



台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine

內政部立案證書台內社字第8905002號

# 氣喘的藥物與非藥物治療



## CONTENTS

---

- 氣喘治療基本原則
  - 氣喘的治療目標
  - 以氣喘控制為導向之處置方案
- 控制氣喘的方式
  - 藥物治療、非藥物治療
- 氣喘的治療方案
  - 階梯式治療原則
- 確保治療療效與安全性
  - 病患遵囑性



# 氣喘治療控制目標

## ◆ 控制症狀 ( Symptom control )

- 控制氣喘相關症狀
- 維持正常活動

## ◆ 避免或降低未來風險 ( Risk reduction )

- 氣喘急性發作
- 氣道重塑發生
- 藥物副作用
- 氣喘相關死亡

# 以控制為目標的氣喘個體化治療

- 治療可修正的危險因子及共病症
- 非藥物治療策略
- 教育及技巧訓練
- 氣喘藥物



- 症狀
- 急性發作
- 副作用
- 肺功能
- 病人滿意度

- 確認診斷
- 症狀控制及調整風險因子 (包括肺功能)
- 共病症
- 吸入器技巧及遵囑性
- 病人偏愛及病患目標



# 控制氣喘的方式-藥物治療

## 控制型藥物 ( controller )

- 吸入型類固醇 ( ICS )
- 口服型類固醇 ( OCS )
- 長效乙二型交感神經刺激劑 ( LABA )
- 長效抗膽鹼藥物 ( LAMA )
- 白三烯素受體拮抗劑 ( LTRA )
- 茶鹼 ( theophylline )
- 肥大細胞安定劑
- 抗 IgE 抗體
- 抗 IL-5/IL-5R 抗體
- 抗 IL-4R 抗體
- 抗 TSLP 抗體

## 緩解型藥物 ( reliever )

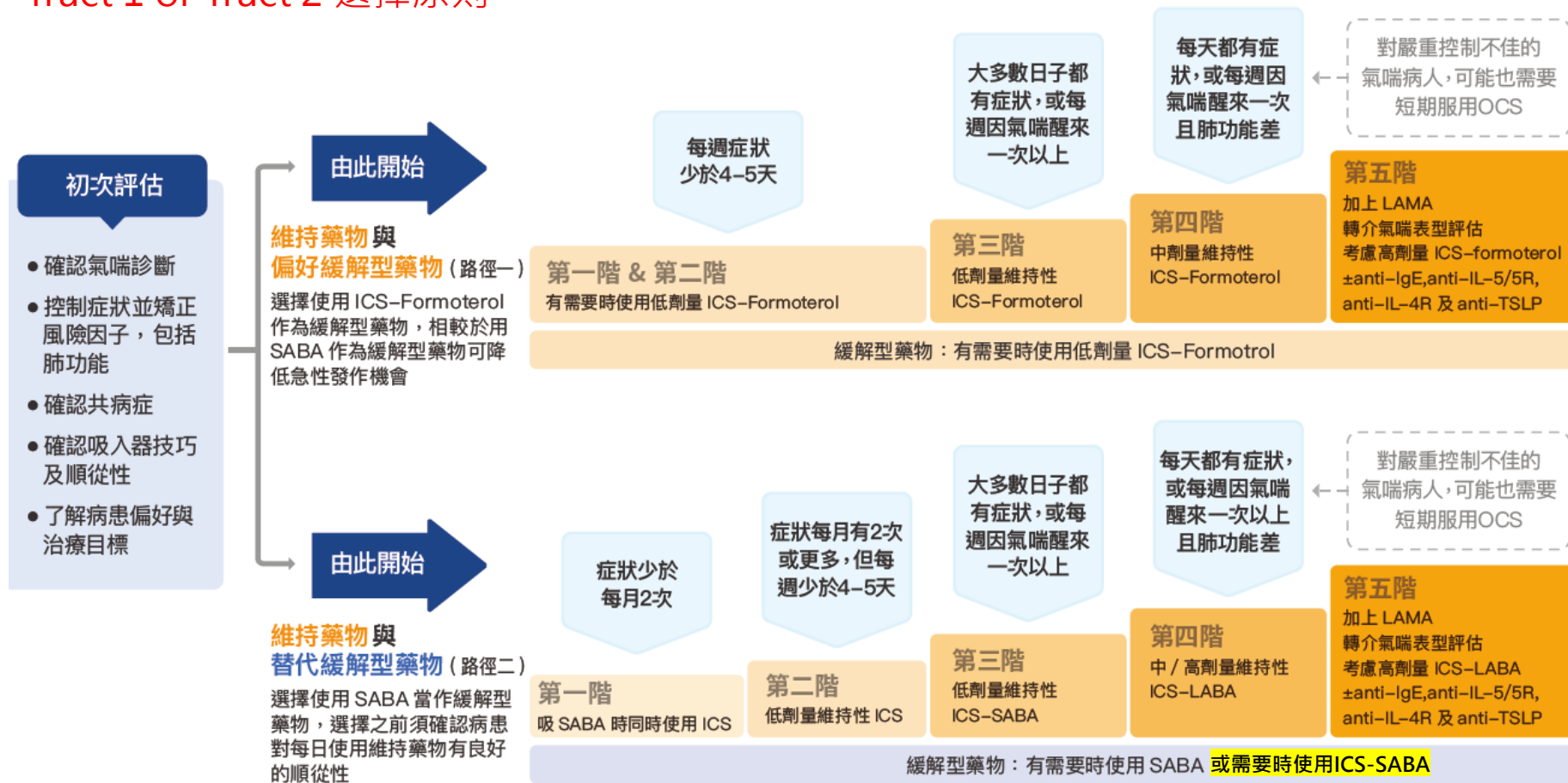
- 短效乙二型交感神經刺激劑 ( SABA )
- 短效抗膽鹼藥物  
( SAMA )

## 其他特殊藥物

- 舌下減敏療法 ( sublingual immunotherapy · SLIT )
- azithromycin

# 階梯式治療原則

## Tract 1 or Tract 2 選擇原則



ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) ; LABA: 長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting  $\beta_2$  agonists) ; MART: 維持及緩解策略 (maintenance and reliever therapy) ; OCS: 口服類固醇 (oral corticosteroid) ; SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting  $\beta_2$  agonists) ; LAMA: 長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist) ; IgE: 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E) ; IL-5/5R: 介白素 -5 / 介白素 -5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor) ; IL-4/4R: 介白素 -4 / 介白素 -4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor) ; TSLP: 胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)



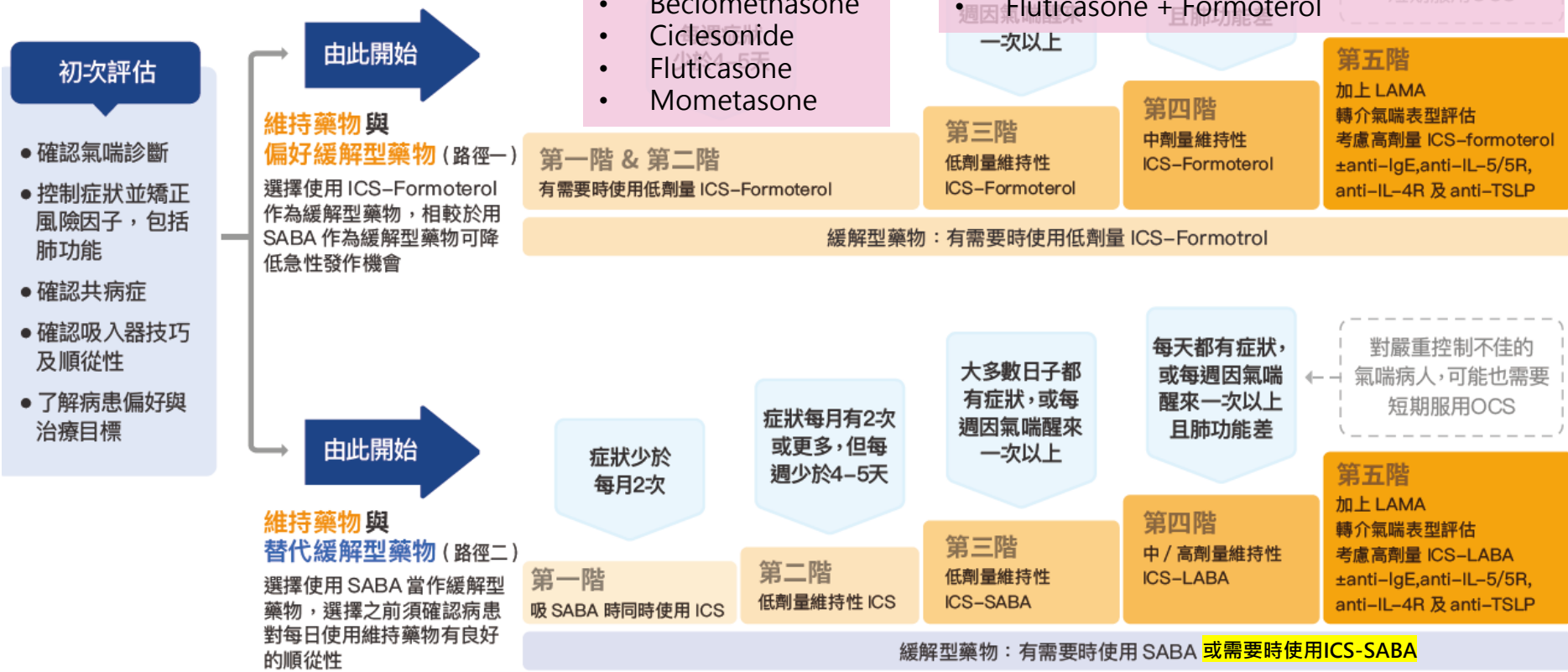


# 階梯式治療原則

若病患對每日使用吸入性類固醇的順從性差，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。

## 每2-3個月評估治療成效 升階治療前應先評估

- 氣喘診斷是否正確
- 氣喘症狀控制、風險因子及肺功能
- 病患是否正確使用吸入器
- 病患用藥順從性及偏好
- 是否有其他共病症



ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid); LABA: 長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting  $\beta_2$  agonists); MART: 維持及緩解策略 (maintenance and reliever therapy); OCS: 口服類固醇 (oral corticosteroid); SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting  $\beta_2$  agonists); LAMA: 長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist); IgE: 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E); IL-5/5R: 介白素 -5 / 介白素 -5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor); IL-4/4R: 介白素 -4 / 介白素 -4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor); TSLP: 胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)

SABA  
• Salbutamol  
• Fenoterol  
• Terbutaline

# 吸入型類固醇低、中、高使用劑量

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 (pMDI, extrafine particle, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	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)	200		400
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		>400

- 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的治療反應因人而異；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，長期使用高劑量ICS，可能增加局部和全身性副作用的風險

DPI: 乾粉式吸入器  
 HFA: 氟氯烷吸入推進劑  
 ICS: 吸入型類固醇  
 pMDI: 壓力型定量吸入器(非氣氣煙製劑)建議與吸藥輔助器搭配使用





# 不再建議單獨使用SABA治療氣喘

- 自 2019 年起，基於安全考量，不再建議單獨使用 SABA 治療氣喘，並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。
- 這些新建議是基於 GINA 過去 12 年來推廣氣喘衛教的成果，提供了輕度氣喘治療新策略的證據，以期達到下列目標：
  - ✓ 減少氣喘急性惡化的相關風險和死亡，包括輕度氣喘病人在內。
  - ✓ 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會導致過敏反應和呼吸道發炎的情況增加；SABA 使用過量（例如一年  $\geq 3$  瓶）與嚴重急性惡化的風險增加有關，如果一年  $\geq 12$  瓶，可能提高氣喘相關死亡的風險。

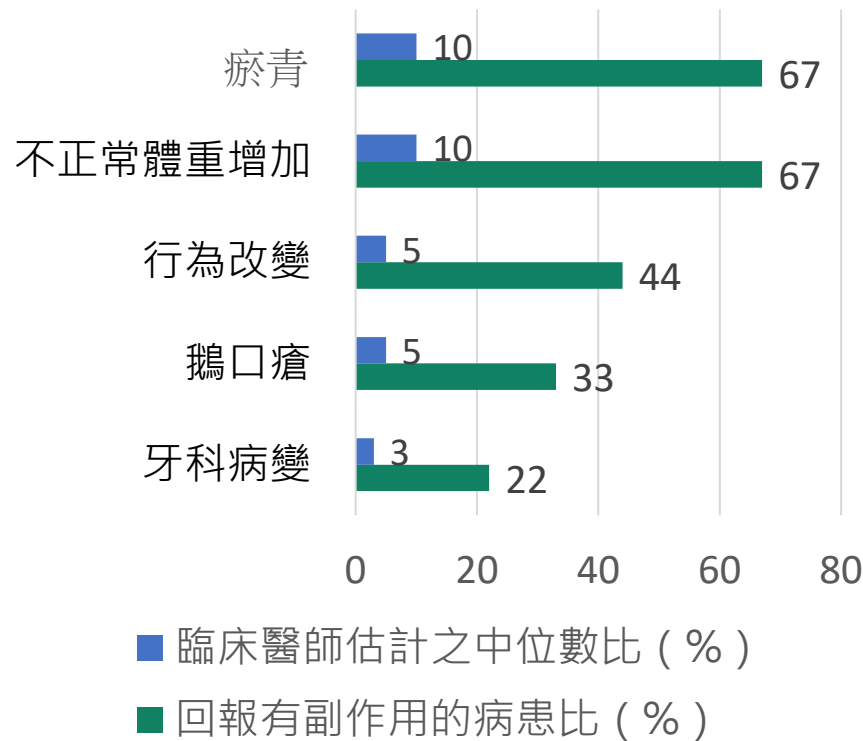


# ICS 治療氣喘之相關副作用

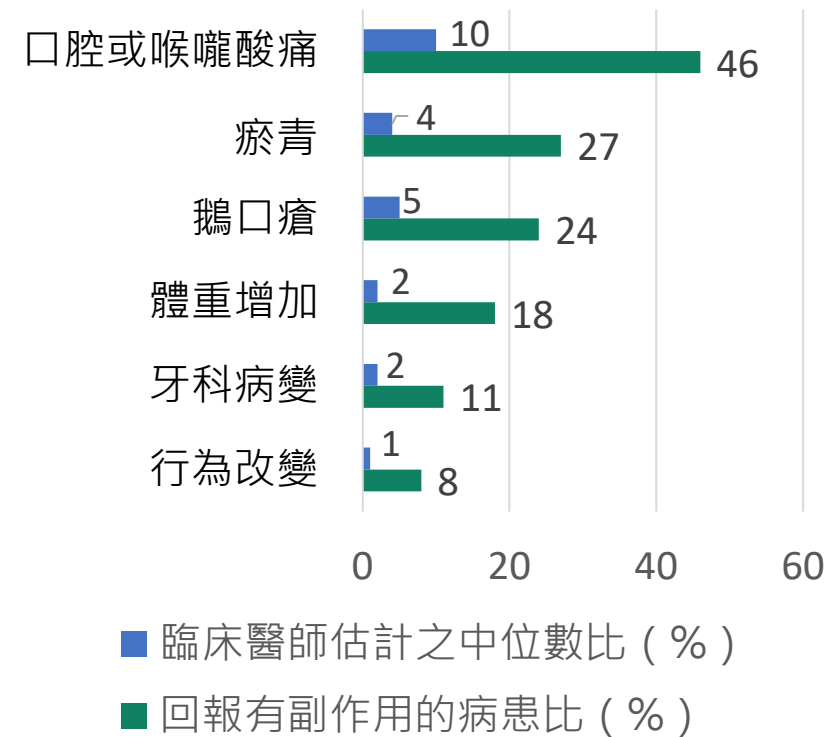
副作用	處置
口咽部念珠菌感染 ( Oropharyngeal candidiasis )	藥水漱口
<ul style="list-style-type: none"><li>- 發聲障礙</li><li>- 上呼吸道受到刺激引發咳嗽</li></ul>	使用吸入輔助器 ( spacer device )
全身性影響 ( 長期高劑量治療 ) <ul style="list-style-type: none"><li>- 瘀青</li><li>- 腎上腺功能受到抑制</li><li>- 骨密度下降</li><li>- 結核感染風險上升</li></ul>	若每日使用 budesonide 或相似藥物之劑量低於 400 mcg，ICS 並不會造成全身性影響

# 類固醇治療用於氣喘之病患自述副作用

**ICS 副作用**  
病患自述與醫師估計間的差異



**OCS 副作用**  
病患自述與醫師估計間的差異



**A UK-wide, cross-sectional study :  
醫師評估副作用的發生率與病患自述的副作用有明顯的差異**



# 白三烯素受體拮抗劑 ( LTRA )






- LTRA 療效於成人而言，比 ICS 較差<sup>2</sup>，但就兒童而言並無明顯差異<sup>3</sup>
- 對於不能或不願使用 ICS 的患者而言是很好的起始控制型藥物；例如：對 ICS 產生之副作用無法耐受或併有過敏性鼻炎之患者<sup>4,5</sup>
- 在開立 montelukast (藥品名：欣流) 的處方前，醫師應考慮其益處及風險。美國食品和藥物管理局 (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



# 茶鹼 ( Theophylline )

- 緩釋型茶鹼對於氣喘只有微弱的療效<sup>1-3</sup>，但副作用相當常見，而且在更高的劑量下可能危及生命<sup>4</sup>。

## 目前常用吸入藥物及吸入器

MDI / Nexhaler	pMDI	Accuhaler / Evohaler	Ellipta	Turbuhaler / Rapihaler
				
Beclomethasone dipropionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Salmeterol	Fluticasone furoate + Vilanterol	Budesonide + Formoterol












# ICS/LABA 治療氣喘之相關副作用

副作用	說明
頭痛或痙攣	-
全身性副作用 - 心血管刺激 - 骨骼肌震顫 - 低血鉀	ICS/LABA 的全身性副作用比併用口服乙二型促效劑療法還少
- 可能提高氣喘相關死亡風險 - 急性發作風險提高	- LABA 與 ICS 可安全併用 - LABA 常作為單方療法使用 - LABA 不應取代 ICS 或 OCS 治療

## 目前常用吸入藥物及吸入器

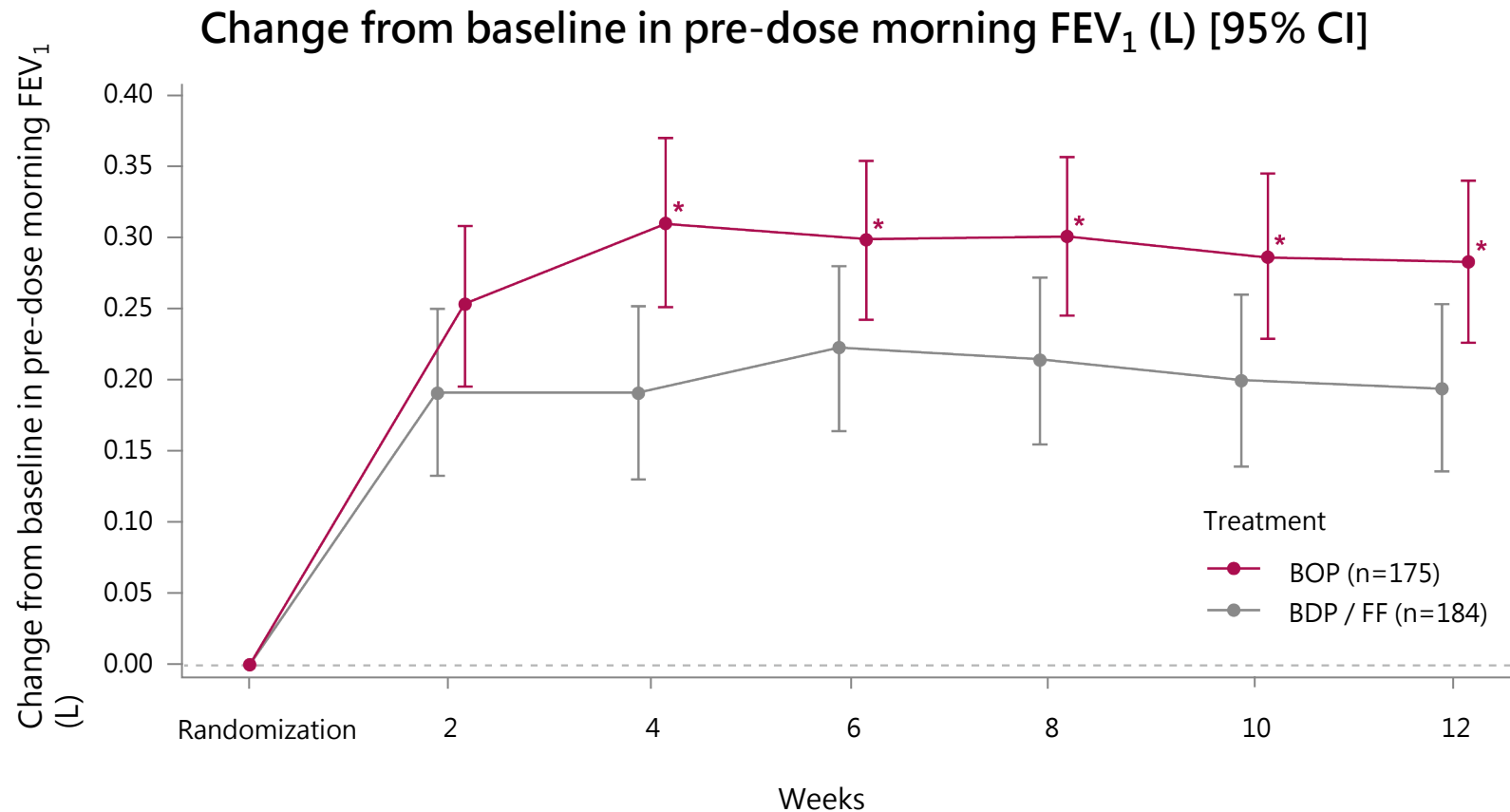
MDI / Nexhaler	pMDI	Accuhaler / Evohaler	Ellipta	Turbuhaler / Rapihaler
				
Beclomethasone dipropionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Salmeterol	Fluticasone furoate + Vilanterol	Budesonide + Formoterol





# BDP/FF 改善肺功能優於單用 BDP

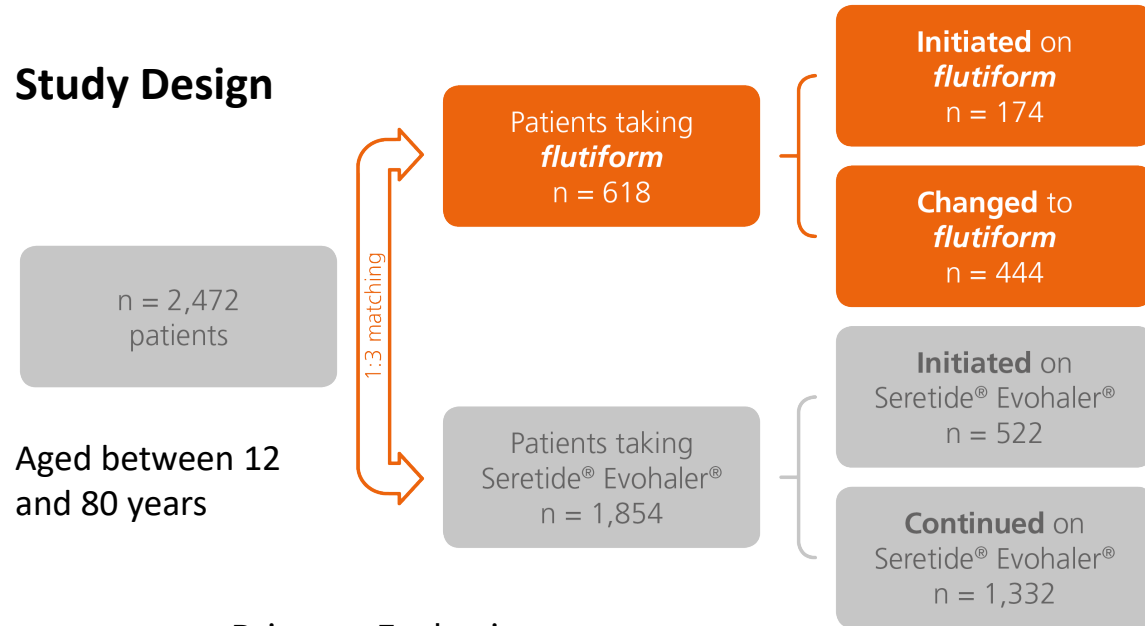
- 12週、隨機雙盲的平行研究
- Beclomethasone/formoterol fumarate ( BDP / FF ) ; beclomethasone ( BDP )





# FP / FOR在避免嚴重急性惡化的療效，不亞於使用FP / SAL

## Study Design








Data from 618 patients initiated on *flutiform*, or changed to *flutiform* from Seretide® Evohaler®, were matched in a 1:3 ratio with data from 1,854 similar patients initiated on, or continuing, Seretide® Evohaler®.

## Primary Endpoint

Matched cohort	Treatment group		Mean difference in proportion of 'no exacerbation' (FP/FO R-FP/SAL), % (95 %CI)	Non-inferiority met? (Lower 95% CI > -3.5%)
	FP/ FOR (n=618)	FP/SAL (n=1854)		
Exacerbations (ATS/ERS definition)				
No, n (%)	458 (74)	1372 (74)	0.008 (-0.032, 0.047)	-3.5%: MET
Yes, n (%)	160 (26)	482 (26)		
		n/a		

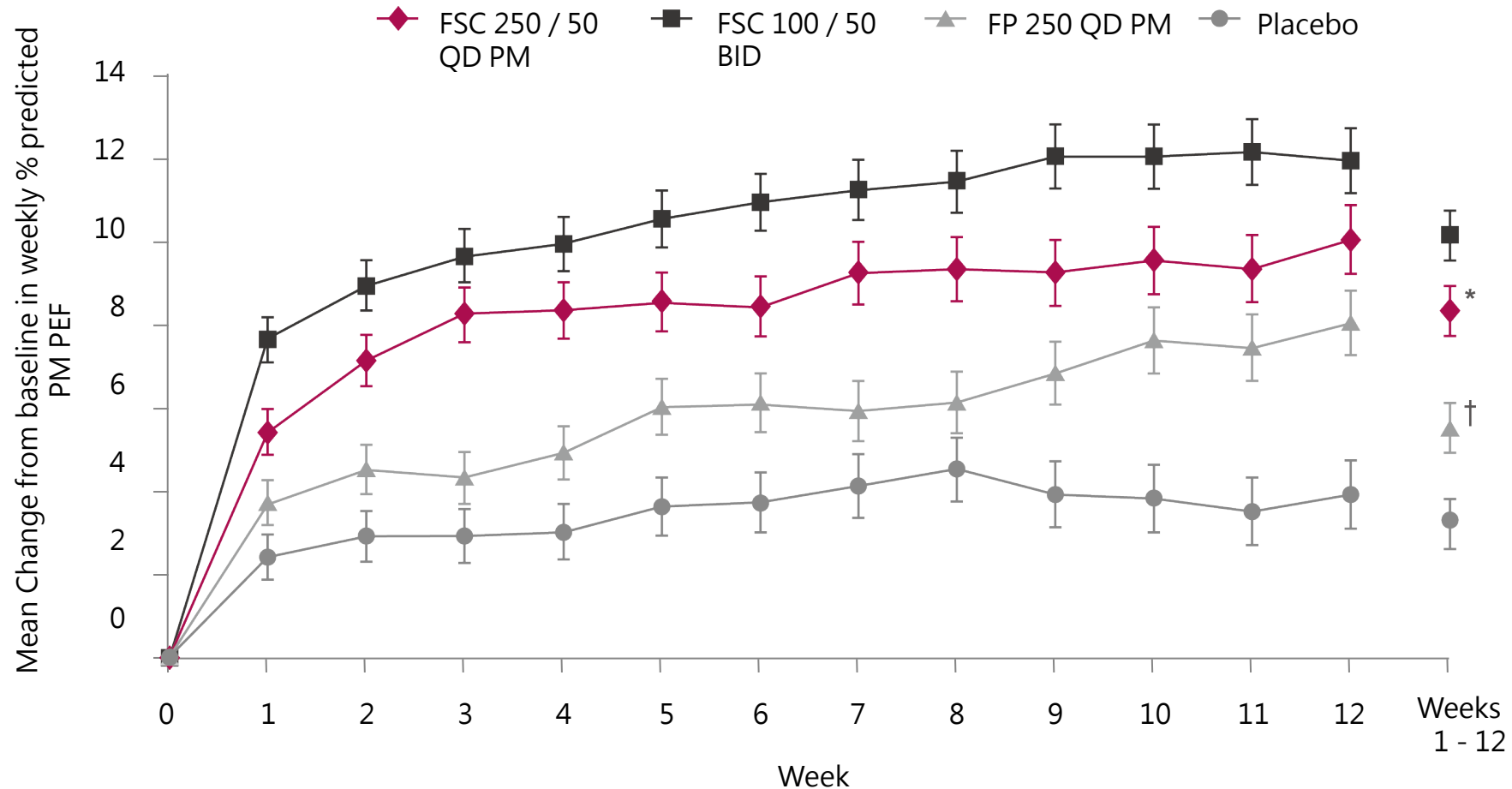
## 目前常用吸入藥物及吸入器

MDI / Nexhaler	pMDI	Accuhaler / Evohaler	Ellipta	Turbuhaler / Rapihaler
				
Beclomethasone dipropionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Salmeterol	Fluticasone furoate + Vilantero	Budesonide + Formoterol





# FSC 對 PEF 的改善優於單一 FP 使用



FSC: fluticasone / salmeterol; FP: fluticasone.

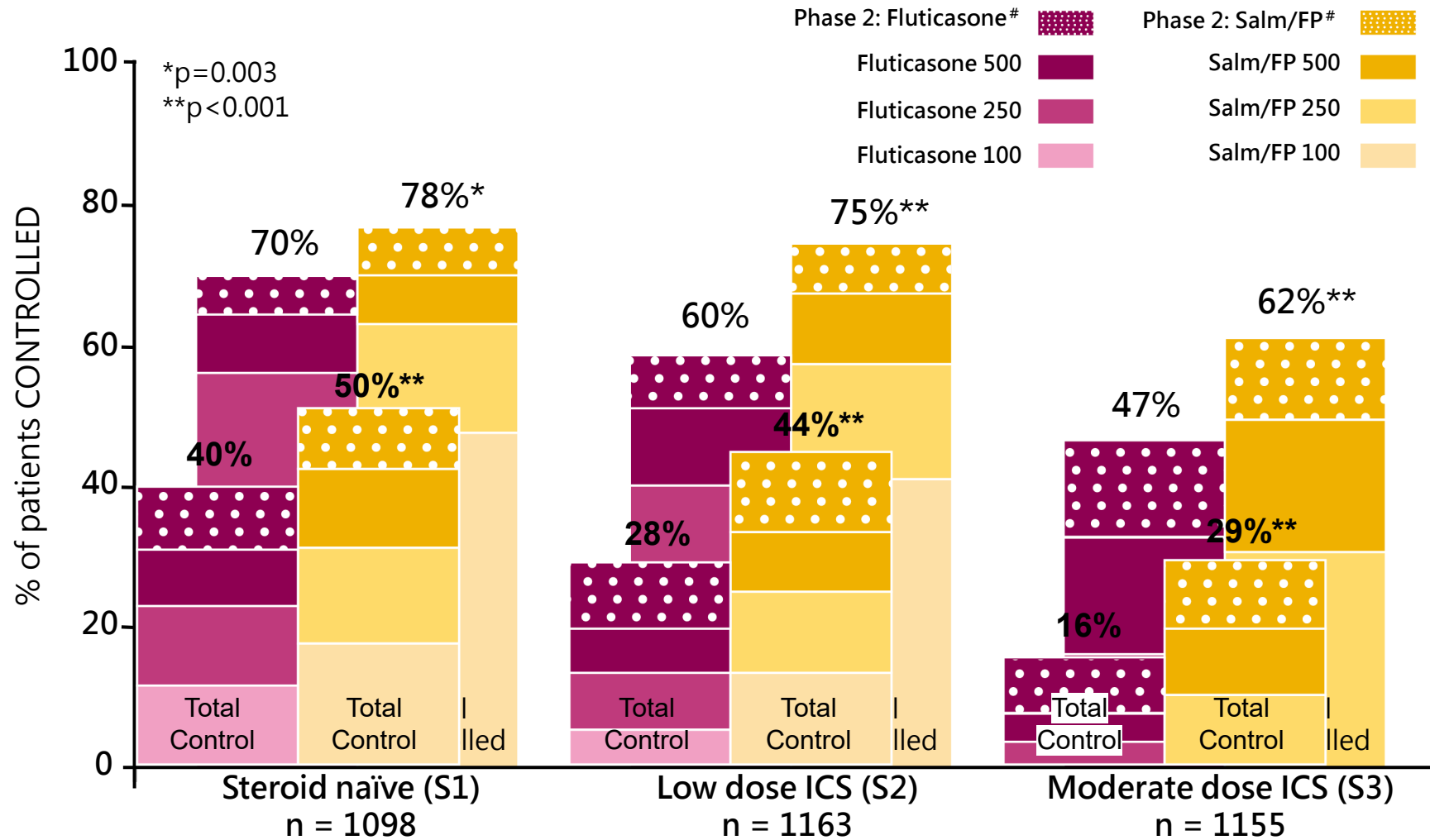
\* FSC 250/50 QD vs FP 250 QD,  $p < 0.001$ ; FSC 250/50 QD vs FSC 100/50 BID,  $p = 0.033$

† FP 250 QD vs PLA,  $p = 0.006$





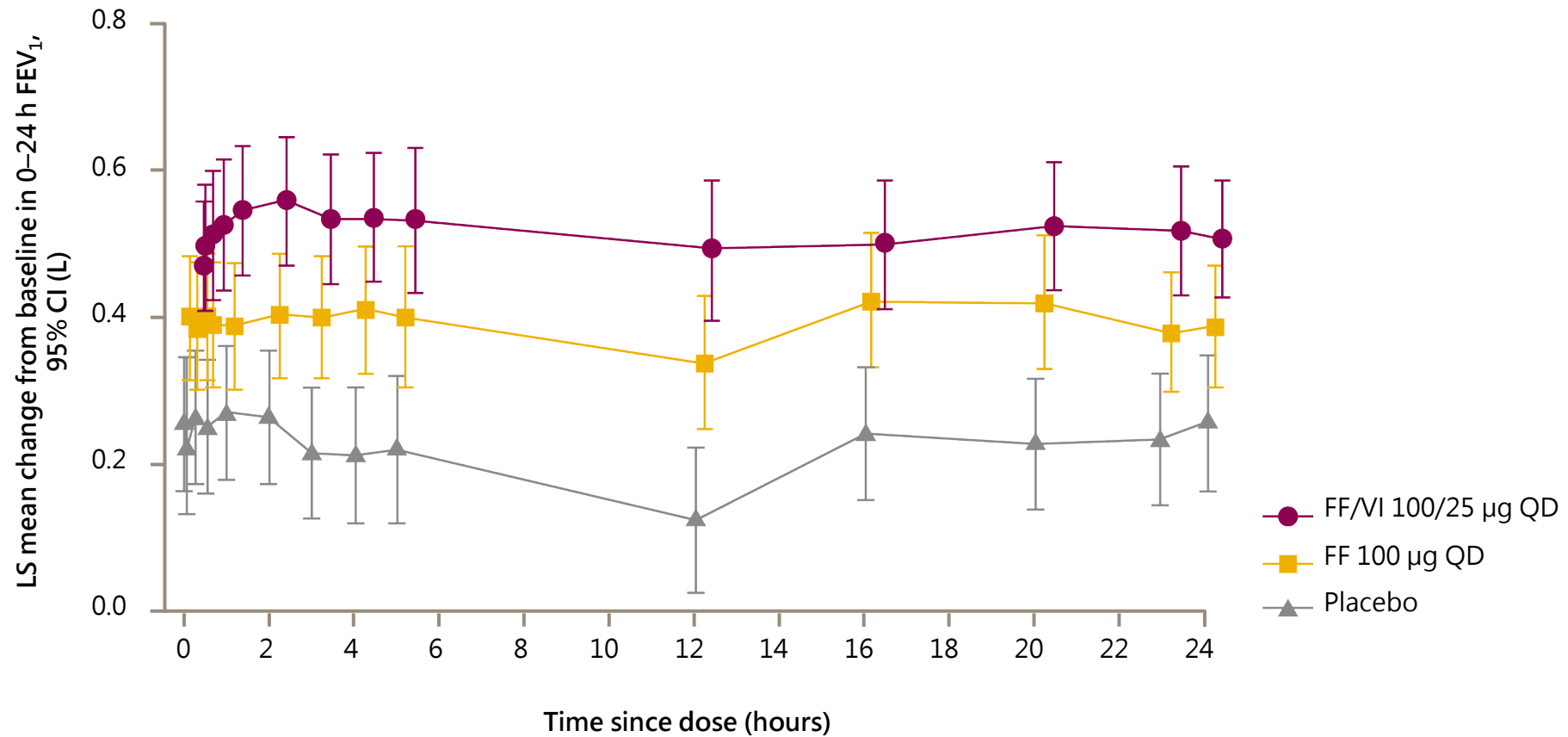
# FSC 階梯式治療可以達到 GINA 定義的氣喘控制



\*Patients entered phase II either after achieving totally controlled asthma or after 12 weeks on the maximum dose of study medication. During phase II, patients remained on the dose at which they achieved totally controlled asthma or the maximum dose of study medication until the end of the 1-year double-blind treatment period.



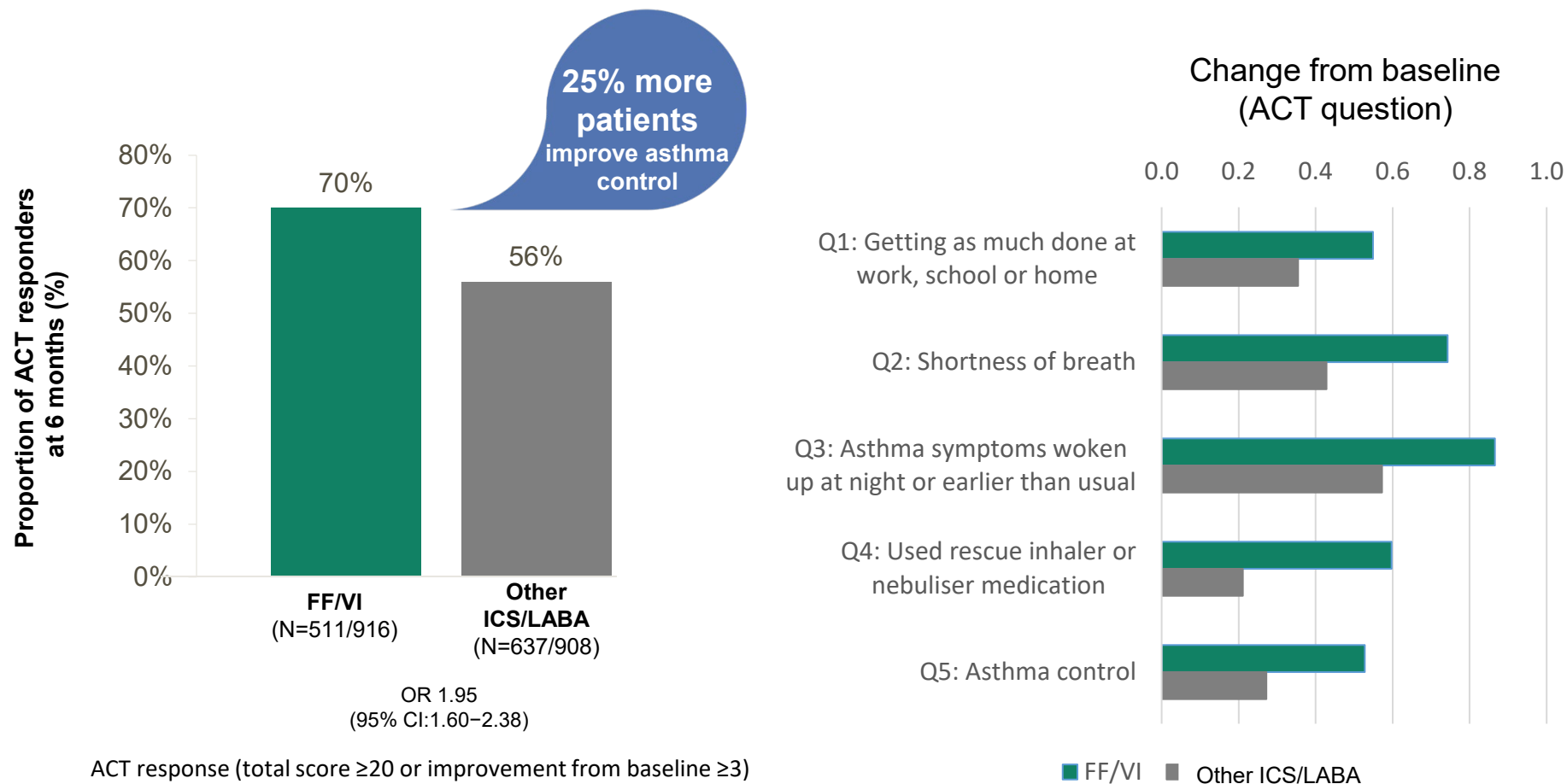
# FF/VI QD 可穩定提升 24 小時 FEV<sub>1</sub>





# FF/VI 多幫助25%病患改善氣喘控制

Relvar Salford Lung study in asthma is a robust and unique type of RCT reflecting patients you see in everyday clinical practice<sup>1</sup>. The trial includes patients with asthma diagnosed by general practitioner



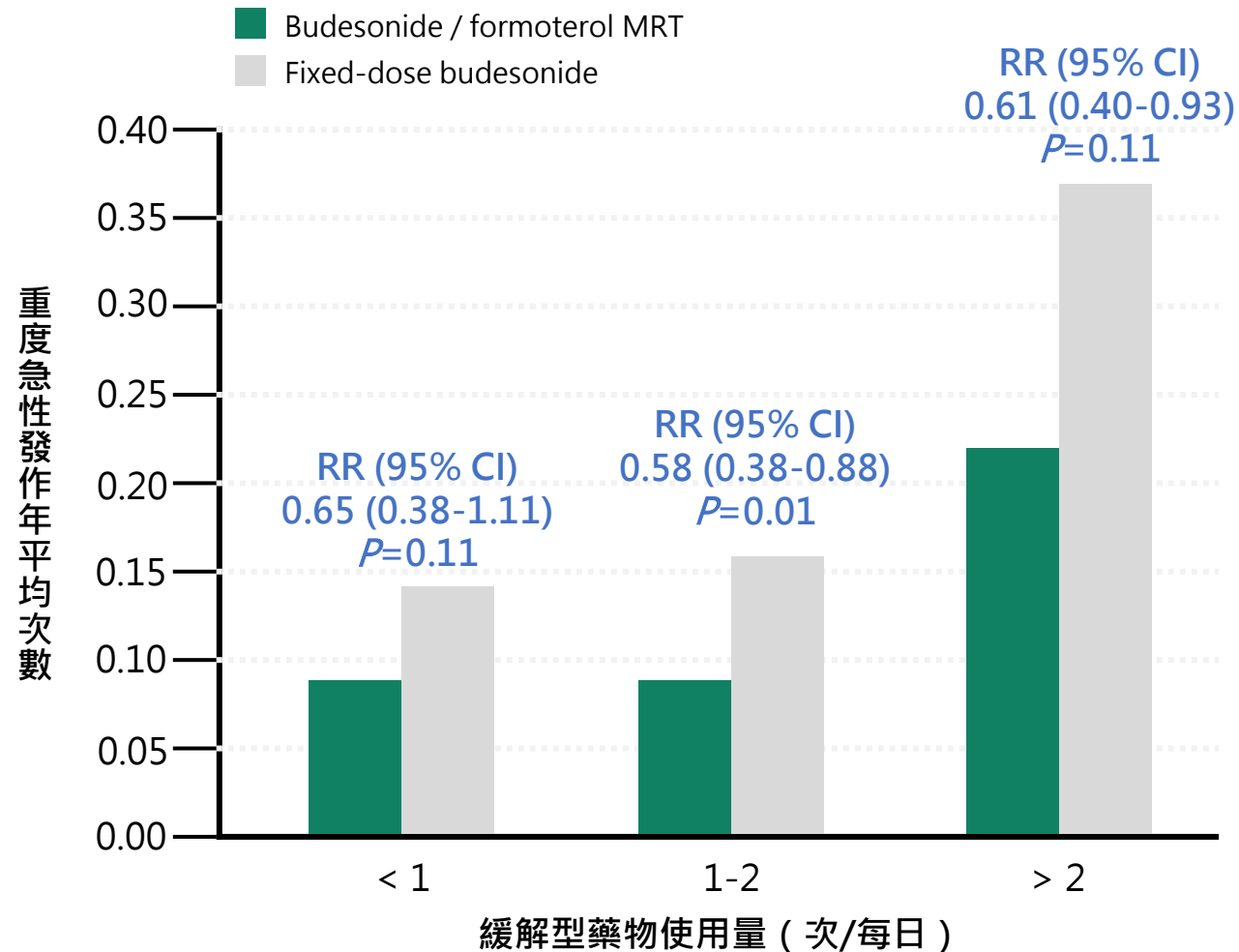
## 目前常用吸入藥物及吸入器

MDI / Nexhaler	pMDI	Accuhaler / Evohaler	Ellipta	<b>Turbuhaler / Rapihaler</b>
				
Beclomethasone dipropionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Formoterol	Fluticasone propionate + Salmeterol	Fluticasone furoate + Vilanterol	<b>Budesonide + Formoterol</b>



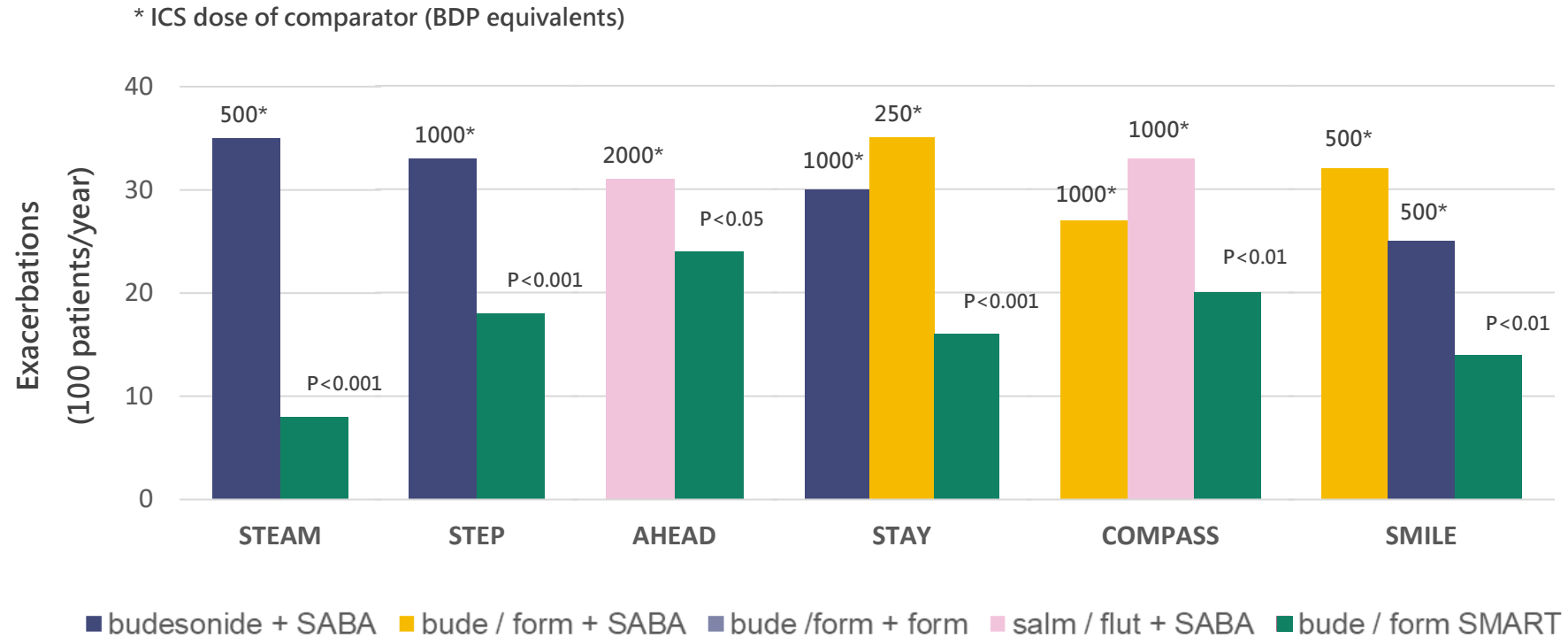


# Budesonide / formoterol 相較於高劑量budesonide + SABA 急性氣喘發作風險較低





# 各大型研究皆證實SMART 顯著降低氣喘惡化發生



STEAM: Rabe KF, et al. Chest. 2006;129:246-56.

STAY: O'Byrne PM, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:129-36.

STEP: Scicchitano R, et al. Curr Med Res Opin. 2004;20:1403-18.

SMILE: Rabe KF, et al. Lancet. 2006;368:744-53.

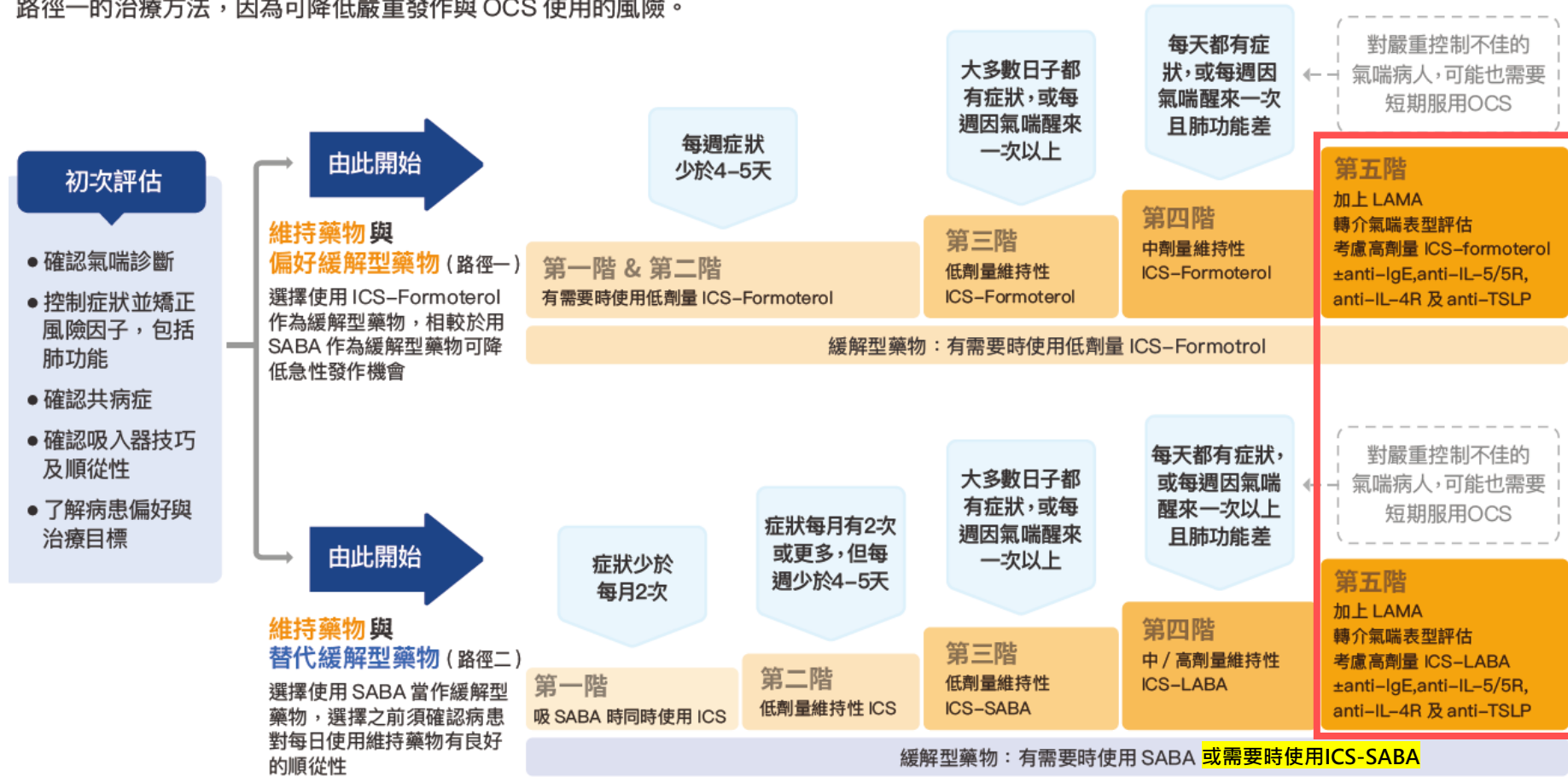
COMPASS: Kuna P, et al. Int J Clin Pract. 2007;61:725-36.

AHEAD: Bousquet J, et al. Respir Med. 2007;101:2437-46.



# 階梯式治療原則 step 5 (+LAMA)

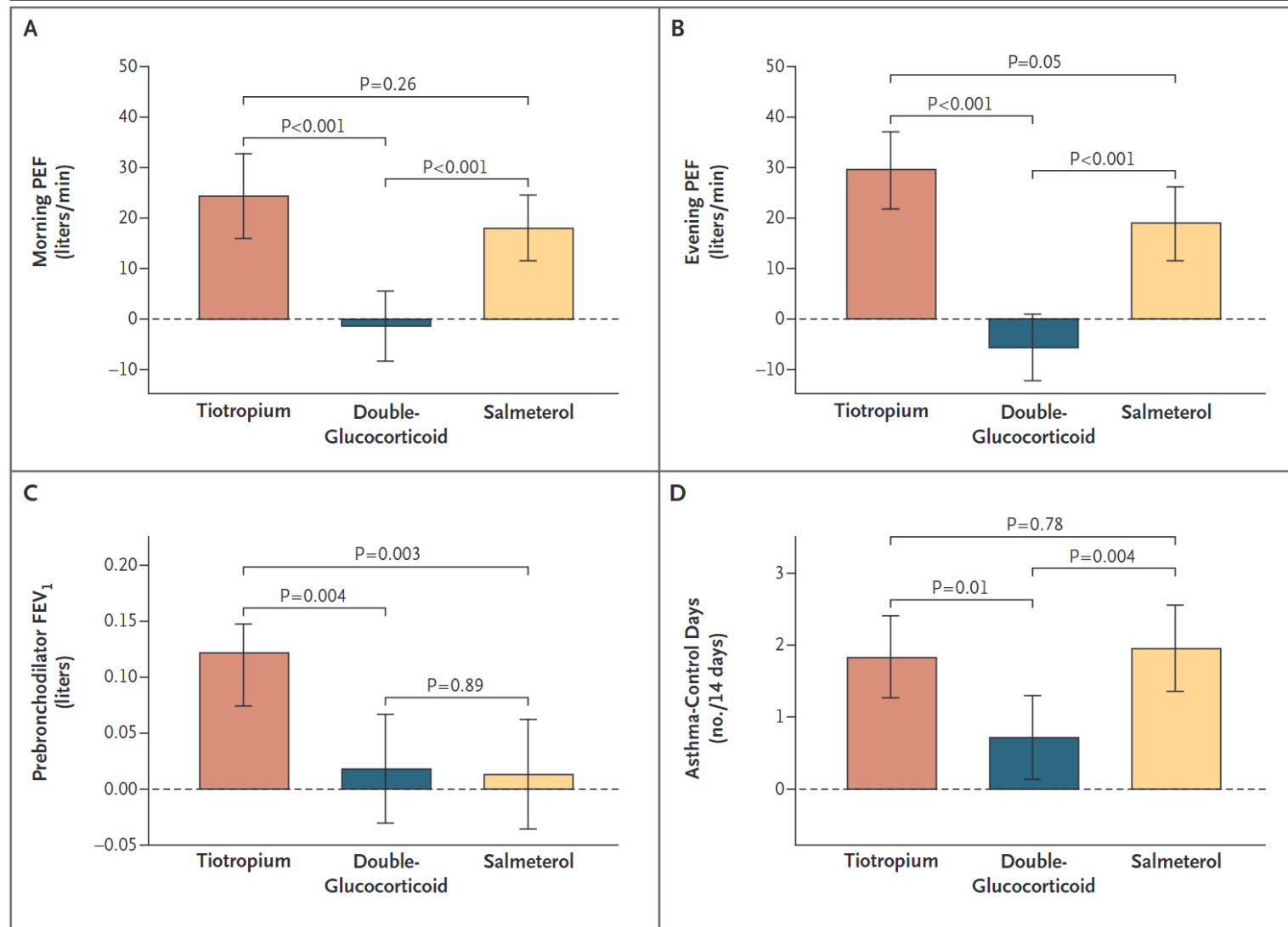
若病患對每日使用吸入性類固醇的順從性差，即使症狀不頻繁，仍偏向選擇路徑一的治療方法，因為可降低嚴重發作與 OCS 使用的風險。



ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) ; LABA: 長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting  $\beta_2$  agonists) ; MART: 維持及緩解策略 (maintenance and reliever therapy) ; OCS: 口服類固醇 (oral corticosteroid) ; SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting  $\beta_2$  agonists) ; LAMA: 長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist) ; IgE: 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E) ; IL-5/5R: 介白素-5 / 介白素-5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor) ; IL-4/4R: 介白素-4 / 介白素-4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor) ; TSLP: 胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)



# 在部分控制不好的氣喘患者，Tiotropium與吸入型類固醇並用可協助改善氣道功能相關參數

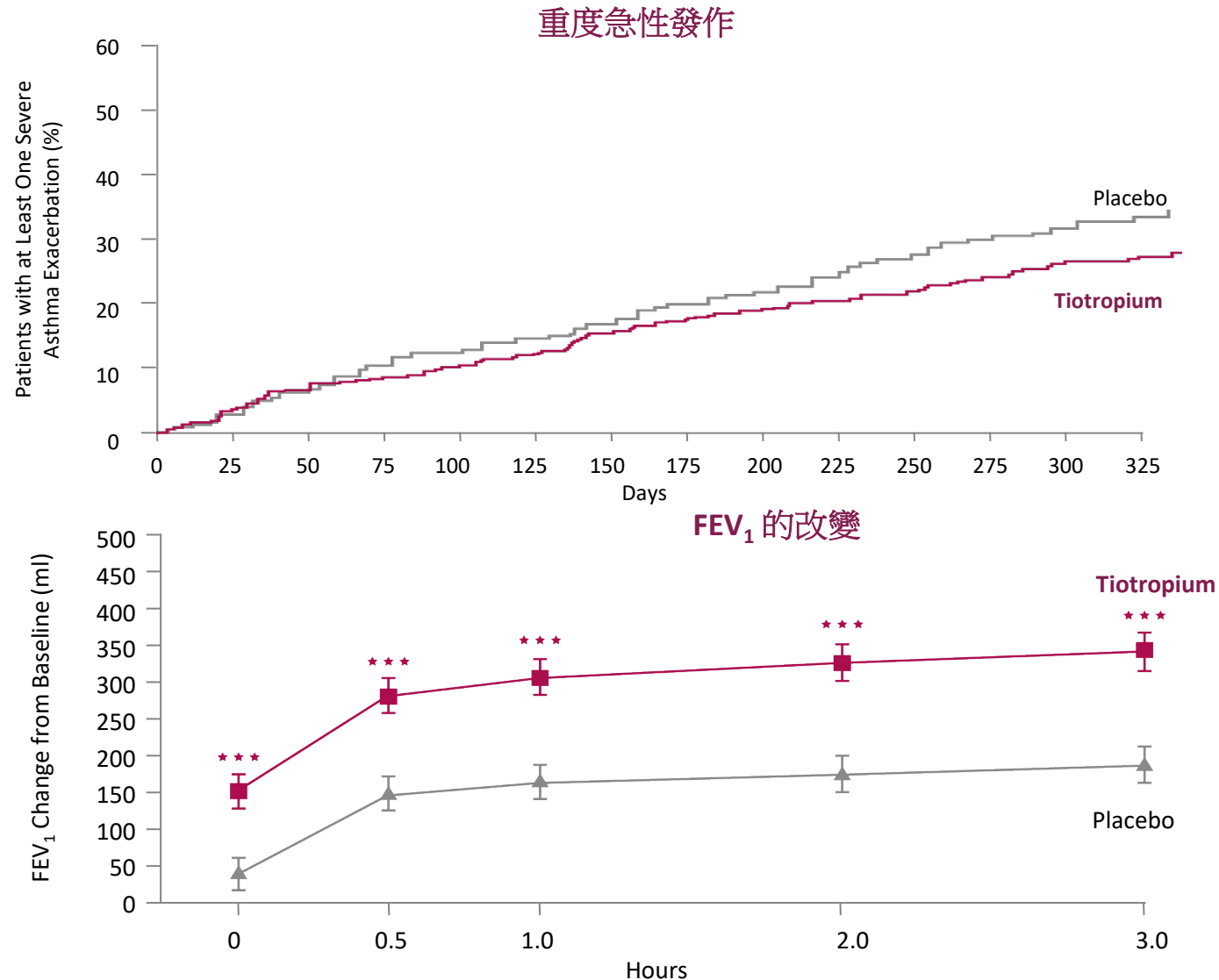




# Tiotropium 可協助降低嚴重氣喘發作風險與改善嚴重型氣喘病患肺功能

## PrimoTinA-asthma

:試驗分為試驗 1 與試驗 2，兩者設計完全相同且均為隨機雙盲、安慰劑對照的平行試驗





# Tiotropium 與安慰劑相比，不良反應並無顯著差異

不良反應事件 n, (%)	試驗 1		試驗 2	
	Tiotropium ( n = 237 )	Placebo ( n = 222 )	Tiotropium ( n = 219 )	Placebo ( n = 234 )
任何不良藥物反應	167 (70.5)	170 (76.6)	168 (76.7)	196 (83.8)
氣喘	91 (38.4)	109 (49.1)	91 (41.6)	123 (52.6)
PEFR 下降	49 (20.7)	58 (26.1)	44 (20.1)	64 (27.4)
咽喉炎	19 (8.0)	20 (9.0)	32 (14.6)	36 (15.4)
頭痛	12 (5.1)	13 (5.9)	17 (7.8)	20 (8.5)
支氣管炎	12 (5.1)	10 (4.5)	13 (5.9)	10 (4.3)
鼻竇炎	3 (1.3)	10 (4.5)	13 (5.9)	12 (5.1)
上呼吸道感染	13 (5.5)	6 (2.7)	8 (3.7)	10 (4.3)
流感	10 (4.2)	4 (1.8)	10 (4.6)	10 (4.3)
咳嗽	6 (2.5)	5 (2.3)	7 (3.2)	8 (3.4)
背痛	3 (1.3)	7 (3.2)	8 (3.7)	5 (2.1)
咽喉疼痛	3 (1.3)	5 (2.3)	6 (2.7)	6 (2.6)
肺炎	7 (3.0)	1 (0.5)	5 (2.3)	6 (2.6)
關節疼痛	6 (2.5)	2 (0.9)	4 (1.8)	7 (3.0)
發聲障礙	5 (2.1)	4 (1.8)	5 (2.3)	4 (1.7)
腹瀉	4 (1.7)	4 (1.8)	4 (1.8)	6 (2.6)
呼吸道感染	5 (2.1)	5 (2.3)	2 (0.9)	6 (2.6)
過敏性鼻炎	3 (1.3)	2 (0.9)	10 (4.6)	1 (0.4)
高血壓	2 (0.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	8 (3.4)
失眠	0	1 (0.5)	2 (0.9)	9 (3.8)



# 嚴重氣喘病患加上Tiotropium使用是否會減少急性發作次數?

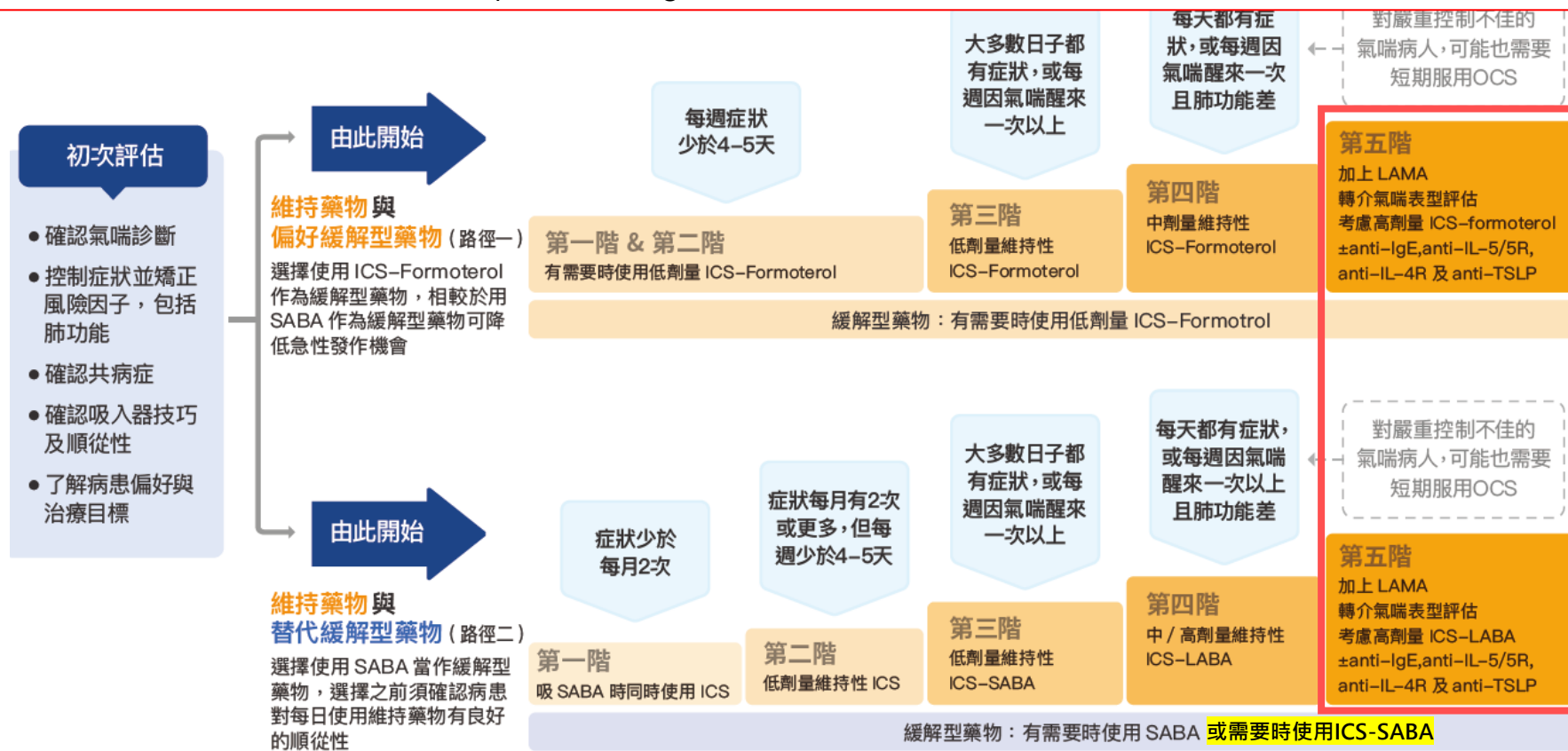
GRDAE 建議等級	臨床建議內容
1A	建議使用Tiotropium以減少嚴重氣喘急性惡化發作頻率。(強建議，證據等級高)

# 階梯式治療原則 step 5

## Step 5 :

### 首選用藥：參考表現型(phenotype)評估並考慮附加治療

- 症狀無法控制或持續惡化，先追蹤吸入劑使用技巧及遵醫囑性，並轉介接受胸腔專科評估，包括嚴重氣喘表現型分型檢查
- 也可考慮加入附加藥物治療: tiotropium、anti-IgE、anti-IL5/5R、anti-IL4R、anti-TSLP



ICS: 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) ; LABA: 長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting  $\beta_2$  agonists) ; MART: 維持及緩解策略 (maintenance and reliever therapy) ; OCS: 口服類固醇 (oral corticosteroid) ; SABA: 短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting  $\beta_2$  agonists) ; LAMA: 長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist) ; IgE: 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E) ; IL-5/5R: 介白素 -5 / 介白素 -5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor) ; IL-4/4R: 介白素 -4 / 介白素 -4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor) ; TSLP: 胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)



# OCS 用於長期治療應注意副作用

- 加上低劑量 OCS 對於重度氣喘的成人患者可能有療效<sup>2</sup>，但常伴有副作用產生<sup>3,4</sup>
- 建議使用在吸入器使用技巧與第 4 階治療方案順應性皆佳，但症狀控制仍舊不佳且 / 或經常急性發作的成人患者（排除其他可能造成發作的原因後）
- 應確切告知病患可能出現的副作用<sup>4</sup>
- 應評估並監測患者出現類固醇引起之骨質疏鬆症狀的風險
  - 若需使用 OCS 治療達 3 個月以上，應提供生活習慣的建議與適當預防骨質疏鬆的療法<sup>5</sup>





# 抗E型免疫球蛋白(anti-IgE)

- 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:

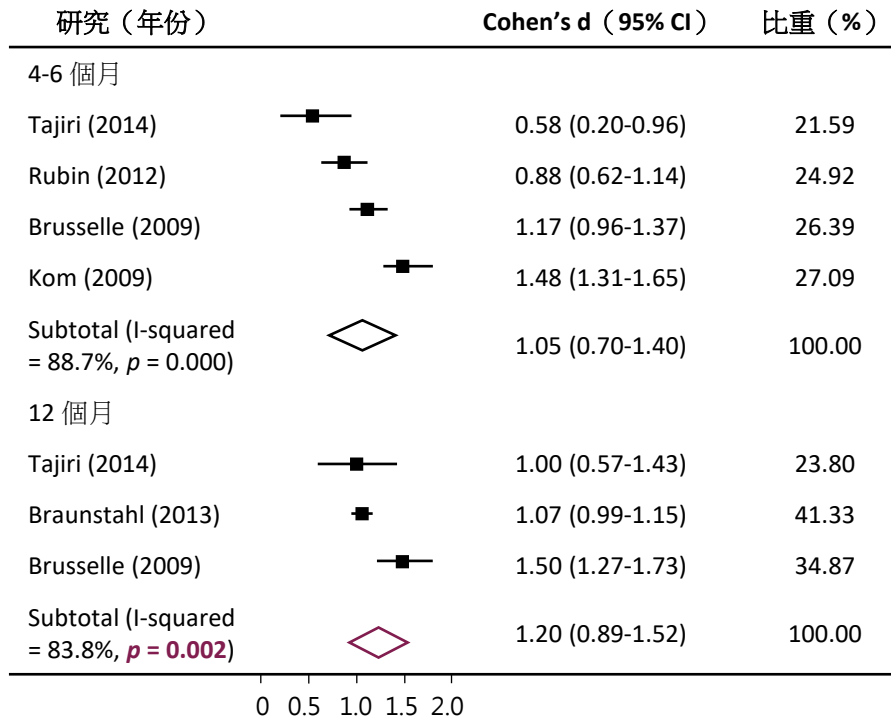
抗E型免疫球蛋白 ( anti-IgE )	台灣核准適用	機轉
Omalizumab (Xolair®) 喜瑞樂凍晶注射劑	目前針對6歲以上病人使用， 每兩到四週皮下注射，劑量 根據體重及血漿IgE濃度而定， 可由病人在家自行施打。	藥物與游離的IgE結構中的Fc 部分結合，避免IgE去跟Fc epsilon R1受器結合，減少游 離型的IgE並降低受器的表現。





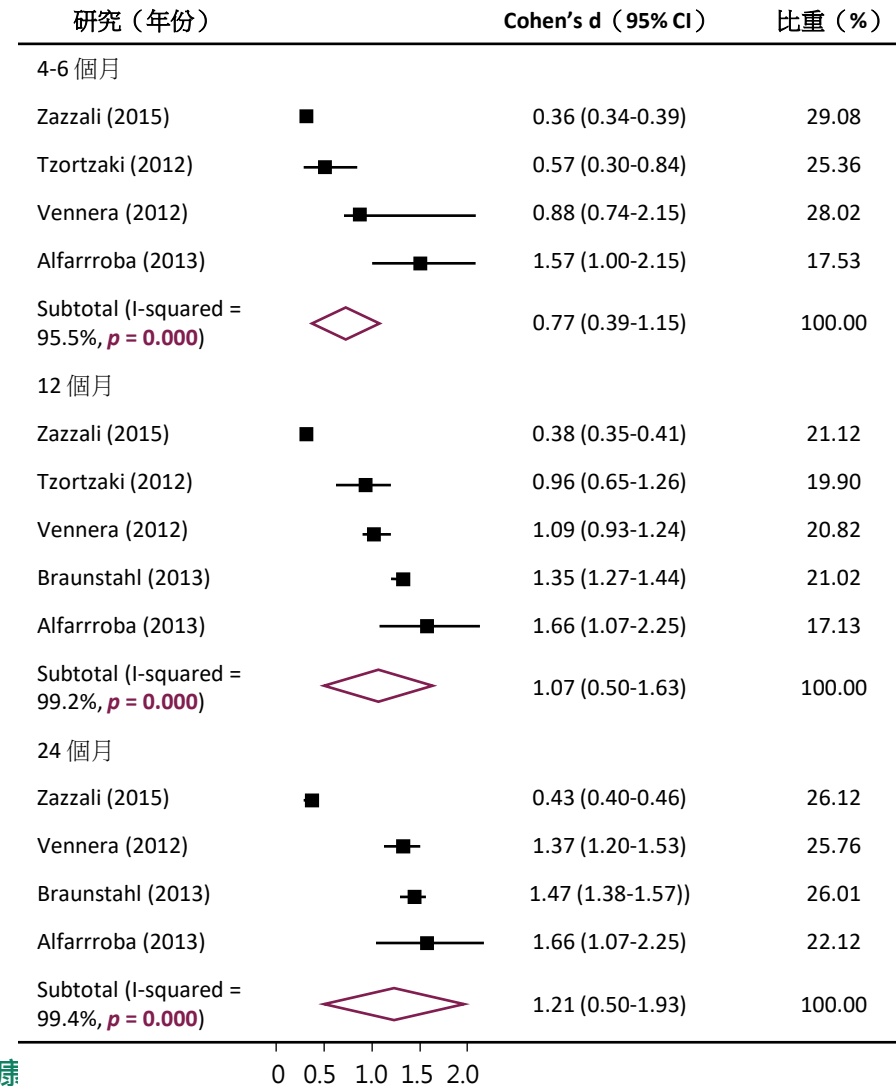
# Omalizumab 改善病患生活品質與控制症狀

## 氣喘相關生活品質的改善



注意：比重從隨機影響分析得來

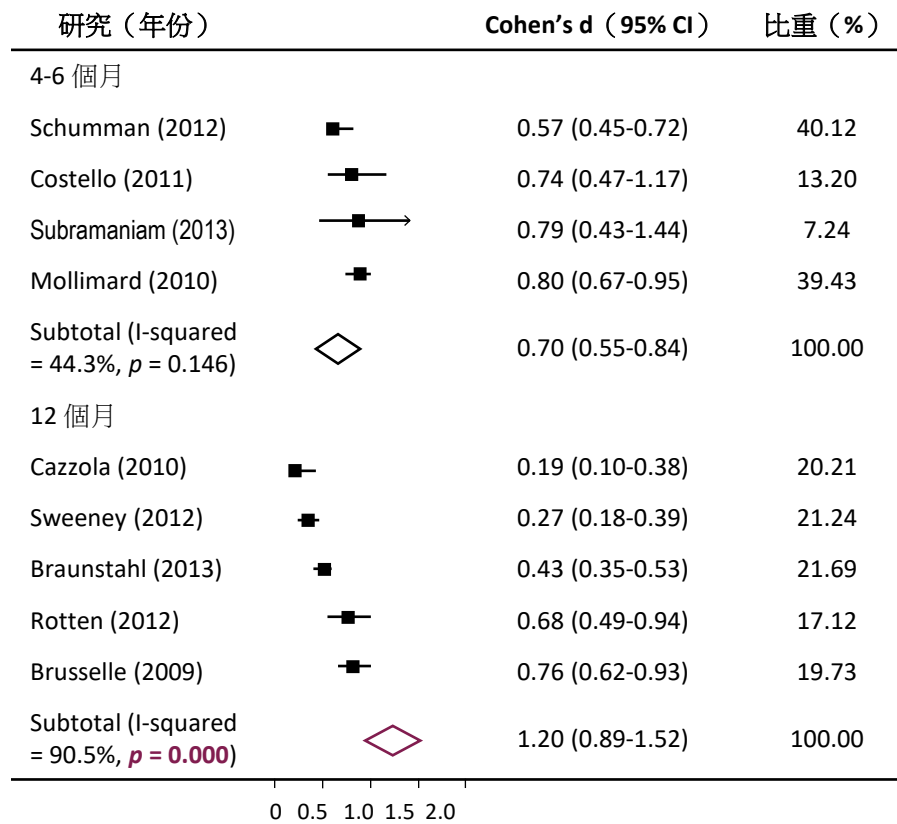
## 氣喘控制的改善



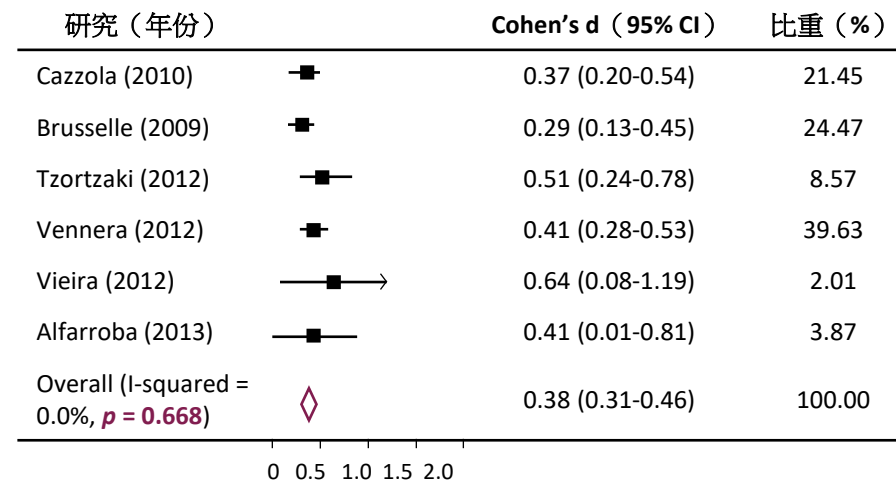


# Omalizumab 可減少類固醇使用

## 需使用 OCS 的患者群減少



## 需使用 ICS 的患者群減少



注意：比重從隨機影響分析得來



# Anti-IL-5 單株抗體

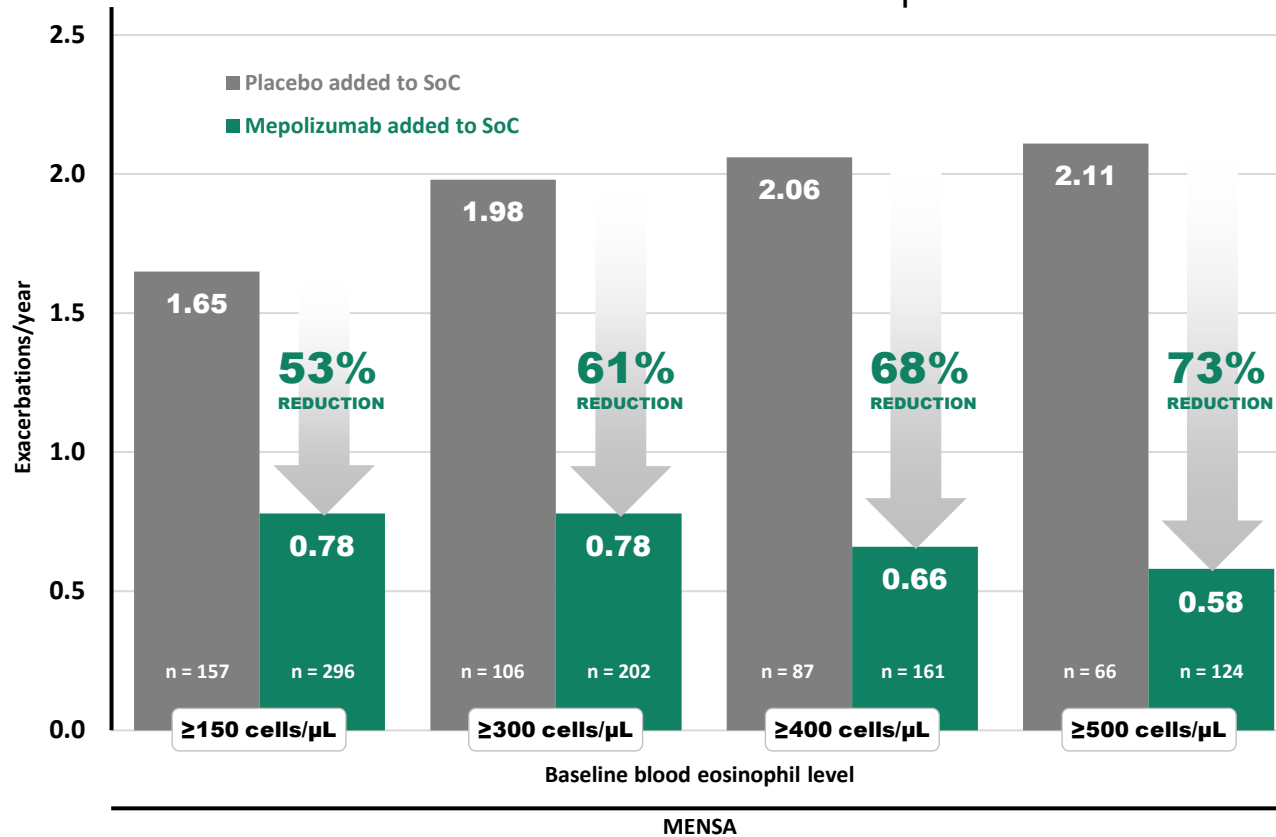
- 嚴重嗜酸性白血球氣喘病人使用Anti-IL-5 或Anti- IL5R附加治療
- 目前台灣核准上市:

IL-5 單株抗體	台灣核准適用	機轉
Mepolizumab (Nucala®) 舒肺樂凍晶注射劑	用於12歲以上的青少年及成人，建議劑量為每四週一次皮下注射100 mg。	可與循環中IL-5結合後阻斷訊號傳遞
Benralizumab (FASENRA) 肺昇朗注射液劑	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	可和嗜酸性白血球上的IL-5受體之 $\alpha$ 次單位結合，引發細胞凋亡，降低嗜酸性白血球的數量



# Mepolizumab 在各個 eosinophil level 觀察到氣喘惡化下降的效果

Reduction in frequency of clinically significant exacerbations vs placebo by baseline blood eosinophil counts\*



- Nucala **reduced exacerbations** in patients with blood eosinophil levels of  $\geq 150$  cells/ $\mu\text{L}$
- A trend for a **greater reduction** in exacerbations with increasing baseline eosinophil levels was observed

MENSA was a 32-week exacerbation study comparing mepolizumab IV (75 mg) or SC (100 mg) with placebo added to SoC in 576 patients with severe eosinophilic asthma.

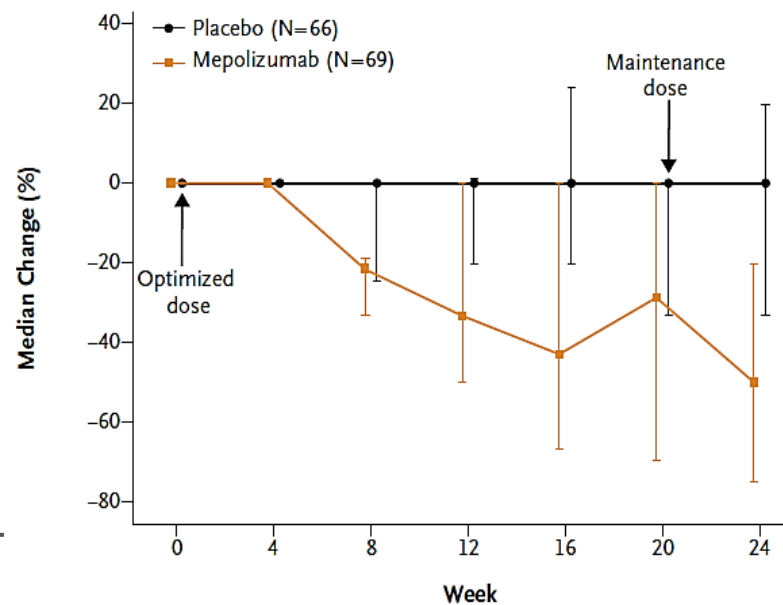
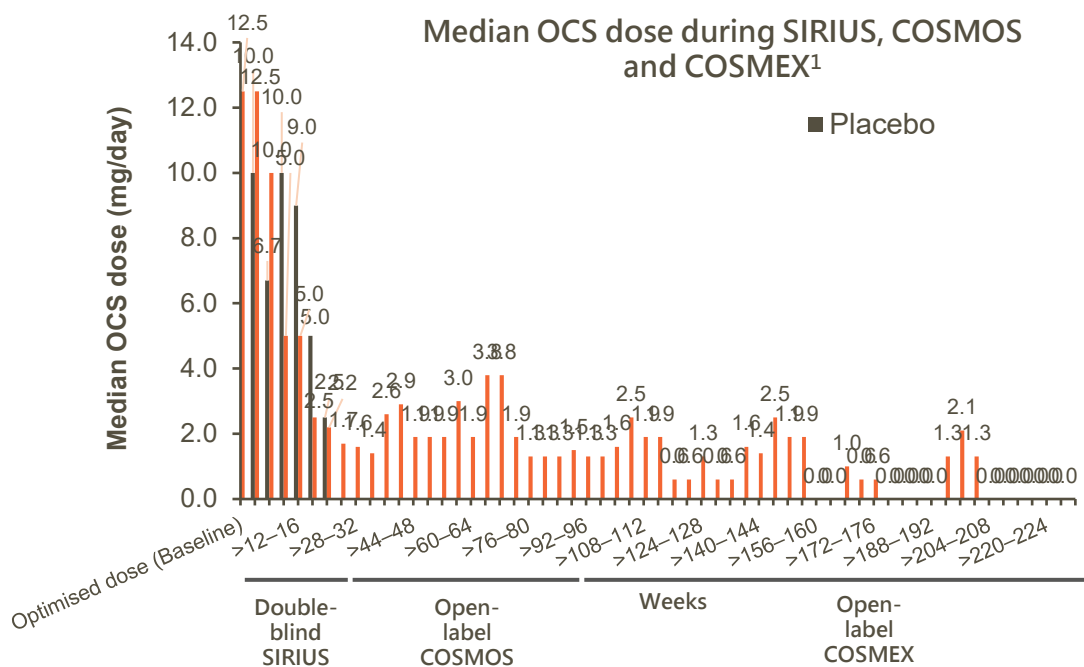
\* Data from all mepolizumab doses were combined for the analysis (75 mg IV, 100 mg SC).

Ortega HG, et al. *Lancet Respir Med.* 2016;4:549–556.

# Mepolizumab可有效持久減少OCS劑量

Durable dose reduction lasts up to **4.8 years**

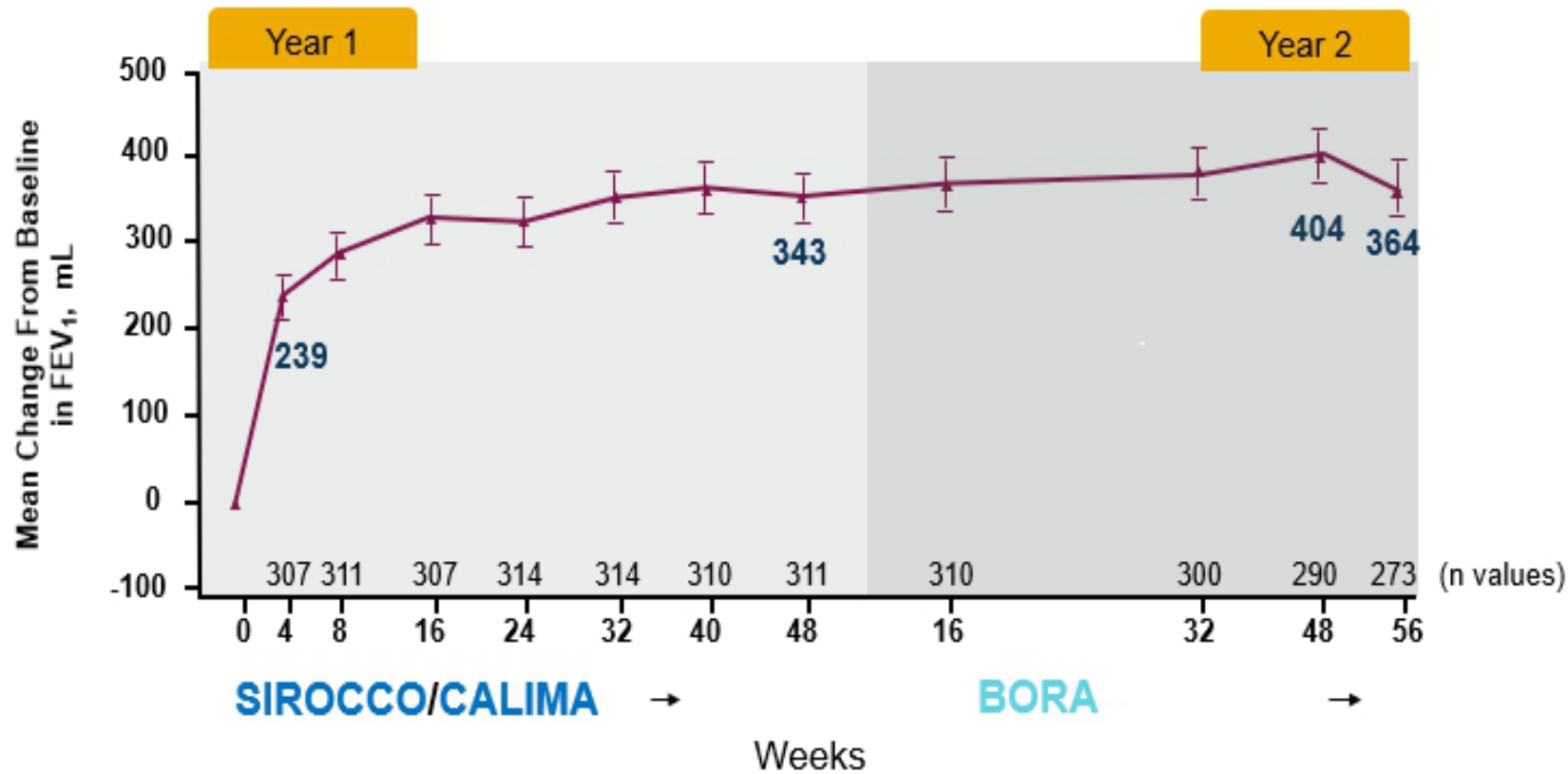
**50% reduction** in daily OCS dose compared with placebo ( $p = 0.007$ ), while maintaining asthma control\*





# Benralizumab 可維持肺功能的改善

Lung Function Improved From Baseline with Benralizumab at Week 4 and Maintained Throughout the Extension Study Up to 2 Years<sup>1-3</sup>



Note: Error bars represent standard error.

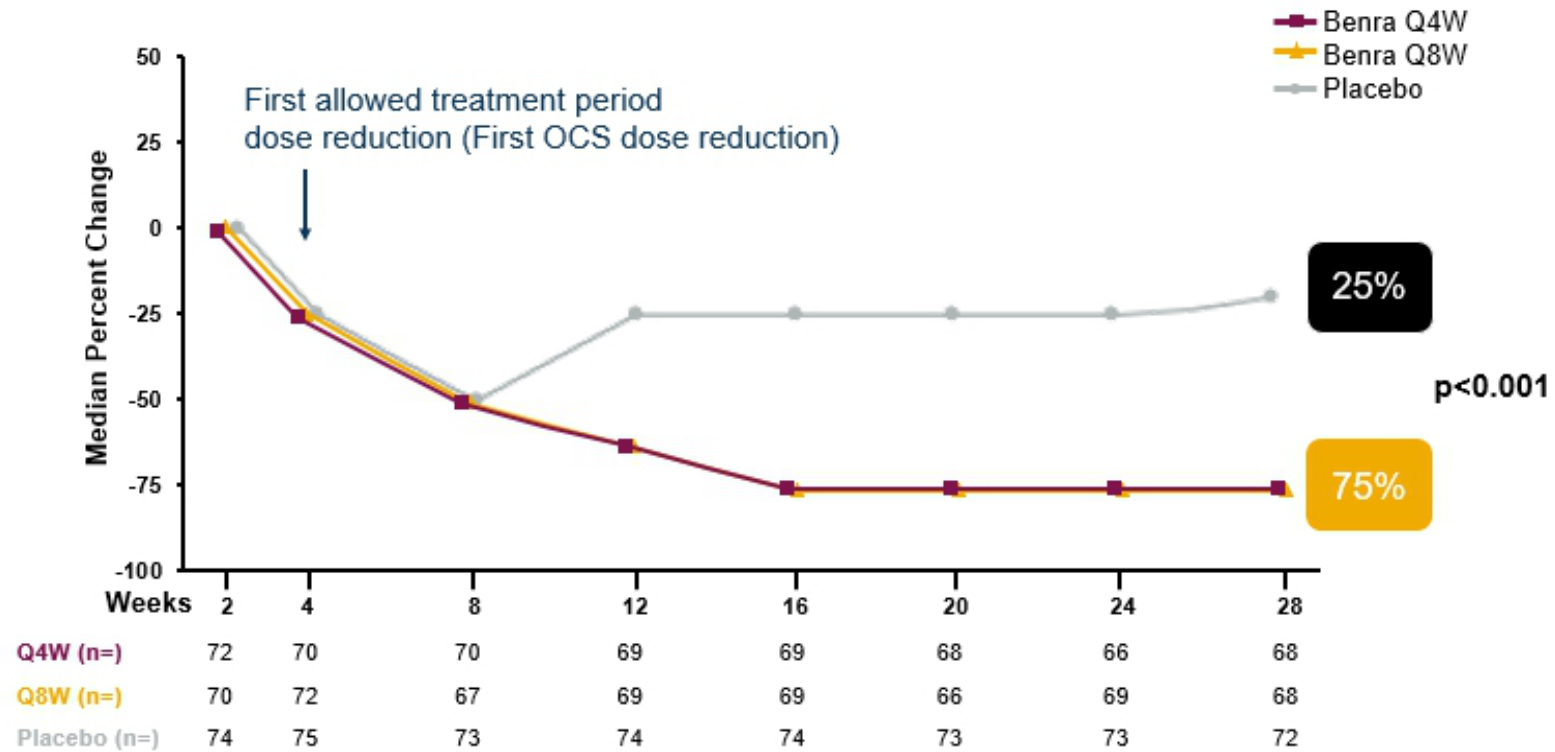
FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second; SD = standard deviation.

1. FASENRA Summary of Product Characteristics; 2. In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. DoF REF60605; 3. FitzGerald JM et al. Presented at: AISC Annual Conference, May 22, 2019; Dallas, TX. Poster 511.



# Benralizumab 可有效持久減少OCS劑量

## Change From Baseline in Daily OCS Dose Over Time



- Benra = benralizumab; OCS = oral corticosteroid; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks.
- Benralizumab is only indicated for the dosage of Q8W regimen (once every 4 weeks for the first three doses followed by once every 8 weeks for the remainder of the treatment period), please refer to the TFDA approved package insert for the full information.
- Nair P et al. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-2458.



# Anti-IL-4R 單株抗體

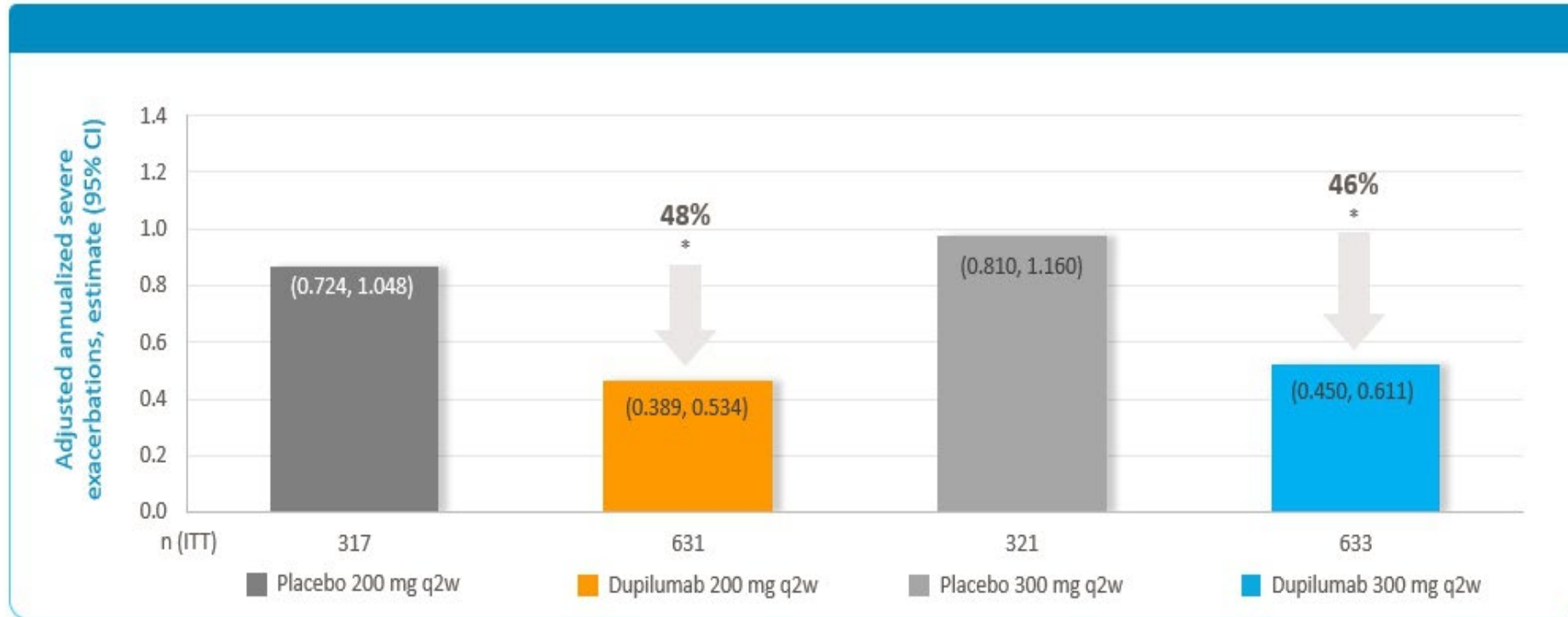
- 嚴重嗜酸性球性/第二型氣喘病人或需要維持性OCS的氣喘病人使用Anti-IL-4R附加治療
- 目前台灣核准上市:

IL-5 單株抗體	台灣核准適用	機轉
Dupilumab (DUPIXENT®) 杜避炎注射劑	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 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。</li><li>2. 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600mg，接著以每兩週皮下注射300mg。</li><li>3. 嚴重嗜酸性球性/第二型嚴重氣喘：起始劑量為400mg，接著每兩週皮下注射200 mg。</li></ol>	可與循環中IL-5結合後阻斷訊號傳遞



# Dupilumab可減少急性惡化

Annualized Severe Exacerbation Rates During the 52-week Treatment Period in the Overall Population (Primary Endpoint)<sup>1</sup>



**Dupilumab significantly reduced the rate of severe exacerbations in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma**

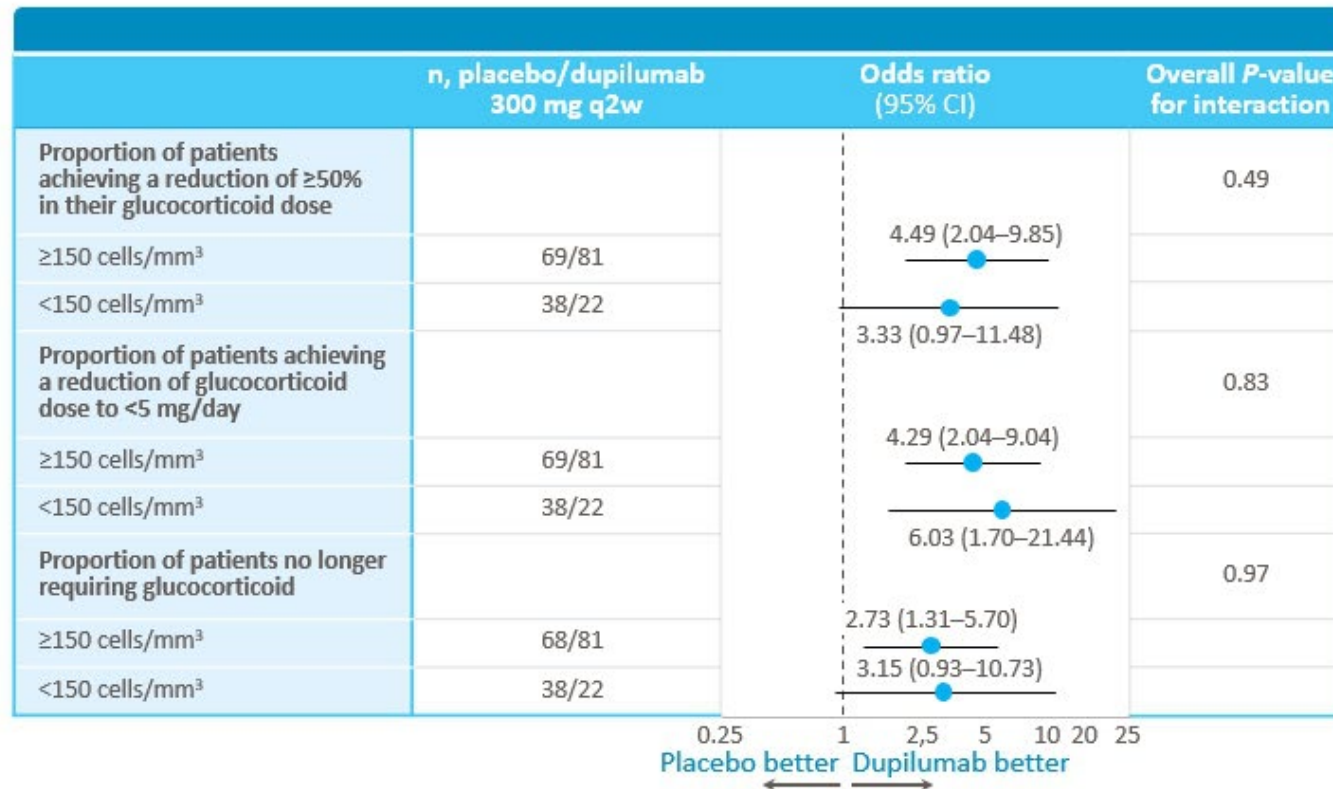
\*P<0.001.

CI=confidence interval; EOS=eosinophil; ITT=intent-to-treat; q2w=every 2 weeks.

1. Castro M, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496.

# Dupilumab可減少OCS劑量

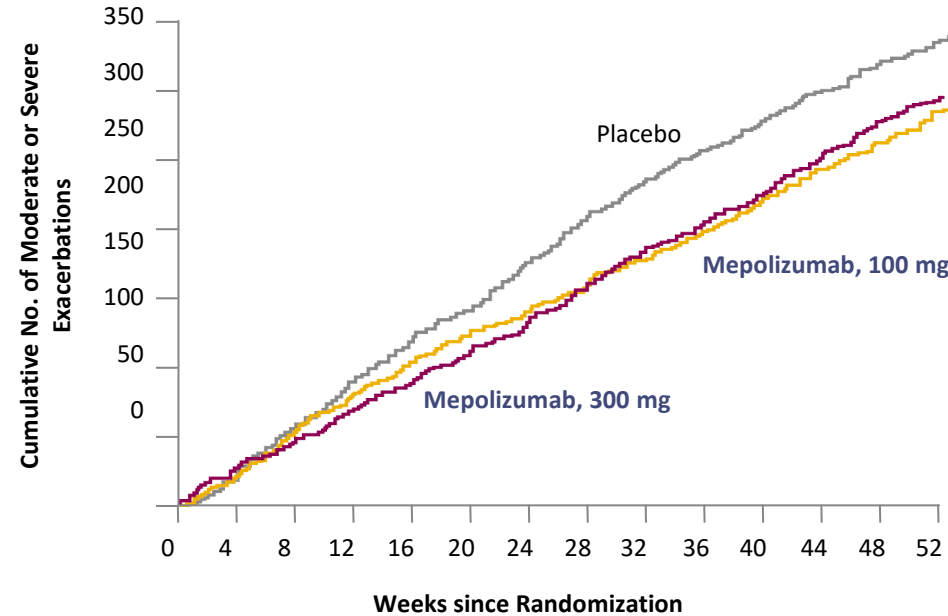
Effect of Dupilumab on OCS Reduction Secondary Endpoints at Week 24 According to Baseline EOS Levels<sup>1</sup>



Dupilumab improved OCS reduction secondary endpoints across a broad range of baseline EOS levels



# 高嗜酸性球計數與藥物良好反應有關



血中嗜酸性球計數 cells / mm <sup>3</sup>	Mepolizumab*	Placebo*	RR (95% CI)
< 150 且歷史計數未曾 ≥ 300	184/184	190/190	1.23 (0.99-1.51)
< 150 歷史計數忽視不論	236/640	230/645	1.10 (0.91-1.34)
≥ 150 to < 300	237/456	235/455	0.92 (0.76-1.11)
≥ 300 to < 500	112/456	110/455	0.75 (0.55-1.00)
≥ 500	53/456	67/455	0.72 (0.48-1.09)
< 150 且歷史計數曾 ≥ 300	53/453	42/455	0.64 (0.40-1.03)

\* no. of patients with event / total no. of patients

0.25 0.50 1.00 1.50



# 其他用於治療氣喘藥物之相關副作用

療法	副作用
白三烯受體拮抗劑 (LTRA)	- 副作用少見且使用者適應良好 - Zileuton 與肝毒性有關
抗 IgE 抗體	注射處反應
抗 IL-5 抗體	注射處反應，曾有帶狀皰疹報告
抗 IL-4R 抗體	注射部位反應、暫時性血液嗜酸性白血球增多症



# 控制氣喘的方式-非藥物治療

- 建議病患戒菸
- 加強病患氣喘用藥自我照護
- 鼓勵進行規律體能活動
- 鑑別職業性氣喘
- 避免接觸過敏原/刺激原



# 抽菸之氣喘患者的戒菸後效益

比較吸菸者（控制組）與患有氣喘的戒菸者（對照組）兩者其痰液抽出細胞計數變化

抽出痰液細胞計數結果	戒菸 3 週	戒菸 6 週
細胞總數 X 10 <sup>6</sup>	-1.31 (-5.0-2.4)	-4.2 (-9.7-1.2)
嗜中性球 (%)	<b>-8.1 (-30.1-13.9)</b>	<b>-29.1 (-50.8, -7.5)</b>
嗜酸性球 (%)	1.4 (0-2.7)	0.1 (-1.8-1.9)
巨噬細胞 (%)	<b>6.2 (-15.7-28.0)</b>	<b>21.6 (4.2-39.1)</b>
淋巴球 (%)	0.5 (-0.6-1.4)	1.1 (-1.0-3.1)
氣管上皮細胞 (%)	1.0 (-1.6-3.6)	7.2 (-4.0-18.4)

戒菸組與持續吸菸組之氣喘指標比較

檢驗項目	戒菸 1 週	戒菸 3 週	戒菸 6 週	類固醇使用後戒菸 8 週
FEV <sub>1</sub> , prealbuterol (mL)	396 (129-664)	397 (67-727)	407 (21-793)	656 (228-1084)
<b>FEV<sub>1</sub>, predicted (%)</b>	<b>13.9 (3.8-24.0)</b>	<b>16.2 (3.4-29.0)</b>	<b>15.2 (4.0-26.4)</b>	<b>22.1 (8.2-36.0)</b>
FVC, prealbuterol (mL)	765 (200-1330)	713 (92-1335)	856 (274-1437)	838 (294-1381)
FEF <sub>25-75</sub> , prealbuterol (mL)	128 (-307-562)	261 (-120-642)	36 (-342-414)	477 (-80-1034)
PEF, prealbuterol (L/min)	71 (-0.8-143)	66 (-2-133)	93 (33-153)	98 (22-175)
氣喘控制評分	-0.1 (-1.0-0.7)	-0.6 (-1.5-0.3)	-1.2 (-2.2- -0.2)	-0.4 (-1.4-0.6)
呼氣一氧化碳 (ppm)	-15.8 (-25- -6.1)	-13.1 (-22.7- -3.5)	-15.0 (-23.7- -6.2)	-15.6 (-24.9- -6.3)

**戒菸後氣喘病患：發炎介質下降、肺功能提升**



# 氣喘病患自我用藥照護要點

- ◆ 訓練病人正確使用吸入器。
- ◆ 加強藥物順從性、定期回診、一起討論如何自我管理氣喘病。
- ◆ 教導病人如何自我管理氣喘，包含自我監控症狀或 PEF，訂定及檢視書面自我處置治療計畫。



# 加強病患用藥醫囑性

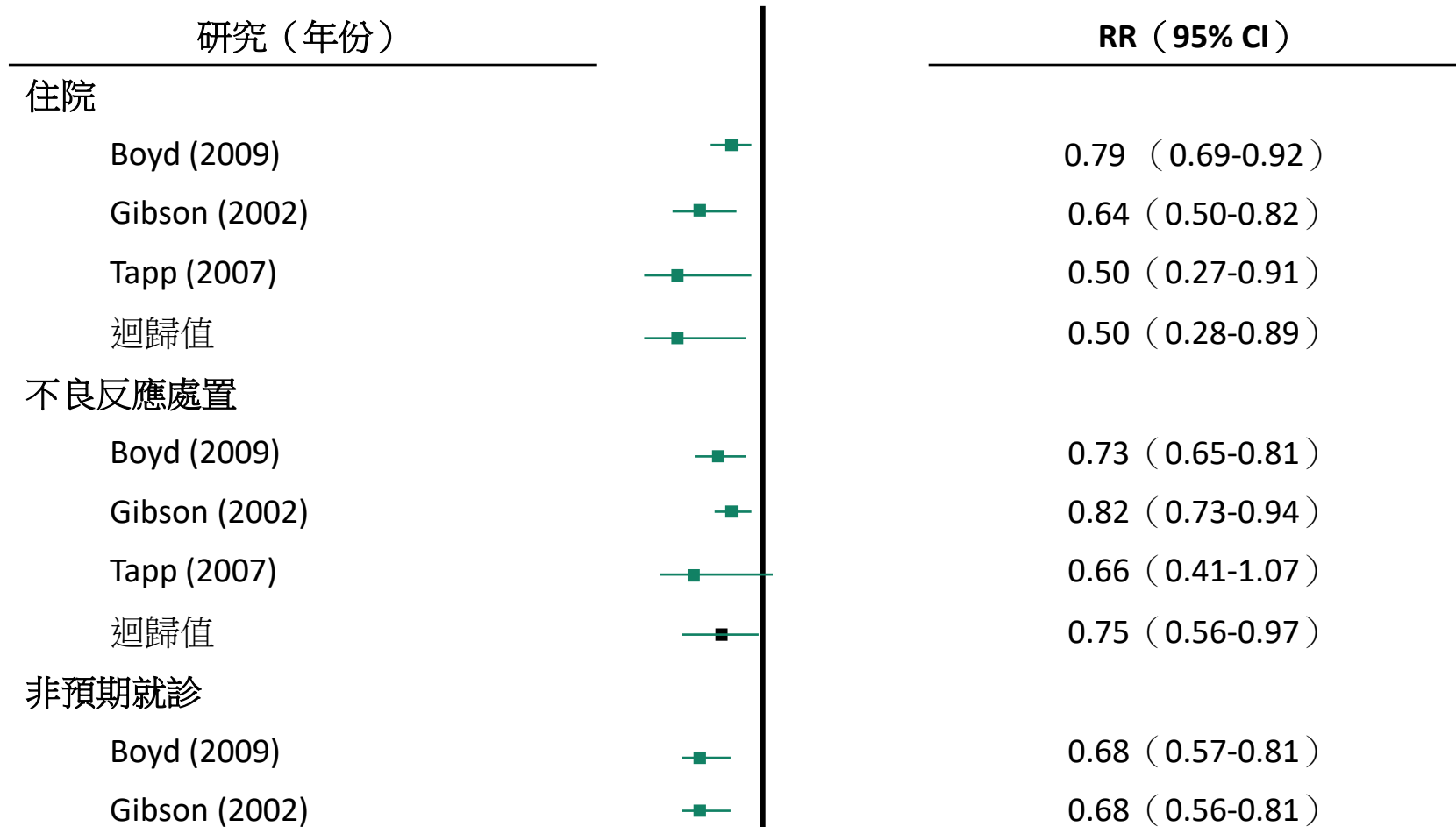
- 氣喘病患的過與不及，增加氣喘相關死亡與住院風險<sup>1</sup>
  - 過度使用短效性支氣管擴張劑
  - 不依醫囑使用預防性 ICS
- 不遵從醫囑的原因<sup>1-3</sup>
  - 藥物因素：使用吸入器有困難（例如：手指關節發炎、硬皮症（scleroderma）等）、藥物使用繁重（例如：每天要使用數次）、使用兩種以上不同形式的吸入器。
  - 非故意因素：對於氣喘病認知不足、誤解醫囑、忘記、到了使用時間剛好藥物不在身邊、費用。
  - 故意因素：病人自認為不需要治療、病人否認自己有氣喘病、怕蒙上汙名、對藥物副作用的恐懼、文化因素、費用。





# 提升病患自我用藥照護能力三大優點

減少氣喘病人住院、減少用藥不良反應事件與減少非預期就診次數





# 氣喘之非藥物治療

- 戒菸
- 規律體能活動
- 避免職業暴露
- 避免造成氣喘惡化之藥物使用
- 健康飲食
- 避免室內室外過敏原或屋內屋外空氣污染暴露
- 針對肥胖進行減重
- 呼吸運動
- 處理情緒壓力
- 避免戶外天氣因素影響
- 避免食物過敏及化學添加物影響



# 鑑別職業性氣喘

## ◆ 勞委會職業性氣喘認定基準

- 在特定工作開始後才發生氣喘或明顯惡化
- 醫學診斷肺功能或相關試驗，證實有可逆性呼吸道阻塞
- 有職業性作業環境暴露史，暴露於特定致敏原或其他可引起職業性氣喘之物質
- 合理排除其他常見阻塞性之肺部疾病



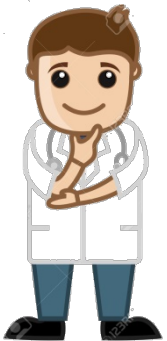
# 避免接觸過敏原/刺激原

GINA 氣喘控制與預防指引 2017 版	證據等級
處方 NSAID、Aspirin 前應詢問病患是否患有氣喘，並若提醒病患氣喘症狀應停用NSAID	A
減少居家濕氣、黴菌可降低氣喘症狀發生	A
雖然接觸過敏原可能誘發氣喘症狀，但是一般不會建議病人以避開過敏原作為氣喘控制的主要策略	A
過敏原控制策略往往較複雜、花費高昂，且目前尚無有效方法可判斷哪些病患可因此獲益	D
鼓勵氣喘病人使用低油煙的烹飪方式與廚具，減少室內刺激原	B



# Take home message

- 氣喘治療控制目標主要為**控制症狀、降低風險**
- 需藉由循環式進行**評估病情、調整治療藥物、檢視治療反應**控制氣喘
- **每 2-3 個月**應評估治療成效，**考慮進行升降階**。
- 升階治療前應先評估病患是否正確使用吸入劑、病患用藥順從性、避免過敏原暴露
- **ICS/LABA** 為**維持及緩解雙效療法**有助於降低氣喘惡化率、降低發炎介質
- 鼓勵氣喘病患**戒菸、加強氣喘自我照護**可增加氣喘控制療效
- 以病患觀點了解其藥物不順從原因，開立適合藥物、加強吸入器氣喘衛教可減少病患氣喘惡化、住院、急診就醫率





# 縮寫與專有名詞中英對照表

英文	中文
Controller	控制型藥物
Reliever	緩解型藥物
Inhaled corticosteroid (ICS)	吸入型類固醇
Oral corticosteroid (OCS)	口服型類固醇
Long-acting $\beta$ -adrenoceptor agonist (LABA)	長效乙二型交感神經刺激劑
Long-acting muscarinic antagonists (LAMA)	長效抗膽鹼劑
Leukotriene receptor antagonist (LTRA)	白三烯素受體拮抗劑
Theophylline	茶鹼
Short-acting $\beta$ -adrenoceptor agonist (SABA)	短效乙二型交感神經刺激劑
Short-acting muscarinic antagonists (SAMA)	短效抗膽鹼劑
Chlorofluorocarbon (CFC)	氟氯碳化物推噴劑
Hydrofluoroalkane (HFA)	氟氫烷推噴劑
Dry powder inhalers (DPI)	乾粉吸入劑
Pressurized metered-dose inhaler (pMDI)	加壓定量吸入器
Nebules	霧化劑
Forced expiratory volume in one second (FEV <sub>1</sub> )	第一秒用力呼氣量
Spacer device (or spacer)	吸入輔助器
Microgram (mcg or $\mu$ g)	微克
Metered-dose inhaler (MDI)	定量吸入器