸腔專科評估，包括嚴重氣喘表型檢查，也可考慮加入附加藥物治療。
- **嚴重氣喘的定義與評估、生物製劑詳細內容請見第五章。**
- **附加性藥物治療包括：**
 - 高劑量 ICS-LABA。
 - LAMA。
 - Azithromycin (500 mg 每周三次)。
 - 抗 E 型免疫球蛋白抗體 (anti-IgE, omalizumab)。
 - 抗 IL-5/5R 抗體 (anti-5/5R)：包括 6 歲以上可使用皮下注射 (subcutaneous injection, s.c.) mepolizumab、18 歲以上可使用靜脈注射 (intravenous, i.v.) reslizumab、12 歲以上可使用皮下注射 (s.c.) benralizumab。
 - 抗 IL-4Ra 抗體 (anti-4Ra, s.c.dupilumab)。
 - 以痰液中發炎細胞為導向的治療。
 - 支氣管熱成形術 (bronchial thermoplasty)。
 - 低劑量 OCS。
 - 以 ICS-formoterol 的 MART 療法。

◆ 非藥物治療及介入措施

除了藥物治療，也可考慮其他的治療方法和策略，協助病人控制症狀並降低風險（請見表 3-2）。一致具有高證據等級的措施，例如：

- **建議病人戒菸：**每次回診時，強烈建議病人戒菸，並提供戒菸諮詢和相關資源的管道。
- **體能活動：**鼓勵氣喘病人從事規律的體能活動，有益於身體健康。不過運動可能誘發支氣管收縮，應提供病人相關處置方式的建議。
- **職業性氣喘：**成年後才發病的氣喘病人，應詢問其工作史，識別工作環境中是否存在過敏原，並及早排除。如果可行，應轉介至專科醫師諮詢專業建議。
- **NSAIDs (包括阿斯匹靈)：**開立這類藥物之前應詢問病人是否罹患氣喘。

雖然過敏原可能引發過敏病人的氣喘症狀，但不建議將避免過敏原做為治療氣喘的

一般策略，因為這樣的策略通常極其複雜又昂貴，也沒有經過驗證的方法，難以辨別哪些病人可能具有效益。

有些誘發氣喘症狀的常見因素（例如運動、大笑），不應刻意避免，而有些難以避免的因素（例如病毒性呼吸道感染、壓力），在發生時應進行處置。

表 3-2：非藥物治療及介入措施的實證建議

介入方法	建議	證據等級
戒菸或避免二手菸	每次回診時，強烈建議有抽菸的氣喘病人戒菸。並提供戒菸諮詢和相關資源的管道。	A
	建議孩童氣喘病人的父母或照顧者不要吸菸，並不允許在病童房間或車內吸菸。	A
	強烈建議氣喘病人避開環境菸霧（二手菸）暴露。	B
	若氣喘病人為吸菸者，適時評估是否同時患有肺阻塞（chronic obstructive pulmonary disease, COPD），此類病人可能需要特定治療策略（例如使用 ICS）。	D
體能活動	鼓勵氣喘病人規律運動。	A
	提供有關避免運動誘發氣管痙攣的建議，例如： <ul style="list-style-type: none"> • 規律使用 ICS。 • 運動前暖身。 • 運動前使用 SABA。 • 運動前使用低劑量 ICS-formoterol。 	A A A B
	規律運動可改善心肺健康，並對氣喘控制與肺功能略有幫助，例如年輕氣喘病人可鼓勵游泳運動。	B
	目前並無證據顯示哪項運動項目優於其他運動項目。	D
	詢問所有成年診斷之氣喘病人的職業史及相關暴露史。	D
避免職業暴露	儘速找出並排除職業中可能的過敏原，避免病人持續暴露。	A
	如果有懷疑或確診為職業暴露導致的氣喘，須將病人轉介至專家評估。	A
	在開立 NSAIDs 之前，務必詢問病人是否有氣喘，如果氣喘因為使用 NSAIDs 而惡化，要建議病人停止使用。	D
避免會讓氣喘惡化的藥物	務必詢問氣喘病人是否有其他同時使用的藥物，以利提早發現可能惡化氣喘的藥物。	D
	除非之前有因為使用阿斯匹靈 (aspirin) 和 NSAIDs 而導致氣喘惡化的病史，否則這兩類藥物並非不能使用在氣喘病人。	A
	口服或眼用乙型交感阻斷劑 (beta-blocker) 可依病人個別狀況決定是否開立，若開始使用需有專業人員密切監控藥物對氣喘病況的影響。	D
	如果是心血管專一性的乙型交感阻斷劑，必須用於急性冠心病的病人，那麼氣喘在此類病人並非該藥的絕對禁忌症，但是亦須考慮相對風險及助益。	D



介入方法	建議	證據等級
健康飲食	鼓勵氣喘病人多食用水果及蔬菜。	A
避免室內過敏原	不建議將避免過敏原做為治療氣喘的一般策略。	A
	若僅用避免室內過敏原的單一策略，對於過敏的氣喘病人的幫助有限。	A
	居家除濕或除黴可降低成人氣喘症狀及藥物使用。	A
	對於屋塵蟎或寵物過敏病人，目前在孩童氣喘病人被證實避開過敏原對氣喘有幫助，其他族群的實證研究仍相當有限。	B
減重	避免過敏原的策略通常很複雜且昂貴，目前沒有驗證方法可以證明哪些病人確實有效。	D
	肥胖的氣喘病人，治療計畫需考慮減重。	B
呼吸運動	肥胖的氣喘病人除了減重計畫之外，若能合併每周兩次有氧運動將有助於氣喘控制。	B
	呼吸運動對氣喘症狀及生活品質可能有好處，但無法降低急性惡化風險或持續改善肺功能。	A
避免室內空氣汙染	鼓勵氣喘病人煮食時使用非污染性的加熱源，或能將其產生的汙染物排出至戶外。	B
避免戶外過敏原	若戶外過敏原含量過高，建議過敏病人待在室內或使用空氣清淨機以降低戶外過敏原暴露。	D
情緒壓力控制	若情緒會導致氣喘惡化，鼓勵病人要了解處理情緒壓力的目標與策略。	D
	目前沒有證據顯示哪種減壓策略較優，但是放鬆及呼吸運動可能有幫助。	B
	若病人有焦慮或憂鬱症狀，需安排心理健康評估。	D
避免戶外空氣汙染 / 壞天氣	在環境惡劣（例如非常冷或高空汙）時，建議氣喘病人可待在環境較良好的室內，或避免過度戶外活動；若氣喘病人有病毒感染時，也建議避開環境汙染。	D
避免特定食物或食用化學添加物	除非對特定食物或食用化學添加物有明確的過敏病史，不建議病人完全避免，通常可在密切監控下嘗試食用。	D
	對於已確認的食物過敏，避免該過敏原的食用可降低氣喘急性發作。	D
	對於已確認的食用化學添加物過敏，此類過敏反應通常會隨著氣喘被控制而降低，因此不一定需要完全避免。	D

◆ 第三章 參考文獻

1. Global Initiative for Asthma. *2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2021.
2. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94(8):767-771.
3. Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1459-1464.
4. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403-407.
5. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):604-610.
6. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604.
7. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):639-652.
8. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest*. 1995;108(5):1228-1234.
9. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24.
10. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012;39(3):529-545.
11. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876.
12. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2020-2030.
13. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-1496.
14. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd005603.
15. Roche N, Reddel HK, Agustí A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med*. 2013;1(10):e29-30.
16. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389(10065):157-166.
17. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-468.
18. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;31(2-3):279-288.
19. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
20. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β (2)-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901872.
21. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887.
22. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10202):919-928.
23. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392-1397.
24. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax*. 2014;69(2):130-136.
25. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-2052.



26. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):650-657
27. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(10):987-997.
28. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):176-185.e172.
29. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-1076.
30. Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1200-1201.
31. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-336.
32. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(1):Cd002738.
33. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):Cd003135.
34. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):Cd007313.
35. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(5):Cd002314.
36. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Published 2020. Accessed 04 March 2020.
37. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd005307.
38. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):Cd009019.
39. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):23-31.
40. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):32-42.
41. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*. 2011;12(1):38.
42. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1).
43. Demoly P, Louis R, Sjøes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med*. 2009;103(11):1623-1632.
44. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):Cd006922.
45. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β_2 -agonists. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2497-2505.
46. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med*. 2016;375(9):850-860.
47. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1822-1830.
48. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10109):2247-2255.
49. Svedsater H, Jones R, Bosanquet N, et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med*. 2018;141:198-206.

50. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725.
51. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568-575.e567.
52. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):410-418.
53. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):Cd005533.
54. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust*. 2003;178(5):223-225.
55. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):Cd003137.
56. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1412-1418.
57. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest*. 2008;134(6):1192-1199.
58. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000-1012.
59. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):573-578.
60. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1473-1484.
61. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749.
62. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69-84.
63. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021.
64. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):Cd011721.
65. Bisgaard H, Le Roux P, Bjämer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006;130(6):1733-1743.
66. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70(4):288-298.
67. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*. 1999;319(7202):87-90.
68. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. 2003;58(3):211-216.
69. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003;58(3):204-210.
70. Virchow JC, Jr., Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):578-585.
71. Tamaaki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1235-1240.



第四章

氣喘惡化及急性惡化的處理

本章重點

- 更新書面氣喘行動計畫，增加控制型 ICS 劑量至四倍為氣喘惡化自我處理方式之一。
- 根據新的研究證據，更新「黃區」書面氣喘行動計畫，明確說明增加控制型藥物 ICS 至四倍的劑量，可以減少成人嚴重急性惡化。
- 過去使用的「高流量氧氣 (high flow oxygen)」一詞已更改為「高濃度氧氣 (high concentration oxygen)」。

◆ 書面氣喘行動計畫

所謂的氣喘惡化或發作，是代表病人從平時的正常狀態出現急性或亞急性的氣喘症狀或肺功能惡化。因此所有的氣喘病人都應該進行自我的管理，包括：監測症狀和肺功能、制定書面氣喘行動計畫，並由醫護人員定期確認。¹

書面的氣喘行動計劃有助於病人認識急性惡化 (表 4-1)² 並即時做出適當的處理。這個計劃應包括：病人常用的氣喘藥物、緩解型和控制型藥物的調整方式、使用 OCS 的時間點 (圖 4-1)、治療後症狀未改善應如何就醫。

表 4-1：「黃區」氣喘行動計畫

若您的氣喘病情加重

您比平時更需要使用氣喘緩解藥物，您因為氣喘而醒來，或因為氣喘的關係而無法進行日常活動 (包括運動)

(若有使用尖峰流速計，PEF 介於_____及_____公升 / 分鐘)

使用您的緩解 / 急救藥物：

(藥物名稱) _____ (劑量) _____ (頻率) _____

使用控制型藥物吸入器時一併使用吸藥輔助器 (spacer)

使用您的控制型藥物：

_____ (藥物名稱) _____ (劑量)

使用頻率：_____ 噴 / 藥片錠劑，每天 _____ 次

使用緩解型藥物吸入器時一併使用吸藥輔助器 與您的醫師聯繫

其他藥物：

_____ (藥物名稱) _____ (劑量) _____ (頻率)

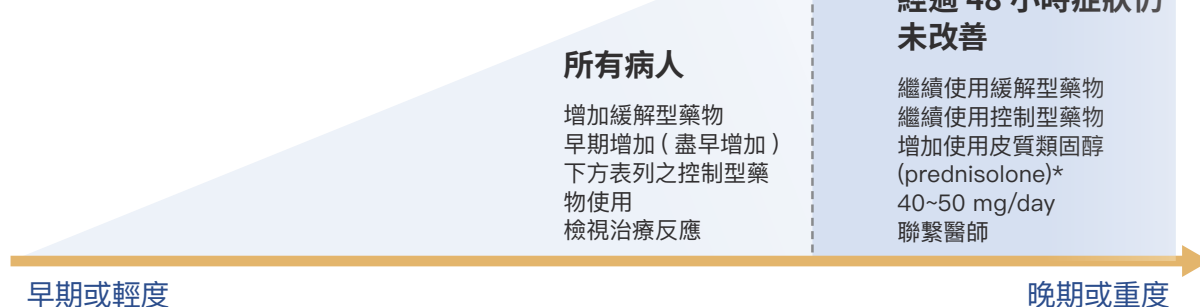
◆ 含有類固醇之吸入型緩解型藥物

在一項針對 16 歲以上受試者的隨機對照試驗中發現，當受試者的 PEF 降低時，將 ICS 的劑量增加至四倍 (平均為 2000 mcg/day BDP 當量)³ 可以顯著降低需要使用 OCS 的情況。而在另一項針對成人和青少年病人使用 ICS 合併或無合併使用長效型乙二型交感神經刺激劑 (long-acting beta-agonist, LABA) 的開放標籤隨機對照試驗中顯示，早期將 ICS 的劑量調整為四倍 (平均為 3200 mcg/day BDP 當量) 和 OCS 處方減少有關。⁴ 基於 ICS 的藥物劑量治療反應曲線，當病人遵囑性較低時，在氣喘惡化時提高 ICS 的使用劑量是較有效的方式。面對急性惡化的成年病人，給予 7~14 天高劑量的 ICS (500~1600 mcg BDP-HFA 當量)，和給予短期的 OCS 具有同等的效益。⁵



有效的氣喘自我管理教育應包含：

- 對氣喘症狀及 / 或肺功能的自我監控
- 制定書面氣喘行動計畫
- 規律回診



【圖 4-1】成人和青少年對氣喘惡化的自我管理

藥物	氣喘惡化時的短期用藥異動 (1~2 週)	證據等級 (註一) ⁶
增加吸入型緩解型藥物 低劑量 ICS-formoterol	增加 ICS-formoterol (需要時使用) 的使用頻率	A
短效吸入型乙二型交感神經興奮劑	增加 SABA 的使用頻率	A
	pMDI 可搭配吸藥輔助器使用	A
增加控制型藥物 ICS-formoterol 維持及緩解療法	維持劑量不變，視需要增加緩解療法劑量	A
維持性 ICS + 緩解型 SABA	成人和青少年病人可增加 ICS 到四倍劑量	B
維持性 ICS-formoterol + 緩解型 SABA	ICS-formoterol 維持劑量可增加至四倍。	B
含 ICS 的其他 LABA 維持療法	提高 ICS 的劑量並加上其他 LABA 一同使用 (增加到高一階劑量)	B
	成人可考慮加入分開的 ICS 吸入器，達到四倍 ICS 劑量	D
增加口服類固醇 (oral corticosteroid, OCS) 和回診		
OCS (prednisone 或 prednisolone)	嚴重發作時可增加使用 OCS (例如：病人之 PEF 或 FEV ₁ < 60% 的個人最佳值或預測值)，或病人在接受治療 48 小時後症狀仍未改善。一旦開始服用 OCS，建議於早晨服用	A
	prednisolone 40~50mg/day，通常服用 5~7 天	D
	若 OCS 服用的期間 < 2 週，則無需漸進式停藥	B

註：證據等級對照表⁶

證據等級	證據來源	定義
A	隨機對照試驗及統合分析，大量的數據 (randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Rich body of data.)	證據來自納入大量受試者的高品質隨機對照試驗、統合分析，且可直接應用於目標度向，並呈現一致性的結果。
B	隨機對照試驗及統合分析，有限的數據 RCTs and meta-analyses. Limited body of data.)	證據來自於規模較小、受試者數量有限或未完成的隨機對照試驗，且各試驗結果可能不完全一致；或是由隨機對照試驗結果再推算出的事後分析、亞群組分析或統合分析。
C	觀察型研究 (onrandomized trials. observational studies.)	證據來自非隨機對照的觀察性研究（例如：個案對照研究或世代研究）。
D	專家意見 (panel consensus judgment.)	由專家基於臨床經驗或知識所提出的建議與共識，但尚未有相關的臨床文獻足以佐證。

◆ 第四章 參考文獻

1. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. BMC Med. 2017;15(1):64.
2. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Implementation Toolbox. <https://ginasthma.org/gina-implementation-guide/>. Published 2019. Accessed.
3. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(7):598-602.
4. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):902-910.
5. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Eur Respir J. 2006;28(1):182-199.
6. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.



第五章

嚴重氣喘的防治與處理

本章重點

- 嚴重氣喘的定義文字調整 (由於 GINA 的氣喘治療階段會隨時改變, 因此 2021 年起, 不再使用 GINA 的氣喘治療階段作為嚴重氣喘的定義)。
- 生物製劑的資訊更新。
 - 更新各生物製劑之適應症, 包括適用年紀及氣喘以外之適應症。
 - 更新生物製劑之劑型, 某些生物製劑新增預充填注射針筒 (pre-filled syringe)。
 - 增添若干生物製劑近年發表之開放式延伸試驗 (open-label extension study), 支持長期使用之安全性及有效性。
- 新增 LAMA 及巨環類抗生素 (Macrolides) 在嚴重氣喘的角色。

◆ 嚴重氣喘的定義

- 未受控制的氣喘包括以下任一種情況：
 - 症狀控制不佳 (症狀頻繁或使用緩解性藥物、氣喘限制日常活動、夜間會因為氣喘而醒來)。
 - 需要 OCS 的急性惡化一年兩次以上, 或需要住院治療的嚴重急性惡化一年一次以上。
- 難治性氣喘 (difficult-to-treat asthma)¹⁻⁴ 是指儘管使用了中劑量或高劑量 ICS 和第二種控制型藥物 (通常為 LABA) 或維持 OCS 仍無法控制的氣喘, 或者需要高劑量治療以維持良好的症狀控制並減少惡化的風險。

註 1: 在許多情況下, 氣喘常常是因為一些可校正的因素 (如: 吸入器使用技巧不正確、遵囑性差、吸煙或共病症等) 或因為診斷不正確, 而變得難以治療。

- 嚴重氣喘¹⁻⁴ 屬於難治性氣喘中的一小部分，是指儘管規則使用最大優化的高劑量 ICS-LABA，並適當處理了促成因素（包含吸入器使用技巧、遵囑性等），但氣喘仍未得到控制，或者在減少高劑量治療時出現氣喘惡化。因此，目前「嚴重氣喘」是一個回溯性標籤，有時被稱為「重度頑固性氣喘 (severe refractory asthma)」，因為它的定義是對高劑量吸入治療相對頑固難治。然而，隨著生物製劑的出現，頑固性 / 治療無效 (refractory) 一詞已不再合適。

註 2：由於 GINA 的氣喘治療階層會隨時改變，因此 2021 年起，不再使用 GINA 的氣喘治療階層作為嚴重氣喘的定義。

嚴重氣喘病人會出現顯著的症狀、急性惡化及藥物副作用，同時也會增加醫療照護的需求。因此在相關的評估、管理與治療策略上，對臨床醫師而言，是非常重要的。

嚴重氣喘的診治重點首先應放在確認氣喘診斷，並排除其他可能與氣喘類似表現的疾病。嚴重氣喘的臨床表現異質性高，有多種表現型（如：嚴重嗜酸性球性氣喘等），而使用一些生物標記（如：痰中嗜酸性球細胞計數、FeNO）可以適當分型，並提供選擇治療策略的參考。近年除了單株抗體外，methotrexate、巨環類抗生素、抗黴菌藥、支氣管熱成形術等治療策略也廣受討論。⁴



◆ 嚴重氣喘決策圖

全科醫師 (家庭科醫師) 或專科醫師照護

成年人與青少年難治氣喘病人之調查與管理

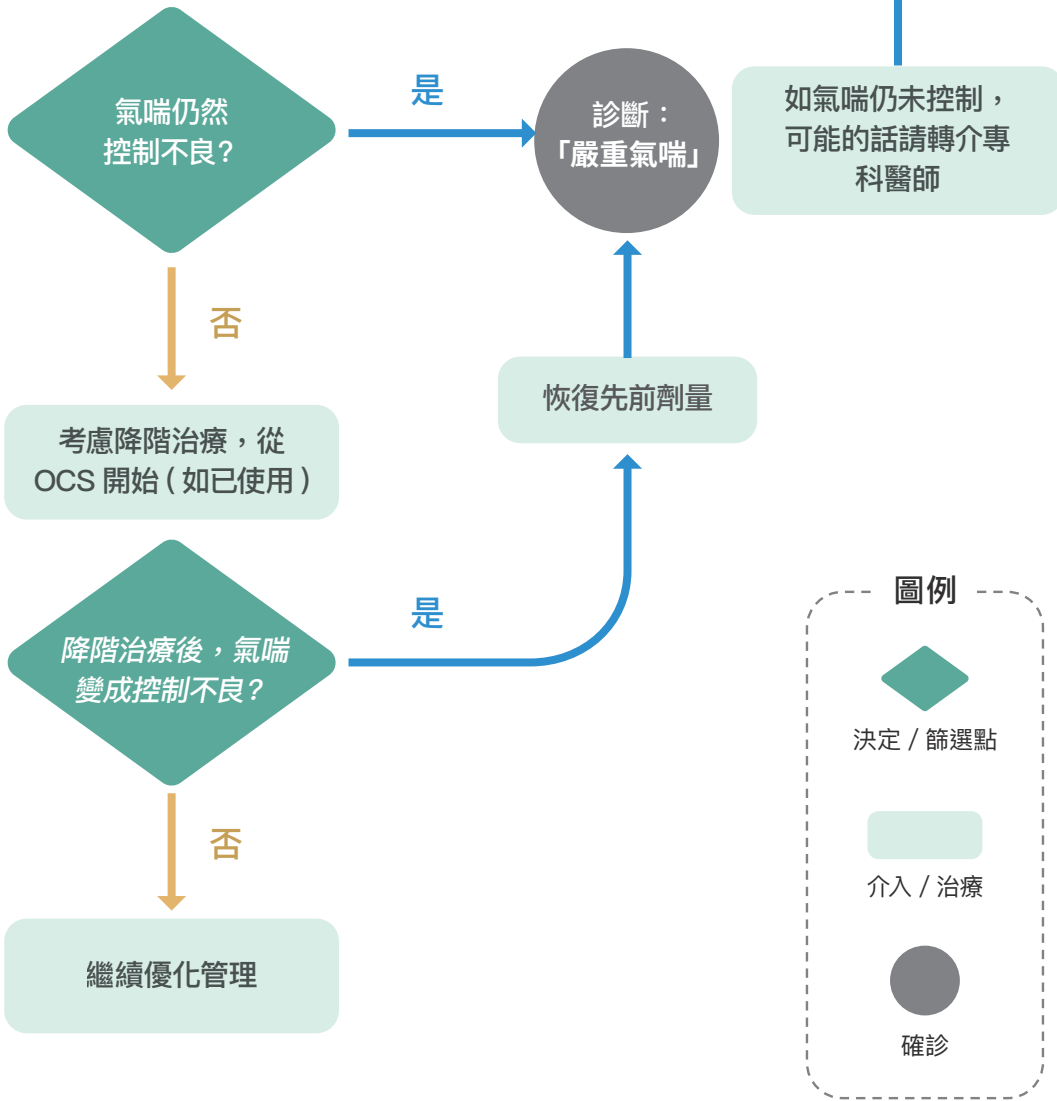
於任何階段考慮轉介至專科醫師或嚴重氣喘門診



【圖 5-1】嚴重氣喘決策圖，步驟 1~4

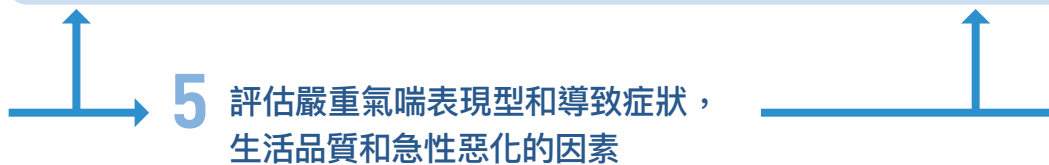
於任何階段考慮轉介至專科醫師或嚴重氣喘門診

4 3~6 個月後檢視
治療反應



評估與治療嚴重氣喘之表現型

持續步驟 3 的優化管理 (包括吸入藥物使用技術、遵囑性、共病症)



評估嚴重氣喘表現型在高劑量 ICS 治療下 (或可能的最低 OCS 治療劑量下)

第二型發炎反應

病人有第二型呼吸道發炎反應嗎？

注意：這些不是添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
- $\text{FeNO} \geq 20\text{ppb}$ 和 / 或
- 痰液嗜酸性球 $\geq 2\%$ 和 / 或
- 氣喘是臨床過敏原所導致 和 / 或
- 需要維持使用 OCS (在可能的最低 OCS 劑量治療下，重複血液嗜酸性白血球和 FeNO 檢測最多三次)

是

否

調查合併症 / 鑑別診斷，並視情況治療 / 轉介

- 考慮：CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、真菌抗體；胸部 X 光和 / 或高解析度胸部電腦斷層掃描 HRCT；DLco
- 皮膚點刺試驗或相關過敏原的特異性 IgE (若先前未測試)
- 基於臨床懷疑可進行相關測試 (例如抗中性球細胞質 ANCA、鼻竇 CT、B 型利納利尿勝肽、心臟超音波)

考慮社會及心理支持的需要

參與多專科團隊照護 (若可獲得)

邀請病人參與收案登記 (若可獲得) 或臨床試驗 (若符合試驗條件)

【圖 5-2】嚴重氣喘決策圖，步驟 5~6a

6a 考慮非生物製劑治療

- 考慮遵囑性測試
- 考慮增加 ICS 劑量 3~6 個月
- 考慮 AERD、ABPA、慢性鼻竇炎、鼻息肉、異位性皮膚炎（臨床第二型發炎反應表現型可使用特定的添加治療）

添加第二型
生物製劑可取得 /
負擔得起？

是

否

如果添加第二型生物製劑治療不可取得 / 負擔不起

- 如果沒使用過，考慮使用更高劑量的 ICS
- 考慮非生物製劑添加療法
- (例如 LABA、LAMA、LM//LTRA、巨環內酯抗生素 macrolide*)
- 考慮添加低劑量 OCS，但是實施減少副作用的策略
- 停止無效的添加治療

如果沒有第二型發炎反應的證據：

- 回顧基準點：鑑別診斷、吸入器使用技術、遵囑性、合併症、副作用
- 避免接觸（菸草煙、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掃描
 - 支氣管鏡檢查，用於替代 / 額外診斷
- 考慮添加治療
 - 若尚未使用過，可嘗試使用 LAMA 或巨環內酯抗生素 macrolide*
 - 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
- 考慮支氣管熱成形術

目前資格不符合使用生物製劑

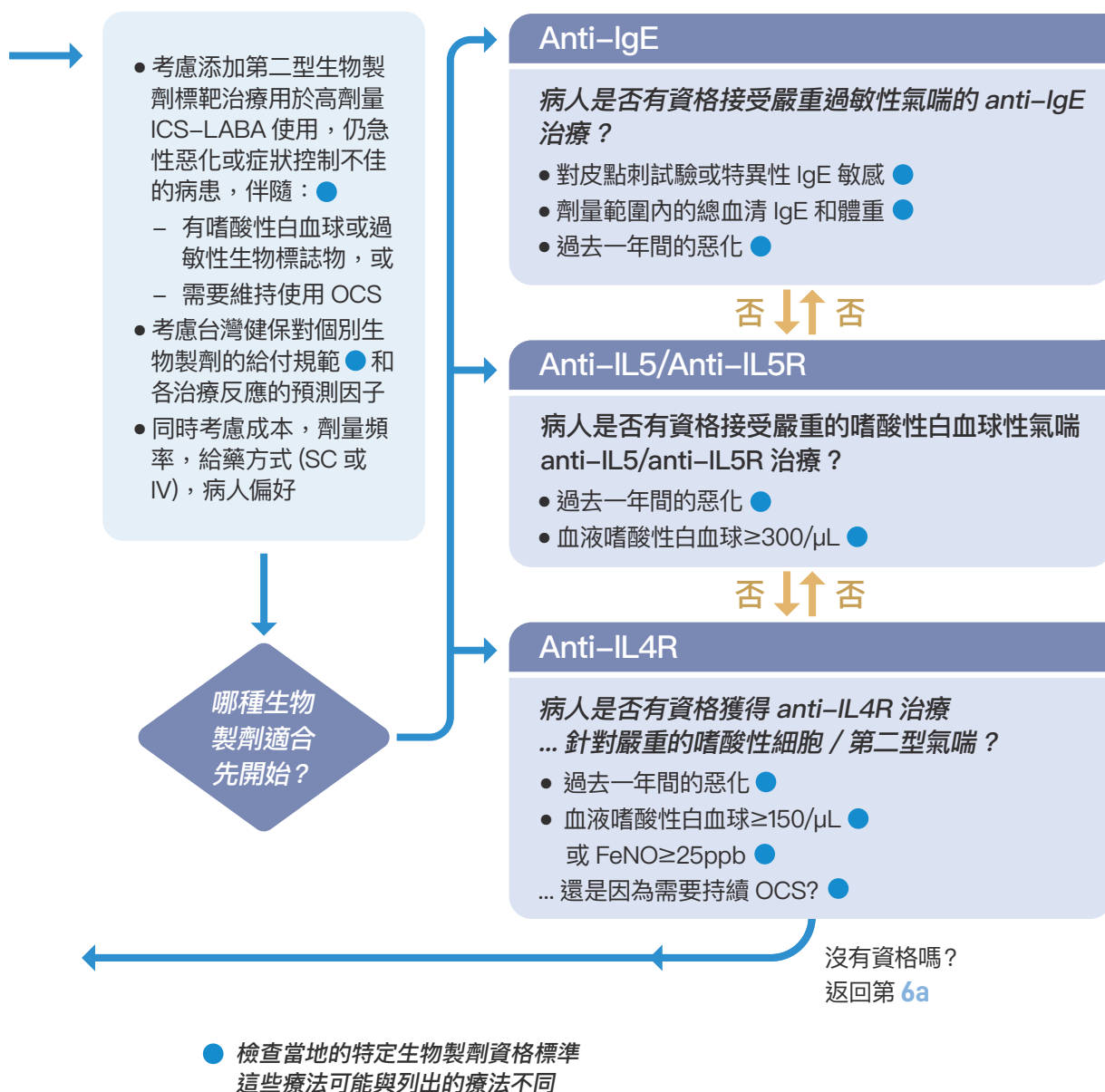
* 藥品仿單標示外使用



評估與治療嚴重氣喘之表現型 (續)

持續步驟 3 的優化管理 (包括吸入藥物使用技術、遵囑性、共病症)

→ 6b 考慮 添加第二型生物製劑 標靶治療



【圖 5-3】嚴重氣喘決策圖，步驟 6b

哪些因素可以預測 anti-IgE 能改善氣喘症狀？

- 血中嗜酸性球 $\geq 260/\mu\text{L}$ ++
- FeNO $\geq 20\text{ppb}$ +
- 因過敏造成的氣喘症狀 +
- 兒時發病的氣喘 +

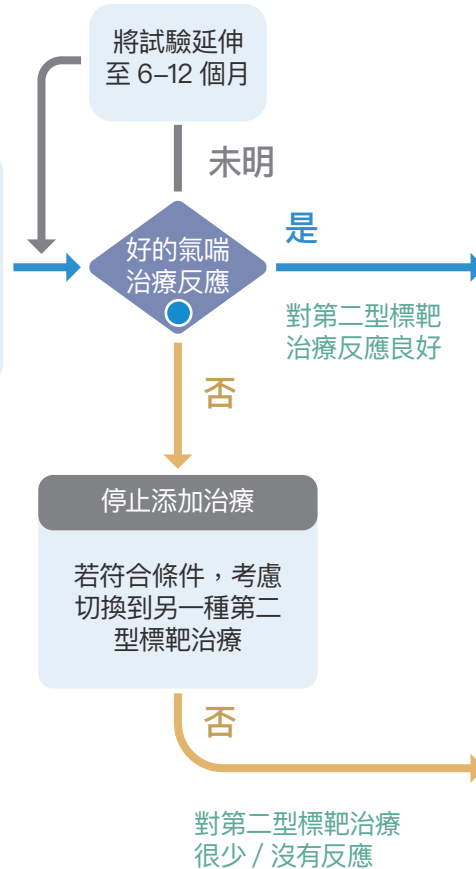
哪些因素可能預測氣喘對 anti-IL5/IL5R 有好的反應？

- 高血液嗜酸性白血球 +++
- 過去一年多次的惡化 +++
- 成人發病的氣喘 ++
- 鼻息肉 ++

哪些因素可能預測氣喘對 anti-IL4R 有好的反應？

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

若符合條件，選一種治療進行；試驗至少治療 4 個月再評估治療反應



觀察及監控嚴重氣喘治療

持續優化管理

7 檢討治療反應

- 氣喘本身：症狀的控制、症狀惡化、肺功能
- 第二型發炎反應共病症，例如鼻息肉、異位性皮膚炎
- 藥物：治療強度、副作用、經濟負擔
- 病人的滿意度

是

對於治療反應良好

- 每 3-6 個月評估一次病人情況 ●
- 口服藥物的調整：考慮先行降低 / 停用 OCS，然後逐漸停用其他添加治療
- 吸入型藥物的調整：3~6 個月後可考慮降低劑量；建議至少維持中等劑量之 ICS
- 再次評估是否需要持續使用生物製劑
- 在減藥時須考量藥物本身的好處、潛在副作用、花費、以及病人本身的喜好

否

對於治療反應不佳

- 停用生物製劑
- 回顧基準點：鑑別診斷、吸入器使用技術、遵囑性、合併症、副作用、情緒支持
- 考慮安排高解析度胸部電腦斷層掃描 HRCT(若之前沒有做過)
- 再次評估病人本身的氣喘表現型和治療選項
 - 收集痰液(若是能夠取得)
 - 考慮加上巨環內酯抗生素 (macrolide)
 - 考慮給予低劑量 OCS，但要實施減少副作用的策略
 - 考慮安排支氣管鏡檢查，用於替代 / 額外診斷
 - 考慮支氣管熱成形術(支氣管燒灼術)
- 停止無效的添加療法
- 勿停用 ICS

【圖 5-4】嚴重氣喘決策圖，步驟 7~8

8 持續步驟 3 的優化管理，包括：

- 吸入型藥物的使用技巧
- 遵囑性
- 共病症的管理
- 病人社會 / 情緒層面的需求
- 和全科醫師 (家庭科醫師) 雙向溝通，以給予病人後續的持續治療

縮寫對照：

OCS：口服類固醇

SABA：短效乙二型交感神經刺激劑

LABA：長效乙二型交感神經刺激劑

Tiotropium：一款長效型抗膽鹼藥物

LM/LTRA：白三烯素受器拮抗劑

ICS：吸入型類固醇

FeNO：呼氣一氧化氮

CBC：血液常規檢查 (complete blood count)

CRP：血液中 C 反應蛋白 (C-reactive protein)

DLco：一氧化碳瀰漫量 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)

AERD：阿斯匹靈加重性呼吸道疾病 (aspirin exacerbated respiratory disease)

ABPA：過敏性支氣管肺麴菌症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis)

SC：皮下注射

IV：靜脈注射

- 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



◆ 嚴重氣喘決策流程 5 - 評估嚴重氣喘表現型和其他致病因子 (圖 5-2)

- 病人可能患有難治性或潛在的第二型發炎反應嗎？
 - 在病人使用高劑量 ICS 或每日服用 OCS 時，仍出現以下任何一種情況，應考慮可能具有難治性第二型發炎反應：
 - ◆ 血液嗜酸性白血球 ≥ 150 顆 / μl 。
 - ◆ FeNO ≥ 20 ppb。
 - ◆ 痰液嗜酸性白血球 $\geq 2\%$ 。
 - ◆ 由過敏原誘發的氣喘。
 - 需要持續使用 OCS 的病人也可能具有潛在的第二型發炎反應
然而，第二型發炎反應的生物標記物 (血液嗜酸性白血球，痰液嗜酸性白血球，FeNO) 通常被 OCS 抑制。因此，如果可以，應在開始 OCS 治療 (短期或維持治療) 之前或在盡可能低的 OCS 劑量下進行這些測試。
 - 初步評估時，建議使用以上診斷準則；血液嗜酸性白血球和 FeNO 的值是基於對某些生物製劑治療有反應的最低值。但這並不是用於評估是否符合第二型生物製劑治療資格的準則。在診斷氣喘為非第二型發炎反應之前，應考慮重複檢測血液嗜酸性白血球和 FeNO 3 次 (例如當氣喘惡化要給予 OCS 之前)。

◆ 嚴重氣喘決策流程 6b - 考慮以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療 (圖 5-3)

當病人已經使用高劑量 ICS 以及 LABA 後病況仍控制不佳，且有過敏性或嗜酸性白血球標記，或需要維持 OCS 的病人，可以考慮使用特定標的生物製劑附加治療。

- 於嚴重過敏型氣喘病人使用抗 E 型免疫球蛋白 (anti-IgE) 附加治療
 - 目前台灣核准上市：
 - ◆ Omalizumab 目前針對大於 6 歲嚴重過敏性氣喘病人使用，每兩到四週皮下注射，劑量根據體重及血清 IgE 濃度而定。其他適應症包含慢性自發性蕁麻疹及慢性鼻竇炎併鼻息肉。若為預充填注射針筒，可由病人在家自行施打。
 - 作用機轉：
 - ◆ 藥物與游離的 IgE 結構的 Fc(fragment-crystallizable) 部分結合，避免 IgE 去跟 Fc epsilon R1 受器結合，減少游離型的 IgE 並降低受器的表現。

— 用藥給付標準：

- ◆ 對於吸入性過敏原在皮膚針刺測試中有致敏反應或有特異性 IgE 且血清總 IgE 量以及體重在容許範圍內。

— 研究結果：

- ◆ 根據 INNOVATE 研究結果指出，使用 omalizumab 後，可明顯降低氣喘惡化之機率達 26% ($p = .042$)、降低嚴重氣喘急性惡化率達 50% ($p = .002$)、減少醫療資源使用（急診和住院）、改善生活品質、改善氣喘控制與改善肺功能。⁵ 另一方面，根據現實臨床實務之統合分析研究發現，除了得到與上述 RCTs 類似 omalizumab 療效外，亦可減少其他氣喘治療藥物之使用。⁶ 此外，根據文獻指出使用 omalizumab 可減緩或逆轉嚴重氣喘之氣道重塑，包含相關細胞激素改善⁷⁻¹¹、支氣管基底膜 (bronchial reticular basement membrane, RBM) 變薄與膠原蛋白 (collagen) 減少^{7,12-15}、纖維蛋白 (fibronectin) 減少¹⁶ 與肺功能之改善。^{6,7,17,18} 另一方面，使用 omalizumab 可修復 IFN- α 分泌之能力，進而改善過敏性氣喘病人對於病毒之抵抗力，^{19,20} 亦達到減少病毒高峰 (peak viral shedding) 和病毒的盛行 (virus prevalence)。²¹

• 於嚴重嗜酸性白血球氣喘病人使用 anti-IL-5 或 anti-IL5R 附加治療

— 目前台灣核准上市：

- ◆ Mepolizumab：用於 6 歲以上病人。針對 12 歲以上之青少年及成人建議劑量為每四週一次皮下注射 100 mg。其他適應症包含嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, . EGPA)。若為預充填注射針筒，可由病人在家自行施打。
- ◆ Benralizumab：用於 18 歲以上成人，建議劑量為前 3 劑為每四週一次皮下注射 30 mg，之後每八週一次皮下注射 30 mg。預充填注射針筒。

— 機轉：

- ◆ Mepolizumab 可與血液中 IL-5 結合後阻斷訊號傳遞，benralizumab 可和嗜酸性白血球上的 IL-5 受體之 α 次單位結合，引發細胞凋亡，降低嗜酸性白血球的數量。

— 使用條件 (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惡化。
- ◆ 血中嗜酸性白血球數 ≥ 300 顆 / μl 。在某些情況下，持續服用 OCS 的氣喘病人可能有不同的血中嗜酸性白血球數標準。

— 研究結果：

- ◆ 各種臨床隨機試驗對於在過去一年當中有急性惡化病史之嚴重氣喘病人接受 anti-IL-5 及 anti-IL5R 附加治療可以降低接近 55% 嚴重惡化，亦可以改善生活品質跟肺功能。²² 這類生物製劑能有效降低血液嗜酸性白血球數值，尤其是 benralizumab。²² 對於使用 OCS 的病人，mepolizumab 或 benralizumab 可降低大約 50% 的 OCS 劑量。另外，長達 4.5 年的 COSMOS 試驗顯示，長期使用 mepolizumab 治療，可持續降低急性惡化機率和 OCS 劑量。^{23,24} benralizumab 延伸性試驗 BORA 中顯示持續接受 benralizumab 治療者，惡化率持續降低，在第二年有 74% 的病人未再發生急性惡化，並長時間維持肺功能與症狀的改善及 OCS 劑量的降低；^{22,25} MELTEMI 研究更進一步



證明了其在嚴重嗜酸性白血球性氣喘病人長達五年的安全性及有效性。²⁶

— 良好治療反應的潛在預測因素：

- ◆ 高血液嗜酸性白血球數 (預測性強)。²⁷
- ◆ 過去一年多次發生嚴重的惡化 (預測性強)。²⁷
- ◆ 成人發病的氣喘病人。²⁸
- ◆ 鼻息肉。²⁹
- ◆ 持續服用 OCS。²⁹
- ◆ 肺功能差 ($FEV_1 < 65\%$ 預測值)³⁰。

— 副作用：注射部位相關反應、過敏反應 (罕見)，實驗組跟對照組之間出現的副作用大致相似。

— 初次治療周期建議：至少四個月。

• 於嚴重嗜酸性白血球 / 第二型氣喘病人或需要維持性使用 OCS 的氣喘病人使用 anti-IL4R 的附加治療：

— 目前台灣核准上市：

- ◆ Dupilumab (anti-IL4Rα)：年齡 ≥ 12 歲患有嗜酸性白血球表現型或 OCS 依賴型重度氣喘病人的附加維持治療。
- ◆ OCS 依賴性嚴重氣喘，或伴有中度至重度異位性皮膚炎：起始劑量為 600 mg，接著以每兩週皮下注射 300 mg。
- ◆ 嚴重嗜酸性白血球 / 第二型嚴重氣喘：起始劑量為 400 mg，接著每兩周皮下注射 200 mg。
- ◆ 預充填注射針筒，可以自行注射給藥。

— 機轉：

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

— 使用條件 (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惡化。
- ◆ 第二型發炎反應的生物指標超過特定數值 (例如：血液嗜酸性白血球 ≥ 300 顆 / μ l，或 FeNO ≥ 25 ppb)。
- ◆ 需要使用維持性 OCS 的病人。
- ◆ 其他適應症包括中重度異位性皮膚炎，³¹ 並可能改善鼻息肉。³²

— 研究結果：

- ◆ 在未受控制的嚴重氣喘病人 ($ACQ-5 \geq 1.5$) 的隨機對照試驗中，針對去年至少有一次惡化的病人族群：dupilumab 約可減少約 50% 急性惡化，並顯著改善生活品質、症狀控制和肺功能。^{33,34} 在 OCS 依賴性嚴重氣喘病人中，不考慮血液嗜酸性白血球數量或 FeNO 的條件下，anti-IL4R 約可減少 50% 的 OCS 劑量。³⁵
- ◆ 延伸兩年之開放性試驗 TRANSVESE 研究顯示，dupilumab 有良好安全性，並持續有效減少病人急性惡化、改善肺功能、氣喘控制及生活品質。³⁶

— 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。
 - ◆ 暫時性血液嗜酸性白血球增多症。
- 評估以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療的初始治療反應
 - 目前尚沒有明確定義的良好反應標準，但可考慮急性惡化、症狀控制、肺功能、副作用、治療強度 (包括 OCS 劑量) 和病人滿意度。
 - 如果反應不明確，可考慮將總治療期間延長至 6~12 個月。
 - 如果沒有反應，應停止此生物製劑治療。如果病人符合資格條件，應考慮更換以另一種不同的生物製劑治療，^{37,38} 並再次評估初始治療反應。

◆ LAMA 在嚴重氣喘的角色

- 臨床治療指引建議

針對第四、五階氣喘病人，若使用 ICS-LABA，仍有控制不佳或急性惡化的情形，可以增加 LAMA 的使用。證據顯示在已使用中或高劑量 ICS-LABA 的病人，加上 LAMA 可以改善肺功能減少症狀，降低急性惡化的風險。

◆ 巨環類抗生素 (包含 azithromycin 和 clarithromycin) 在嚴重氣喘的角色

- 臨床治療指引建議

針對第五階氣喘病人若治療無反應可以加上低劑量巨環類抗生素治療。但應注意這是仿單標示外使用 (off-label use)，並要權衡其效益與產生抗生素抗藥性的可能性。針對在使用高劑量 ICS-LABA 仍持續有症狀的成年氣喘病人，可考慮加上每週三次的 azithromycin，但在使用前需要確認痰中非典型分枝桿菌培養、心電圖 (且一個月後需要追蹤)、並考量 (個人和群體中) 產生抗生素抗藥性的可能性。^{40,41} 使用 500 mg 每週三次常會有腹瀉的副作用。⁴⁰ 因為臨床試驗顯示使用 3 個月並無明顯效益，^{40,42} 一般建議持續治療 6 個月以上。



◆ 嚴重氣喘決策流程 7 - 評估對治療的反應和影響 (圖 5-4) :

- 治療 3~4 個月後，應評估對生物製劑附加治療的反應，並且在持續照護時每 3~6 個月再評估下列事項：
 - 氣喘：症狀控制，例如氣喘控制試驗 (Asthma Control Test, ACT)、氣喘控制問卷 (Asthma Control Questionnaire, ACQ)、急性惡化的頻率和嚴重程度 (是否需要 OCS)、肺功能。
 - 第二型發炎反應之合併症，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、經濟負擔)。
 - 病人滿意度。
- 如果病人對以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療有良好反應：
 - 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型治療藥物。對於附加治療的減少或停止的順序，應依據所觀察到的治療起始效益、病人的風險因素、藥物副作用、費用，和病人滿意度。
 - 對於口服治療，首先考慮逐漸減少或停止 OCS，因為它們有明顯的副作用。可利用監測症狀控制監和 FeNO⁴³ 來逐漸減少 OCS 的使用。對於長期使用 OCS 的病人，應在停止使用類固醇的六個月內，監測病人腎上腺抑制的風險，並提供病人或接受手術時是否需要額外給予類固醇。此外，應持續評估骨質疏鬆症，並回顧是否需要使用如 bisphosphonates 等的預防策略。⁴⁴
 - 對於吸入型治療，考慮在 3~6 個月後減少 ICS 劑量，但是不要完全停止吸入型治療。目前的共識建議是持續使用至少中劑量的 ICS。應提醒病人吸入型治療的重要性。
 - 對於生物製劑治療，目前的共識建議是，如果病人反應良好，至少在治療 12 個月後才考慮停止使用生物製劑，而且只有在病人僅使用中劑量 ICS 治療就能得到良好的控制，並且沒有暴露於之前確認的過敏原的情況下，才考慮停止使用生物製劑。目前停止生物製劑治療的研究有限，^{45,46} 在這些研究中，停止生物製劑後，許多 (但不是所有) 病人會發生反覆的症狀控制不佳或惡化。
- 如果病人對以第二型發炎反應為標的之生物製劑附加治療反應不良：
 - 回顧導致症狀、急性惡化和生活品質不良的根本原因：診斷、吸入藥物使用技巧、藥物遵囑性、可避免的風險因素和誘發因素，包括吸菸和其他環境暴露 (在家或工作地點)、肥胖等共病症、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)：高解析度電腦斷層掃描、經由痰誘導來確認發炎表型、考慮轉介以確認是否有其他診斷。
- 重新評估治療方案 (如果尚未完成)，例如低劑量的巨環黴素 (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，並且添加雙膦酸鹽以盡量減少副作用，並提醒病人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。

◆ 第五章 參考文獻

1. Global Initiative for Asthma. *2021 GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2021.
2. Global Initiative for Asthma. *Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients – Diagnosis and Management V3.0*. 2021.
3. 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(2):343-373.
4. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1).
5. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-316.
6. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553-569.
7. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. *Asthma: targeted biological therapies*. Springer; 2017.
8. Huang YC, Leyko B, Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(5):443-451.
9. Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma. *Respiration*. 2010;80(6):534-542.
10. Affara N, Refaat A, Fathi M. Study of the effect of anti-IgE (omalizumab) on serum level of matrix metalloproteinase-9 as a marker of remodeling in severe asthmatic patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(4):767-772.
11. Huang YC, Weng CM, Lee MJ, Lin SM, Wang CH, Kuo HP. Endotypes of severe allergic asthma patients who clinically benefit from anti-IgE therapy. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(1):44-53.
12. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2:107-117.
13. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):470-475.e472.
14. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):475-484.
15. Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L, et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:6.



16. Zastrzeżyńska W, Przybyszowski M, Bazan-Socha S, et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J Asthma*. 2020;57(5):468-477.
17. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'Ng C T, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013;8(2):e56015.
18. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362-1370.e1362.
19. Menzella F, Galeone C, Formisano D, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368-372.
20. 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(6):1476-1485.
21. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):985-992.
22. Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of Benralizumab for severe asthma. *J Asthma*. 2021;58(4):514-522.
23. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1742-1751.e1747.
24. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058-2070.e2051.
25. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of Benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46-59.
26. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21).
27. 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(7):549-556.
28. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43:39-45.
29. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with Benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):51-64.
30. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of Benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800936.
31. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348.
32. 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(5):469-479.
33. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496.
34. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2019;56(10):1110-1119.
35. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485.
36. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(21).
37. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5).
38. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):504-511.e504.

39. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-668.
40. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, et al. Long-Term Azithromycin Reduces Haemophilus influenzae and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):309-317.
41. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1901381.
42. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*. 2011;66(6):514-520.
43. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1515-1526.
44. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):921-923.
45. 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(1):162-169.e162.



第六章

肺阻塞及氣喘與肺阻塞重疊的診斷與治療

本章重點

此章是關於同時具有氣喘及肺阻塞特徵的病人，也稱為「氣喘與肺阻塞重疊 (asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ACO)」，這一章已經重新改寫，包括增加一個新的且更簡單的摘要表。本章的重點是對基層醫療醫師提供更符合臨床實用的建議，包括有氣喘和肺阻塞特徵的病人應使用含 ICS 藥物治療的證據，因為這樣的治療方式比單獨使用長效支氣管擴張劑降低了他們住院和死亡的風險。

◆ 目標

- 協助基層醫師辨認典型氣喘及典型肺阻塞，並認識 ACO。
- 提供安全有效的初步治療建議。
- 提供臨床表徵指引，以評估是否需轉介專科治療。

◆ 成人氣喘及 / 或肺阻塞診斷背景

氣喘和肺阻塞是以慢性呼吸道阻塞為主要特徵的異質性疾病。其中包含幾種不同的臨床表現型。而每一種表型都可能包括不同的發炎因子和不同的潛在致病機轉，其中有一些可能會同時發生在氣喘及肺阻塞，因此氣喘及肺阻塞的鑑別診斷有時可能是很困難的，特別是在吸菸者及老年人，因為有些病人可能同時具有氣喘及肺阻塞的特徵。¹ 最容易辨別的氣喘及肺阻塞的表型，如兒童 / 年輕人的過敏性氣喘和老年吸菸者的肺氣腫，這兩類是可以非常明確做區分。

在流行病學研究中，由於不同的研究者所選的族群及診斷條件上的不同，得到的流行病學結果也有差異。ACO 患病率差異較大介於 9% 至 55% 之間，並隨性別和年齡而變化。²⁻⁵ 報告中顯示病人在被診斷為其一疾病時，有 15% 至 32% 同時被醫師診斷為 ACO。⁶⁻⁸ ACO 病人相較僅有氣喘或肺阻塞病人有較高發生急性惡化的頻率^{9,10} 及死亡率、^{6,10} 較多的醫療資源耗用、^{9,11} 更快的肺功能下降及較差的生活品質。^{3,9}

在氣喘和肺阻塞的治療建議上有極其重要的差異。特別是肺阻塞的初始治療中、建議先使用吸入型長效支氣管擴張劑、不優先使用高劑量 ICS，¹² 因為可能有發生肺炎的風險。相反的，在氣喘的治療上，單獨使用吸入型長效支氣管擴張劑會造成嚴重惡化和死亡的風險，因此需優先使用 ICS，建議不要單獨使用吸入型長效支氣管擴張劑於治療氣喘。¹³⁻¹⁶ 而這些風險也會出現在 ACO 病人身上，因此，基於安全原則，定義出哪些成人病人不應單獨接受長效支氣管擴張劑治療是很重要的。

ACO 或是氣喘 + 肺阻塞是針對同時具有氣喘和肺阻塞特徵的病人的描述。ACO 不代表單一疾病，這類病人因不同的致病機轉而產生許多不同臨床表型，目前我們需要透過更多的研究來定義這些臨床表型及致病機轉，同時也須優先考量藥物治療的安全性 (表 6-1)。

表 6-1：目前針對氣喘及肺阻塞的定義，及臨床上對於 ACO 的描述

氣喘
氣喘是一種異質性疾病，常以慢性呼吸道發炎為特徵。它的定義是依據過去呼吸道症狀：如喘鳴、呼吸短促、胸悶和咳嗽等呼吸道症狀，這些症狀會隨著時間而變化，嚴重度不一且同時合併不同程度的呼氣氣流受阻。 ¹⁷
肺阻塞
肺阻塞是一種常見的、可預防和可治療的疾病，其特徵是持續性的呼吸道症狀及呼氣氣流受阻，這是由於大量接觸有害微粒氣體氣道和 / 或肺泡異常引起的。 ¹²
「氣喘及肺阻塞重疊」(ACO)，也稱「氣喘 + 肺阻塞」
「氣喘及肺阻塞重疊」和「氣喘 + 肺阻塞」是用來統稱有持續氣流受限，以及同時具有氣喘及肺阻塞的臨床特徵的病人。這不是針對單一疾病的定義，而是一個臨床用來描述有不同潛在致病機轉的幾種不同的臨床表型。



◆ 慢性呼吸道症狀之病人評估及管理

對於有慢性呼吸道症狀的病人需採用逐步診斷的方式，首先要確認病人可能有慢性呼吸道疾病，接著將症狀分類為氣喘屬性、肺阻塞屬性還是兩者皆有，或是有其他像是支氣管擴張的症狀。

在做初步鑑別診斷時，肺量計測試是一個可以確認是否有持續性呼氣氣流受阻的重要工具，而可逆性呼氣氣流受阻可透過尖峰呼氣流速反覆測試，或是在吸入支氣管擴張劑前後做測試。

◆ 安全性考量的初步治療及臨床療效

- 針對氣喘治療：無論是單獨使用 ICS 或是合併吸入型長效支氣管擴張劑都可以有效降低嚴重惡化及死亡風險，但建議不要在沒有合併 ICS 的情況下，單獨以 LABA 及 / 或 LAMA 治療。
- 針對 ACO 治療：應視為氣喘給予治療，並以含 ICS 藥物治療為主，能有效降低嚴重惡化及死亡風險；在沒有合併 ICS 的情況下，不應單獨以吸入型 LABA 及 / 或 LAMA 治療。
- 針對肺阻塞治療：根據 2020 年全球肺阻塞倡議組織 (Global Initiative for Chronic Lung Disease, GOLD) 診治指引給予治療，例如：初步治療以吸入型 LAMA 及 / 或 LABA 為主，視情況以 SABA 作緩解，因惡化住院、一年中惡化次數 ≥ 2 次需要使用 OCS 或是血液中嗜酸性白血球數 ≥ 300 顆 / μl 的病人可添加 ICS 治療。
- 全部病人：應提供結構式的衛教，特別是針對吸入器的使用和服藥遵囑性，以及用藥評估接受適當的治療，其他臨床問題，包括建議戒菸、提升免疫力、適當運動及共病症管理。

ACO 的病人相較僅有氣喘或肺阻塞病人較常發生症狀惡化，因此鼓勵轉介專科做更進一步評估。

表 6-2：氣喘和 / 或肺阻塞病人的起始治療架構

臨床表現型 – 具慢性呼吸道症狀之成人（呼吸困難、咳嗽、胸悶、喘鳴）		
高可能性為氣喘 若具以下症狀視為氣喘給予治療	具氣喘及肺阻塞症狀 視為氣喘給予治療	可能為肺阻塞 若具備以下數個症狀 視為肺阻塞給予治療
<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> • 症狀嚴重度隨著時間而變化 <ul style="list-style-type: none"> — 可能的誘發因子包含大笑、運動、過敏、季節性 — 好發於 40 歲前 — 症狀自行改善或在使用支氣管擴張劑數分鐘後或使用 ICS 數日到數週後改善 <p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 可逆性呼氣氣流受限 • 也可能出現持續性呼吸道氣流受阻 	<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> • 症狀間歇性或陣發性出現 <ul style="list-style-type: none"> — 發病時間可能早於或晚於 40 歲 • 可能有吸菸史及 / 或暴露於其他毒性物質，或低出生體重或呼吸道疾病如結核病 • 具左側之任一氣喘病徵（例如：常見誘發因子；症狀自行改善或在使用支氣管擴張劑或 ICS 後改善；現在或年幼時曾被診斷為氣喘） <p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 持續性呼氣氣流受限 • 使用支氣管擴張劑後是否有好轉 	<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> • 持續性呼吸困難（大部分日子） <ul style="list-style-type: none"> — 40 歲之後發病 — 身體活動受限 — 可能持續咳嗽 / 有痰 — 支氣管擴張劑僅能提供有限的緩解 • 吸菸史及 / 或暴露於其他毒性物質，或低出生體重或呼吸道疾病如結核病 • 過去或現在沒有被診斷為氣喘 <p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 持續性呼氣氣流受限 • 使用支氣管擴張劑後是否有好轉



起始藥物治療（參照第三章階梯式治療圖：共病症及危險因子的管理處置）

高可能性為氣喘 若具以下症狀視為氣喘給予 治療	具氣喘及肺阻塞症狀 視為氣喘給予治療	可能為肺阻塞 若具備以下數個症狀 視為肺阻塞給予治療
<ul style="list-style-type: none"> • 包含 ICS 的治療為必要，降低嚴重惡化及死亡的風險。見第三章階梯式治療圖 <ul style="list-style-type: none"> — 需要時可將低劑量 ICS-formoterol 作為緩解型藥物使用，見第三章階梯式治療圖 • 建議不要在沒有合併 ICS 的情況下，單獨以 LABA 及 / 或 LAMA 治療 • 避免持續使用 OCS 	<ul style="list-style-type: none"> • 包含 ICS 的治療為必要，降低嚴重惡化及死亡的風險。見第三章階梯式治療圖 • 通常需要加上吸入型 LABA 和 / 或 LAMA 的使用 • 其他的肺阻塞治療可參見 GOLD 診治指引 • 建議不要在沒有合併 ICS 的情況下，單獨以吸入型 LABA 及 / 或 LAMA 治療 • 避免持續使用 OCS 	<ul style="list-style-type: none"> • 給予肺阻塞的治療（參照 GOLD 診治指引） <ul style="list-style-type: none"> — 起始治療藥物為吸入型 LAMA 和 / 或 LABA — 依照 GOLD 診治指引，以下情況可添加 ICS 治療：住院病人、一年中惡化次數 ≥ 2 次需要使 OCS 或是血液中嗜酸性白血球數 ≥ 300 顆 / μl • 避免高劑量 ICS，避免持續使用 OCS • 不建議使用含 ICS 的緩解型藥物

2~3 個月後追蹤病人情況，若仍無法確認診斷或治療反應不佳，建議轉診至專科醫療單位

ICS: 吸入型類固醇、LABA: 長效型乙二型交感神經刺激劑、LAMA: 長效型抗膽鹼藥物、OCS: 口服類固醇、GOLD: 肺阻塞全球倡議組織

表 6-3：氣喘與肺阻塞的肺量計測試

肺功能變化	氣喘	肺阻塞	氣喘與肺阻塞重疊 (ACO)
使用支氣管擴張劑前或後，FEV ₁ / FVC 之比值正常	有此現象	無此現象	無此現象
使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ / FVC 之比值下降 (< 低於正常值下限或 <0.7 (GOLD))	具氣流受限的症狀，但可能自發性或經治療好轉	肺阻塞的必要診斷條件	ACO 的必要診斷條件
使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ ≥ 80% 預測值	有此現象 (在氣喘症狀獲得良好控制下或症狀出現的間歇期)	代表有輕度持續性氣流受限	代表有輕度持續性氣流受限
使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ < 80% 預測值	有此現象，為氣喘症狀加重的危險因子	氣流受限嚴重度及未來風險事件的預測指標 (例如：死亡率及肺阻塞惡化)	就氣喘及肺阻塞而論
使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ 較基礎值改善 >12% 和 200ml (可逆性氣流受限)	通常在氣喘發作的某個期間出現，但是當氣喘症狀控制良好或使用控制療法時可能無此現象	常見，尤其是當 FEV ₁ 數值低的時候	常見，尤其是當 FEV ₁ 數值低的時候
使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ 較基礎值改善 >12% 和 400ml (明顯的可逆性氣流受限)	高度可能	罕見	有此現象

FEV₁: 用力呼氣一秒量、FVC: 用力呼氣肺活量、GOLD: 肺阻塞全球倡議組織



表 6-4：可用於區辨氣喘和肺阻塞的特定檢驗

	氣喘	肺阻塞
肺功能測試		
一氧化碳擴散係數 (DLco)	正常 (或略微升高)	經常降低
動脈血氣體分析 (arterial blood gases)	發作以外時間正常	重度肺阻塞病人症狀惡化以外的時間可能出現慢性異常
呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness) (AHR)	無法被用於區辨氣喘和肺阻塞，但較高的 AHR 較傾向於氣喘	
影像檢測		
高解析度電腦斷層掃描 (high resolution CT scan, HRCT)	通常為正常，但可能會觀察到肺部空氣滯積和支氣管壁加厚的現象	低密度區 (low attenuation areas) 可用以量化表示肺部空氣滯積或肺氣腫的變化；或可觀察到支氣管壁增厚和肺動脈高壓的現象
發炎生物標記		
過敏測試呈陽性反應 (特異性 IgE 和 / 或皮膚針刺過敏檢查)	增加過敏性氣喘的可能性，並非氣喘的必要診斷條件	與盛行率背景相符，無法用以排除肺阻塞的診斷
呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO)	非吸菸者之 FeNO 呈現高濃度 (>50 ppb)，表示與嗜酸性呼吸道發炎具中度相關	通常為正常，但吸菸者偏低
血中嗜酸性白血球增多 (blood eosinophilia)	支持診斷為嗜酸性呼吸道發炎	可能出現此現象，包含肺阻塞惡化期間
痰液發炎細胞分析 (sputum inflammatory cell analysis)	尚未在大量族群中確立可用之鑑別診斷	

DLco：一氧化碳擴散係數 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide)、AHR：呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness)、FeNO：呼氣一氧化氮濃度 (fractional concentration of exhaled nitric oxide)、IgE：免疫球蛋白 E

◆ 未來研究方向

目前迫切的需要更多的研究來讓大家更加認識 ACO 和提供安全有效的治療建議。因在大多數的隨機對照臨床試驗中，不具典型氣喘症狀或典型肺阻塞症狀的病人，或同時具有氣喘及肺阻塞症狀的病人，通常都會被除排在試驗或是機轉研究外。

未來的研究方向應包含有呼吸道症狀或有慢性呼吸道受阻病人之臨床及生理特徵、生物標記和潛在致病機制的研究。同時，本章從臨床醫師，特別是基層醫療單位及非胸腔專科醫師的觀點，提供了關於診斷及初步治療的建議。針對 ACO，日後需要進一步以實證醫學為基礎的研究，來定義 ACO，以及 ACO 病人更詳細的分類，並鼓勵建立可用於臨床之有效治療。

◆ 第六章 參考文獻

1. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1241-1249.
2. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761-767.
3. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279-285.
4. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34(4):812-818.
5. Inoue H, Nagase T, Morita S, Yoshida A, Jinnai T, Ichinose M. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1803-1810.
6. Kendzerska T, Sadatsafavi M, Aaron SD, et al. Concurrent physician-diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A population study of prevalence, incidence and mortality. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173830.
7. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int*. 2018;67(2):165-171.
8. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, et al. Prevalence and Characteristics of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in Routine Primary Care Practices. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(9):1143-1150.
9. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136065.
10. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728-735.
11. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J*. 2013;7(4):342-346.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD*. 2020.
13. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(20):2583-2593.
14. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting β agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax*. 2012;67(4):342-349.
15. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
16. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1147-1154.
17. Global Initiative for Asthma. *2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020.





台灣胸腔暨重症加護醫學會
Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine