氣喘的最新治療概況

處方藥物請參考衛生福利部核准仿單說明書

Tungs' Taichung MetroHarbor Hospital

Pulmonary & Critical Care

童綜合醫院 胸腔內科

蔡慶宏

Chin-Hung Tsai, MD, PhD

Chief, Pulmonary and Critical Care Medicine

Director, Cancer Center

2024.6.2

藥師公會

氣喘控制的概況

<Reference>
2024 GINA 氣喘診療指引
2023 GINA 嚴重氣喘診療指引
2022 台灣成人氣喘臨床照護指引
2020 台灣成人氣喘診療指引補充版

The Current Status of Asthma Control

Diagnosis and Treatment Strategies

Severe Asthma

Better Device for Inhalation Therapy

Jing-Long Huang, Kuo-Wei Yeh, Kuan-Wen Su

Asthma prevalence increases as the economy develops

Along with the rapid economic development in Taiwan, asthma prevalence is increasing in the past three decades. In the 1970s, only 1.3% of 7-15 year-old students had asthma. In 1994 the prevalence of current wheeze increased to 5.2% and to 7.1% in 2002. In 2017, the Global Asthma Network (GAN) Phase I survey found that the prevalence of current wheeze was 9.2%. The change in asthma prevalence is demonstrated in Figure 1.

Asthma is a great burden to patients, their societies were devoted to formulating guidelines and training physicians to provide better asthma care. Physicians and nurses went to every corner in Taiwan to educate patients and their families about asthma. All of the measures attempted to alleviate the burden of asthma in Taiwan. The photo below shows the group asthma education provided by Chang Gung Memorial Hospital.

In recent years new biologics for asthma are being rapidly developed. Taiwan's National Health Insurance covers these biologics for and subsidies in Taiwan. Cigarette smoking is prohibited in the most public areas in Taiwan. High tobacco tax and education at schools and in the media intend to decrease the smoking population. All these measures are hopefully decelerating the increasing trend of asthma in Taiwan.

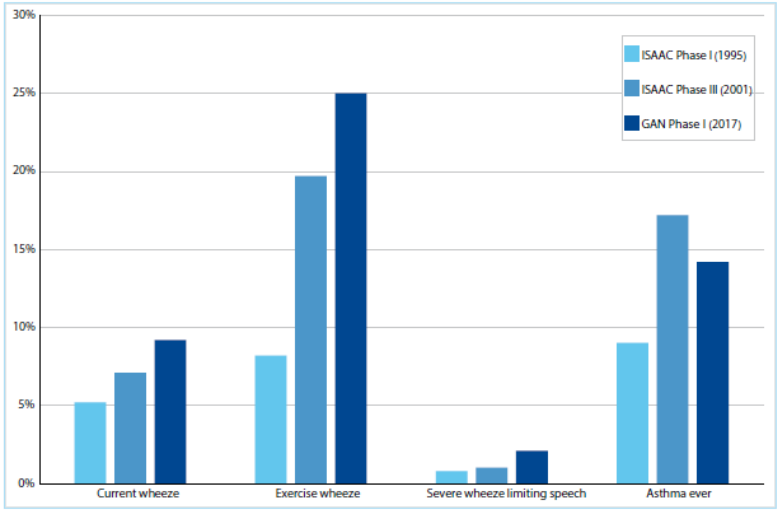
The prospect of asthma control in Taiwan

Through the joint effort to decelerate asthma prevalence and provide better asthma control, physicians, asthmatic patients, and their families look forward to a bright future in Taiwan. We hope "no one suffers from asthma" in Taiwan, the same as the vision of GAN.

Group asthma education provided by Chang Gung Memorial Hospital

Figure 1:

Change in asthma prevalence in Taiwan 1995 - 2001



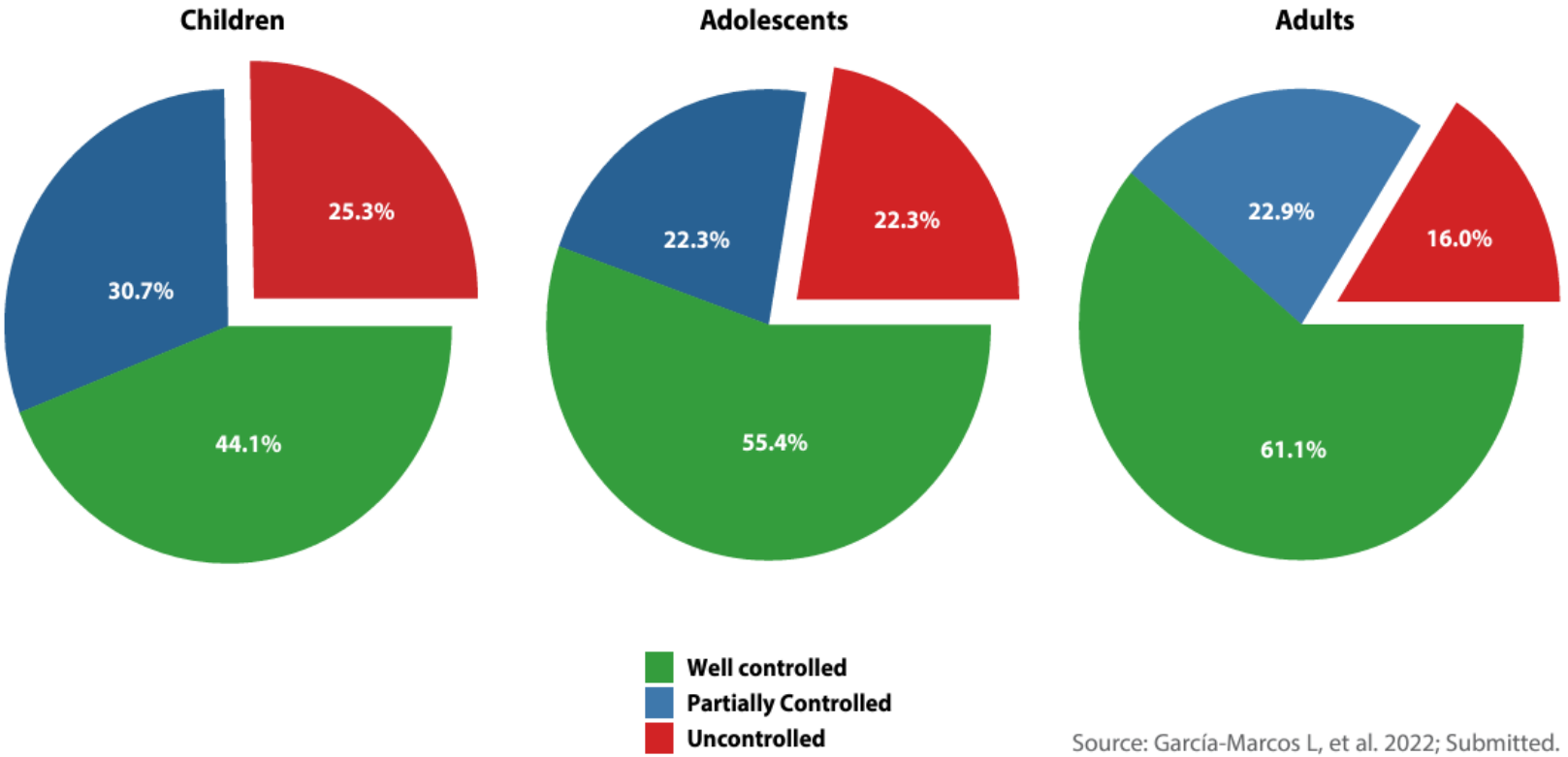
Source: Asher MI, et al. Lancet 2021.

氣喘簡介

- 氣喘為**常見**且具有潛在威脅的**慢性疾病**，依據 2000-2007 年的健保資料庫統計，成人的盛行率約為 11.9%，但可能有低估的情形[2]；2015年一份分析健保資料庫2000-2011年的報告顯示，台灣成人的氣喘盛行率約為 10.57% [1]
- 氣喘是一種異質性很大的疾病，主要特徵為氣道的慢性發炎。其主要的兩項臨床表徵為[1,3]：
  - 具有呼吸症狀病史，譬如喘鳴、呼吸短促、胸悶及咳嗽；其嚴重度隨時間而變化
  - 呼氣氣流受阻，其程度隨時間而變化
- 某些誘發因子（trigger）會導致氣喘**急性發作**，病人可能要送急診進行急性處理，嚴重時甚至有**致命的可能**

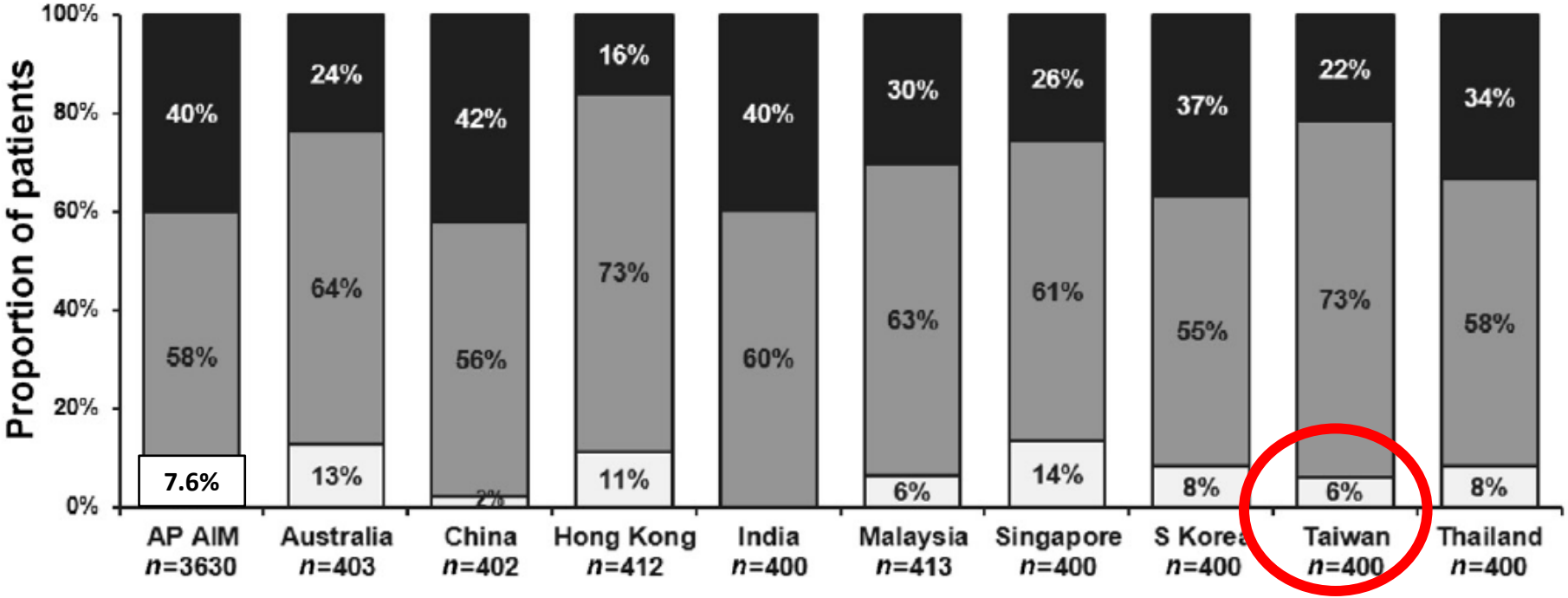
1. 2018 台灣成人氣喘臨床照護指引。
2. Hwang CY, et al. Acta Derm Venereol. 2010;90:589-94.
3. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

Asthma control among children, adolescents, and adults worldwide (patient's perception)



Source: García-Marcos L, et al. 2022; Submitted.

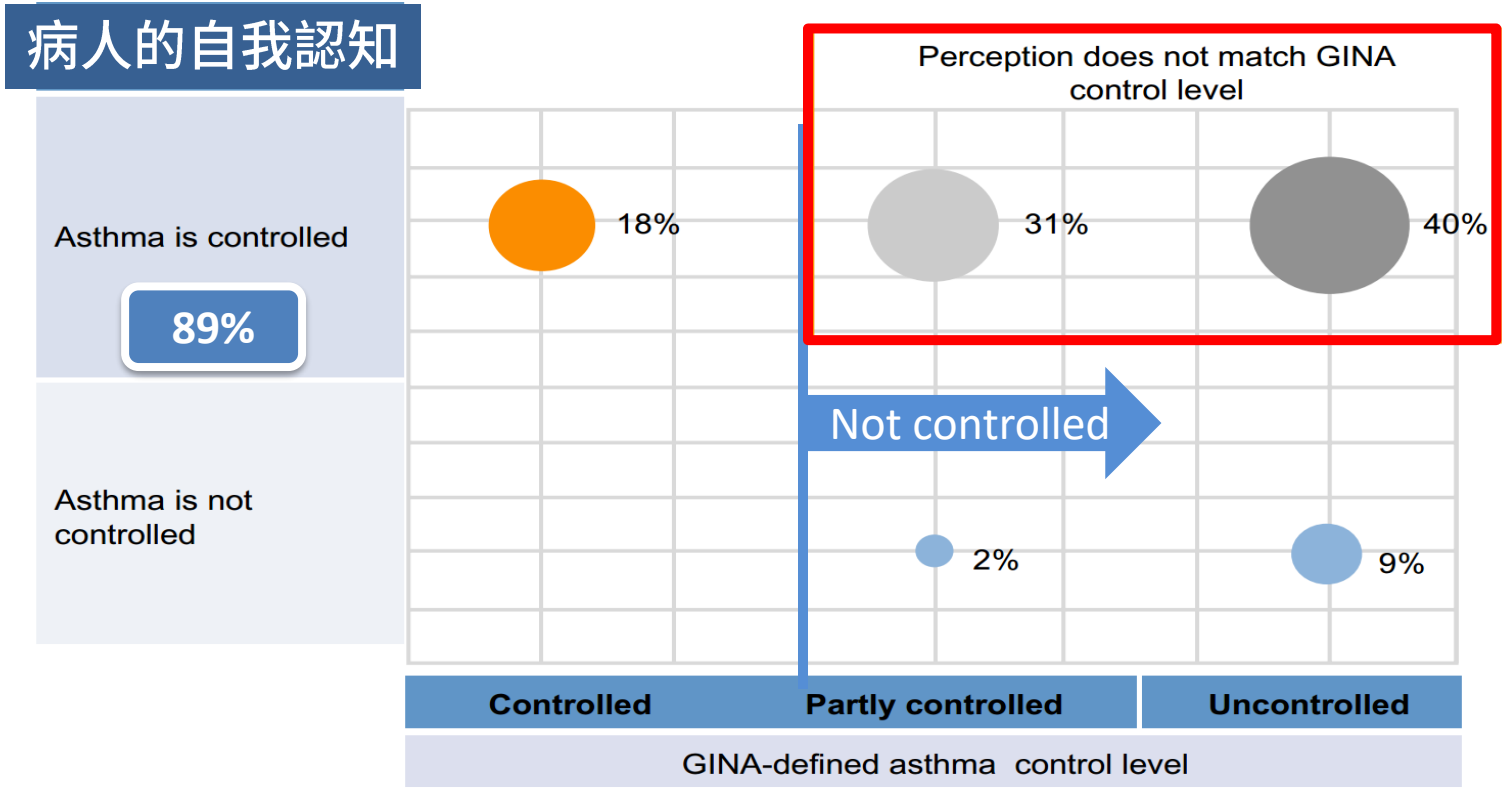
Only 6% of asthma well controlled rate in Taiwan (2011.2~2011.7)



Respirology, 2013,18(6),957-967

REALISE Asia

The **RE**cognise **A**sthma and **LI**nk to **S**ymptoms and **E**xperience - Asia study

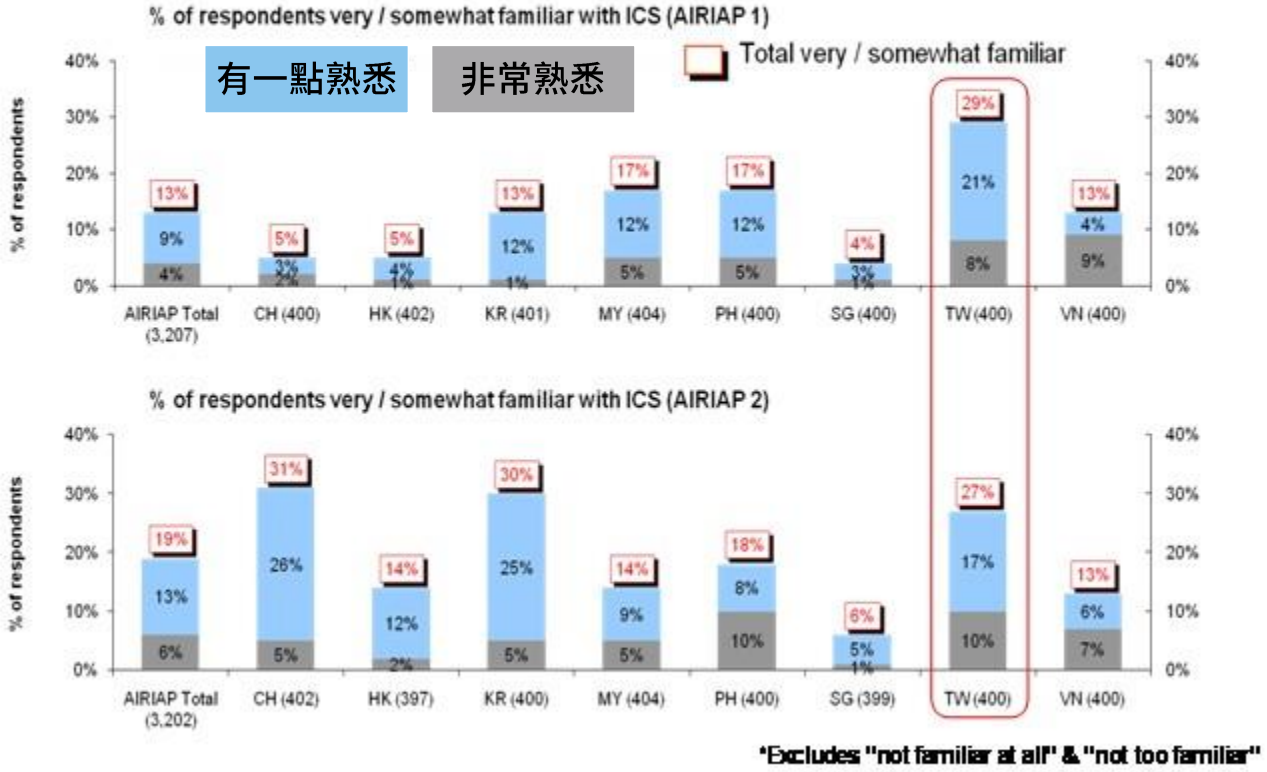


J Asthma Allergy. 2015 Sep 23;8:93-103

AIRIAP 1
AIRIAP 2

The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific 2

對於吸入型類固醇(ICS)的熟悉程度

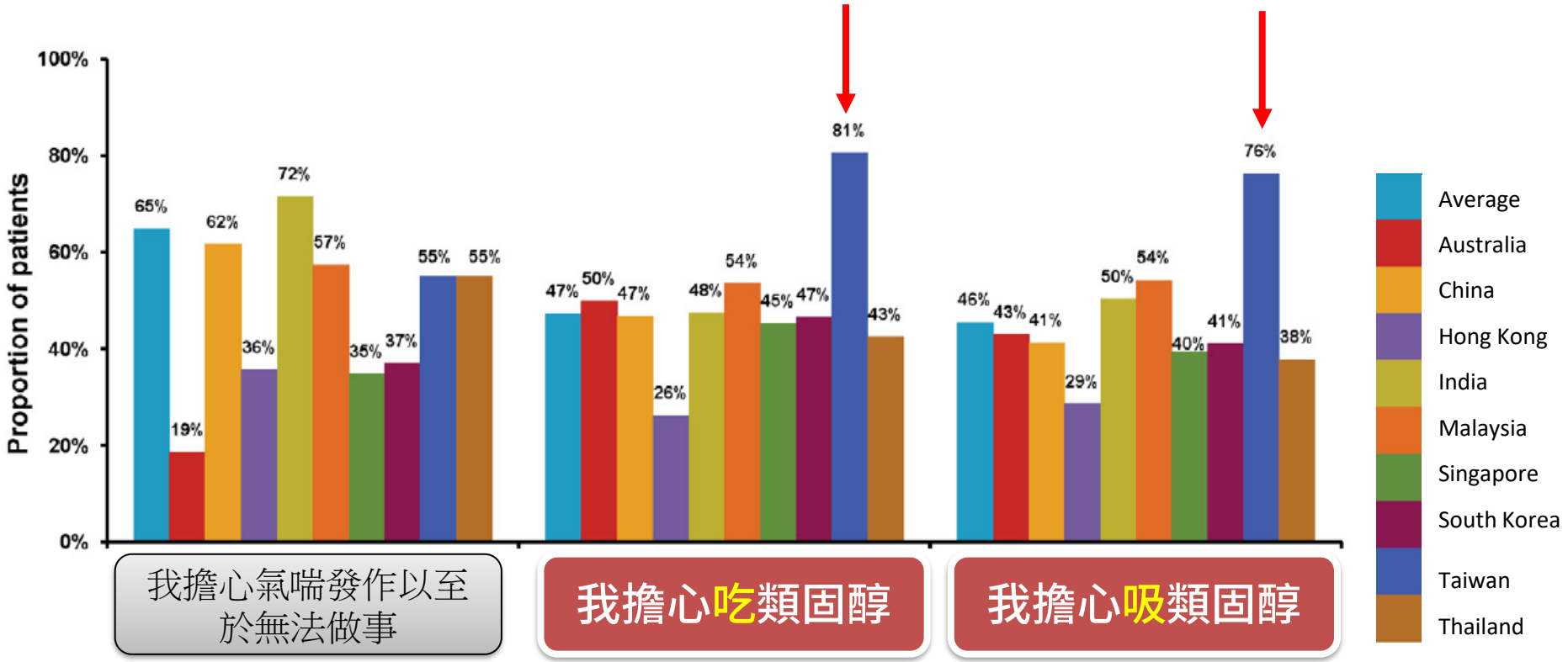


Q54. Now I want to ask you about a class of asthma drugs called inhaled corticosteroids. How familiar are you with these types of asthma medication?
Base: All respondents (n=see brackets)

Slide 48

Allergy. 2013 Apr;68(4):524-30.

High Steroid phobia!! in Taiwan



Respirology, 2013,18(6),957-967

為何氣喘控制不好?

- 指引太複雜
- 嚴重氣喘的患者愈來愈多
- 氣喘衛教不夠
- 病患不配合用藥，醫囑性太差
- 醫師教育不足
- 病人病識感不足
- 醫病溝通有問題
- 其他

為何 藥物順從性 不好?

- 類固醇恐慌
- 覺得吃的比吸的藥有效
- 有症狀再用就好
- 病識感不足
- 藥物使用太多，太複雜
- 不會用、懶得用吸入型藥物
- 其他

診斷與治療

<Reference>
2024 GINA 氣喘診療指引
2023 GINA 嚴重氣喘診療指引
2022 台灣成人氣喘臨床照護指引
2020 台灣成人氣喘診療指引補充版

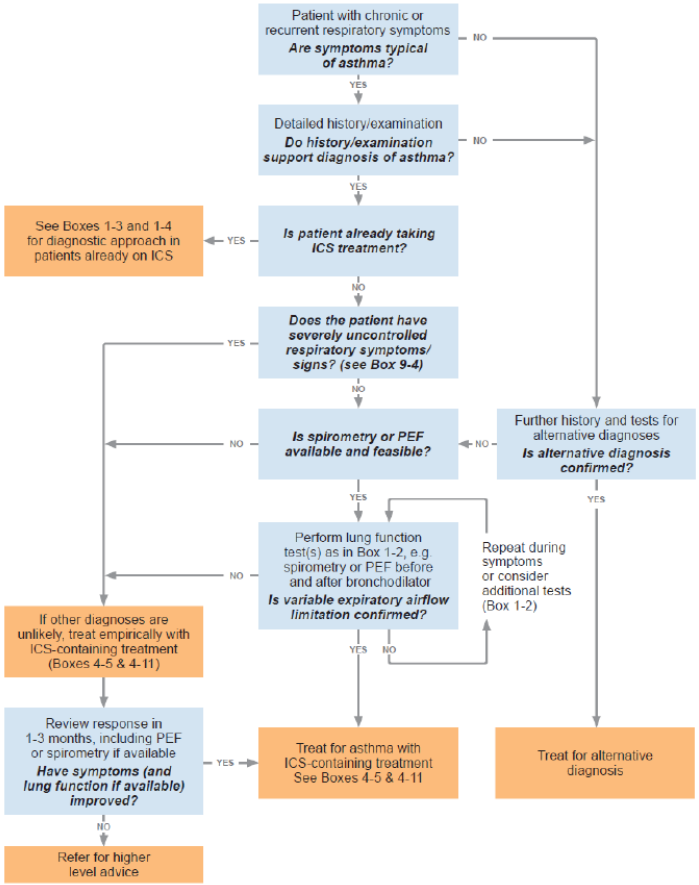
The Current Status of Asthma Control

Diagnosis and Treatment Strategies

Severe Asthma

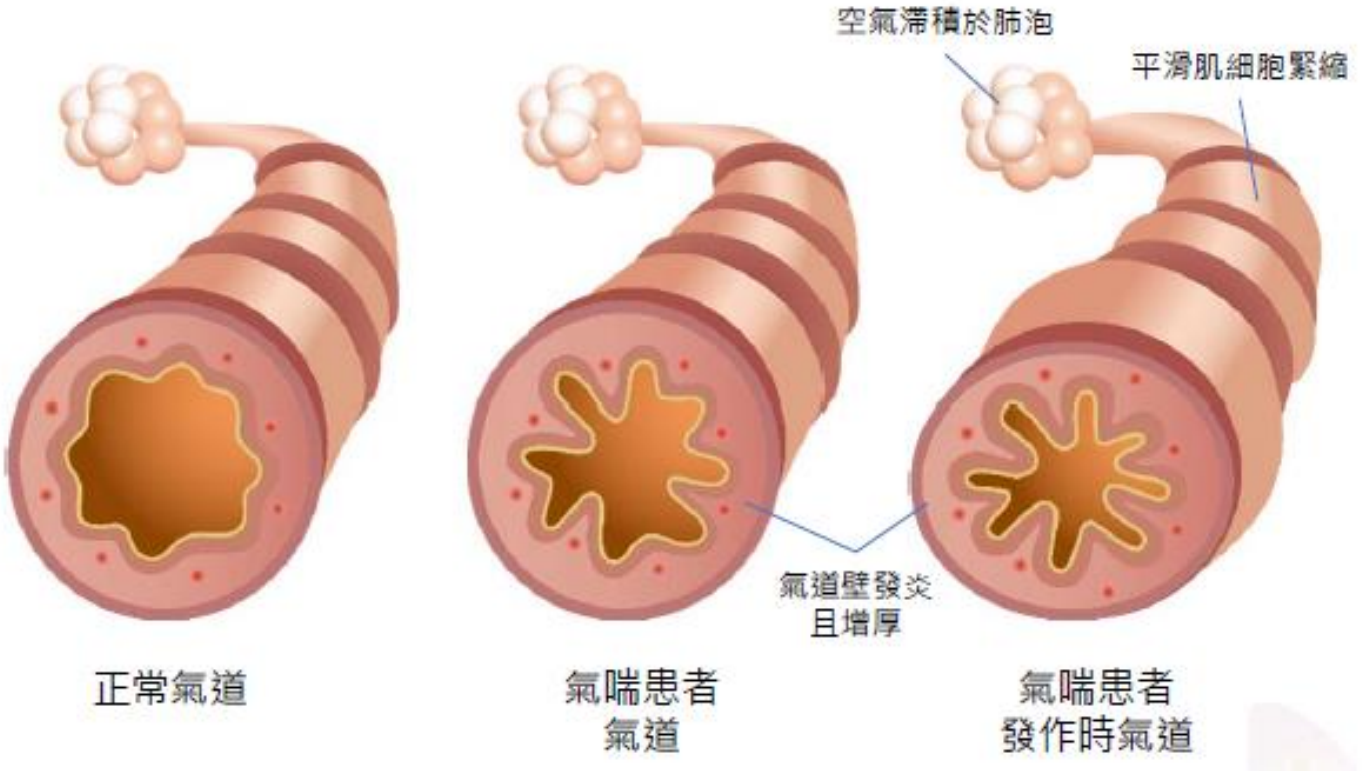
Better Device for Inhalation Therapy

氣喘的診斷



1. HISTORY OF TYPICAL VARIABLE RESPIRATORY SYMPTOMS	
Feature	*Symptoms or features that support the diagnosis of asthma*
Wheeze, shortness of breath, chest tightness and/or cough (Descriptors may vary between cultures and by age)	• Symptoms occur variably over time and vary in intensity • Symptoms are often worse at night or on waking • Symptoms are often triggered by exercise, laughter, allergens, cold air • Symptoms often appear or worsen with viral infections
2. CONFIRMED VARIABLE EXPIRATORY AIRFLOW LIMITATION	
Feature	*Considerations, definitions, criteria*
Excessive variability in expiratory lung function (one or more of the following):	The greater the variations, or the more occasions excess variation is seen, the more confident the diagnosis of asthma. If initially negative, tests can be repeated during symptoms or in the early morning. If spirometry is not possible, PEF† may be used, but it is less reliable.
Positive bronchodilator (BD) responsiveness (reversibility) test with spirometry (or PEF†)	*Adults*: increase from baseline in FEV_1 or FVC of ≥12% and ≥200 mL, with greater confidence if the increase is ≥15% and ≥400 mL; or increase in PEF† ≥20% if spirometry is not available. *Children*: increase from baseline in FEV_1 of ≥12% predicted (or in PEF† of ≥15%). Measure change 10–15 minutes after 200–400 mcg salbutamol (albuterol) or equivalent, compared with pre-BD readings. Positive test more likely if BD withheld before test: SABA ≥4 hours, long-acting bronchodilators 24–48 hours (see below).
Excessive variability in twice-daily PEF over 2 weeks*	*Adults*: average daily diurnal PEF variability >10%* *Children*: average daily diurnal PEF variability >13%*
Increase in lung function after 4 weeks of treatment	*Adults*: increase from baseline in FEV_1 by ≥12% and ≥200 mL (or PEF† by ≥20%) after 4 weeks of daily ICS-containing treatment *Children*: increase from baseline in FEV_1 of ≥12% predicted (or in PEF† of ≥15%).
Positive bronchial challenge test	*Adults*: Fall from baseline in FEV_1 of ≥20% with standard doses of methacholine, or ≥15% with standardized hyperventilation, hypertonic saline or mannitol challenge, or >10% and >200 mL with standardized exercise challenge. *Children*: fall from baseline in FEV_1 of >12% predicted (or fall in PEF† >15%) with standardized exercise challenge. If FEV_1 decreases during a challenge test, check that FEV_1/FVC ratio has also decreased, since incomplete inhalation, e.g., due to inducible laryngeal obstruction or poor effort, can result in a false reduction in FEV_1.
Excessive variation in lung function between visits (good specificity but poor sensitivity)	*Adults*: variation in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL (or in PEF† of ≥20%) between visits. *Children*: variation in FEV_1 of ≥12% in FEV_1 (or ≥15% in PEF†) between visits

氣喘患者的呼吸道病生理變化



全台200萬人患氣喘，竟有7成人不知！

教你三大要點及4字口訣「咻、閉、久、哇」判斷是否氣喘及保養預防

取材自2024/5/7
世界氣喘日新聞

氣喘的處理目標

Risk reduction: to minimize future risk of **exacerbations**, **airway damage**, and **medication side-effects**

Symptom control: to achieve good control of symptoms and maintain normal activity levels

Risk reduction & Symptom control

Inflammation → **Bronchoconstriction**

Maintenance Inhaler

Daily use ---Prevention

Rescue Inhaler

Rapid symptom - Relief

(Does not address underlying inflammation)

2016 GINA guideline

氣喘的治療 – 評估再評估

GINA 2024 –
STARTING TREATMENT
in adults and adolescents 12+ years

症狀
- 急性發作
- 副作用
- 肺功能
- 病人滿意度

診斷
- 症狀控制和風險因子（包含肺功能）
- 吸入器的使用技巧和順從性
- 病人偏好

藥物治療
- 非藥物治療
- 治療可修正風險因子

【圖4–1】以控制為導向之氣喘管理循環

氣喘的吸入型藥物

Ellipta Inhalers

Dosing
1 puff once daily

Device Type
Dry Powder Inhaler

Medications Used
LABA = Vilanterol
LAMA = Umeclidinium
ICS = Fluticasone

- Arnuity ICS
- Trelegy LABA/LAMA/ICS
- Incruse LAMA
- Breo LABA/ICS
- Anoro LABA/LAMA

Respimat Inhalers

Turbuhalers

Breezhalers

吸入型藥物的大致分類

SABA: Short-acting β_2 agonist

SAMA: Short-acting muscarinic antagonist

LABA: Long-acting β_2 agonist

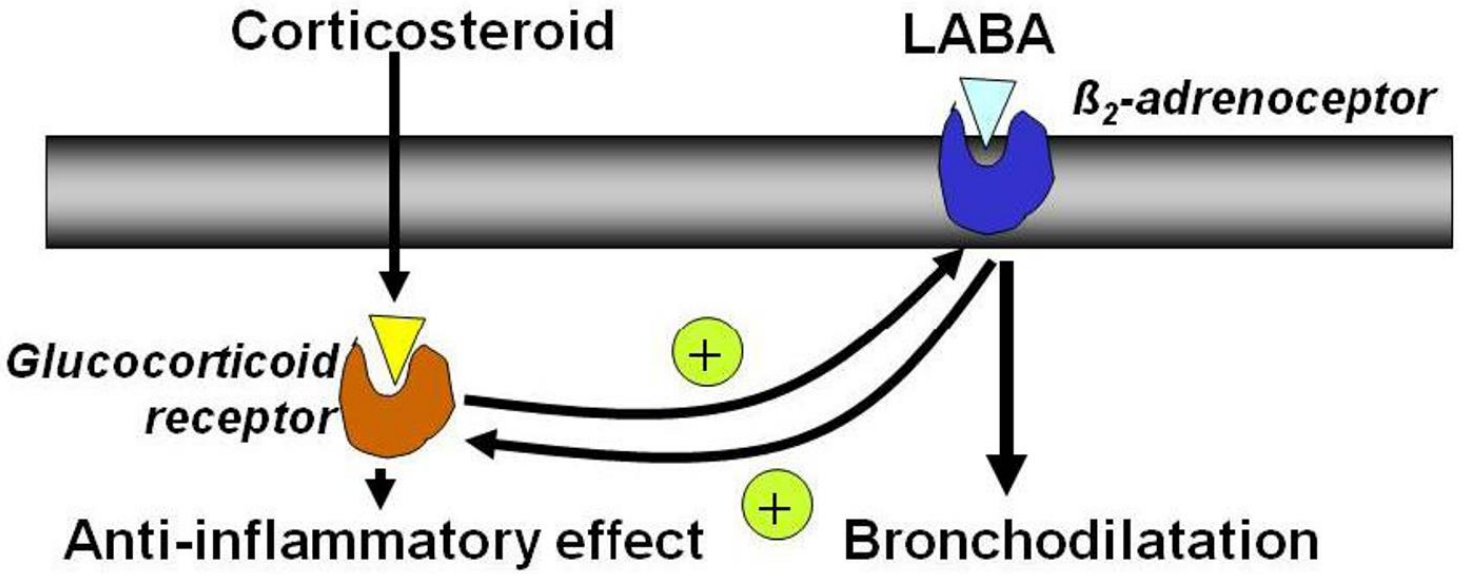
LAMA: Long-acting muscarinic antagonist

ICS: Inhaled Corticosteroid

Dual bronchodilator (MABA) : Muscarinic antagonist + β_2 agonist

Triple therapy : ICS+LABA+LAMA

Synergistic effect between **Steroids** and β_2-agonist

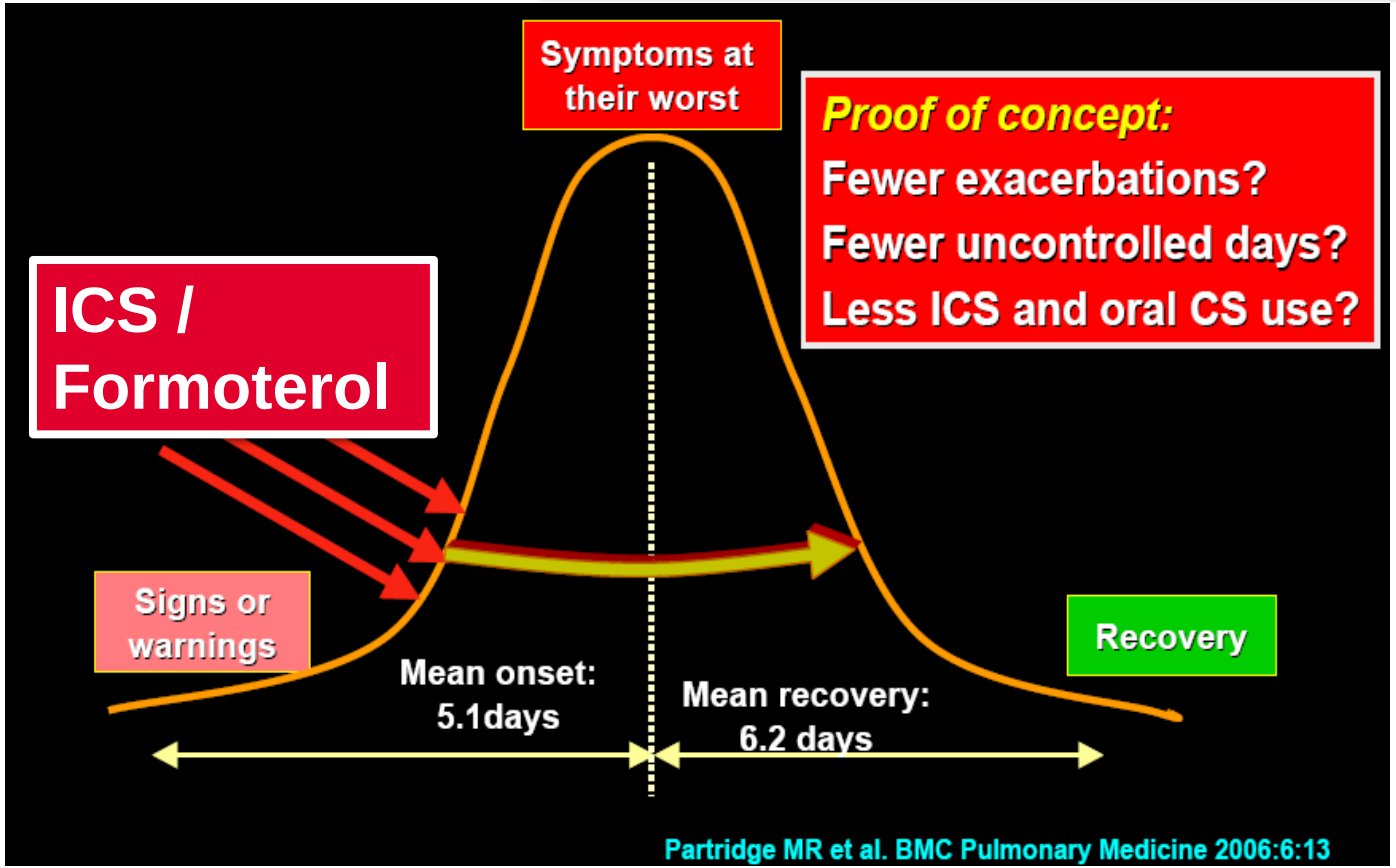


- ↑ GR translocation
- ↑ GRE binding
- ↑ Anti-inflammatory effect

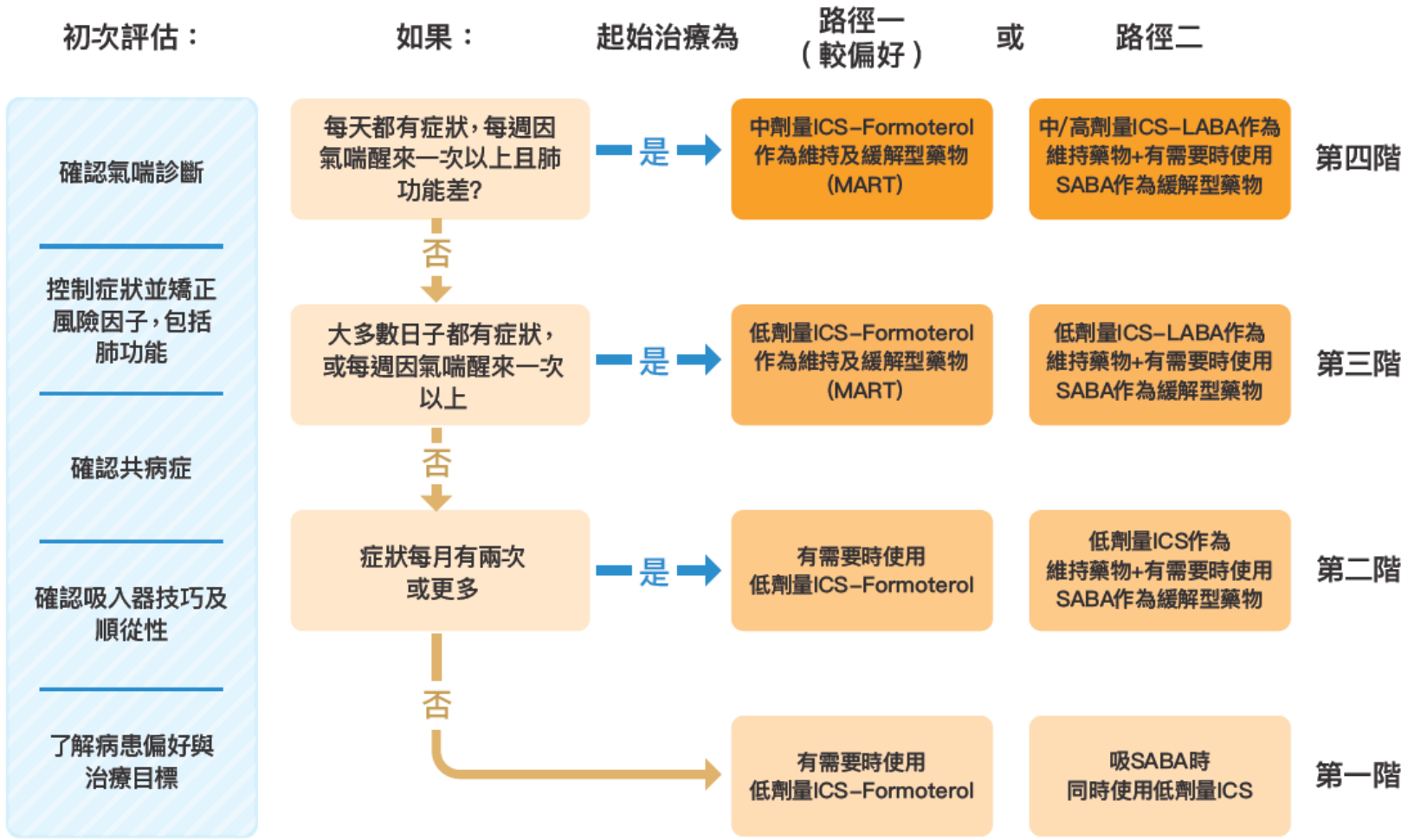
- ↑ β_2-receptor expression
- ↑ β_2-receptor coupling
- ↓ Down-regulation of β_2-receptors
- Prevention of β-agonist tolerance

What is **M.A.R.T**?

Maintenance **A**nd **R**eliever **T**herapy
維持和緩解 雙效療法



起始治療的選擇



ICS：吸入型類固醇（inhaled corticosteroid）；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑（long-acting β2 agonists）；MART：維持及緩解策略
OCS：口服類固醇（oral corticosteroid）；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑（short-acting β2 agonists）

氣喘的治療 – 階梯式 – 升階與降階

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。

控制好壞 決定 升階或降階

初次評估

- 確認氣喘診斷
- 控制症狀並矯正風險因子，包括肺功能
- 確認共病症
- 確認吸入器技巧及順從性
- 了解病患偏好與治療目標

由此開始

維持藥物與偏好緩解型藥物（路徑一）

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

每週症狀少於4–5天

第一階 & 第二階
有需要時使用低劑量 ICS–Formoterol

大多數日子都有症狀，或每週因氣喘醒來一次以上

第三階
低劑量維持性 ICS–Formoterol

每天都有症狀，或每週因氣喘醒來一次且肺功能差

第四階
中劑量維持性 ICS–Formoterol

對嚴重控制不佳的氣喘病人，可能也需要短期服用OCS

第五階
加上 LAMA
轉介氣喘表型評估
考慮高劑量 ICS–formoterol
±anti–IgE,anti–IL–5/5R, anti–IL–4R 及 anti–TSLP

緩解型藥物：有需要時使用低劑量 ICS–Formotrol

由此開始

維持藥物與替代緩解型藥物（路徑二）

選擇使用 SABA 當作緩解型藥物，選擇之前須確認病患對每日使用維持藥物有良好的順從性

症狀少於每月2次

第一階
吸 SABA 時同時使用 ICS

症狀每月有2次或更多，但每週少於4–5天

第二階
低劑量維持性 ICS

大多數日子都有症狀，或每週因氣喘醒來一次以上

第三階
低劑量維持性 ICS–SABA

每天都有症狀，或每週因氣喘醒來一次以上且肺功能差

第四階
中 / 高劑量維持性 ICS–LABA

對嚴重控制不佳的氣喘病人，可能也需要短期服用OCS

第五階
加上 LAMA
轉介氣喘表型評估
考慮高劑量 ICS–LABA
±anti–IgE,anti–IL–5/5R, anti–IL–4R 及 anti–TSLP

緩解型藥物：有需要時使用 SABA

A. 症狀控制		症狀控制程度
過去四周內，病人是否曾經		• 以上皆無：控制良好 • 有其中一至兩項：部分控制 • 有其中三至四項：控制不良
• 每周是否出現超過兩次的日間氣喘症狀？	是□否□	
• 是否因為氣喘而在夜間醒來？	是□否□	
• 因為症狀而需要使用超過每週兩次的緩解型藥物 *？	是□否□	
• 是否因為氣喘而使得活動力受到限制？	是□否□	

ICS：吸入型類固醇（inhaled corticosteroid）；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑（long–acting β2 agonists）

症狀緩解型藥物 (Reliever)	症狀控制型藥物 (Controller)	疾病表現型相關藥物 (Phenotype)
1. SABA (1) Berotec 備勞喘 (2) Ventolin 泛得林 2. SAMA (1) Atrovent 定喘樂 3. SABA plus SAMA (1) Combivent 冠喘衛 (2) Berodual 備喘全	1. LAMA (1) Tiotropium 適喘樂易得噴吸入劑 2. ICS (1) Fluticasone Propionate 輔舒酮準納 (2) Budesonide 可滅喘都保定量粉狀吸入劑 (3) Ciclosonide 治喘樂 3. Combinatior **(LABA+ICS)** (1) Seretide accuhaler/evohaler 使肺泰 (2) Symicort rapihaler/turbuhaler 吸必擴 (3) Relvar 潤娃易利達 (4) Foster 肺舒坦 (5) Flutiform 呼特康 4. Triple therapy (LABA+LAMA+ICS) (1) Trelegy Ellipita 肺樂喜易利達 (2) Trimbow 喘寶 (3) Enerzair Breezhaler 艾能舒 5. Theophylline 茶鹼 6. Leukotriene modifier 白三烯素修飾劑	1. Anti-IgE 製劑 2. Anti-IL-5 單株抗體 3. Anti-IL-4/IL-13 單株抗體 **4. Anti-TSLP**

氣喘藥物治療-控制型藥物

藥物	作用效果和使用方式	不良反應
吸入型類固醇（ICS）（pMDIs 或 DPIs）	• 治療持續性氣喘最有效的抗發炎藥物 • 緩解症狀、提升肺功能、改善生活品質、減少惡化的發生、並降低因氣喘導致住院或死亡的風險	• 大多數病人使用 ICS 時並不會發生副作用 • 局部副作用包含口咽部念珠菌病和發聲困難
ICS-LABA（pMDIs 或 DPIs）	• 輕度氣喘病人可使用低劑量ICS-formoterol作為控制型藥物(beclometasone-formoterol、budesonide-formoterol) • 當單用中等劑量的 ICS 仍無法有效控制氣喘時可考慮併用 LABA 治療	心搏過速、頭痛或抽筋
白三烯素受體拮抗劑（leukotriene receptor antagonist）（錠劑）	針對氣喘發炎途徑進行作用	除了 zileuton 和 zafirlukast 可能會使肝指數上升外，其餘副作用很少
色酮類（chromones）（pMDIs 或 DPIs）	抗發炎的效果較弱，長期治療中效果有限	• 副作用少見 • 有時吸入後會引發咳嗽和咽部不適
長效抗膽鹼藥物（tiotropium）	改善肺功能，並延緩惡化的發生	• 副作用少見 • 有時可能會造成口乾的副作用
抗 IgE 類藥物（omalizumab）	年齡≥6歲的重過敏型氣喘病人在接受高劑量 ICS-LABA 治療後病況仍控制不佳，可考慮做為附加治療選擇之一	局部注射反應常見（輕微）
抗 IL5/5R 類藥物（mepolizumab、benralizumab）	年齡≥12歲嚴重嗜酸性球性氣喘病人，在接受高劑量 ICS – LABA治療後病況仍控制不佳，可考慮做為附加治療選擇之一，降低體內嗜酸性球的數量	頭痛和局部注射反應常見（輕微）
抗 IL4R 類藥物（dupilumab）	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	• 注射部位反應 • 暫時性血液嗜酸性球增多症
全身性類固醇（錠劑、懸浮液、肌肉注射或靜脈注射）	• 用於嚴重急性惡化早期治療時的重要藥物	• 短期使用：高血糖症、腸胃道副作用、情緒改變、睡眠品質降低、食慾增加 • 長期使用：白內障、青光眼、骨質疏鬆、腎上腺抑制等

氣喘藥物治療-緩解型藥物

藥物	作用效果和使用方式	不良反應
低劑量ICS-formoterol	• 有需要時使用低劑量ICS-formoterol • 減少嚴重急性惡化發作的風險，並控制症狀	• 心搏過速、頭痛或抽筋
短效吸入型乙二型交感神經刺激劑（SABA）（pMDIs、DPIs）	• 有需要時使用 • 快速緩解病人的氣喘症狀和支氣管的收縮狀態 • 可用於急性惡化治療，以及在運動前使用以預防支氣管收縮的發生 • 此藥物應於病情需要時才可使用，且應儘量降低使用的劑量和頻率	• 開始時常出現顫抖和心搏過速等副作用，但一般病人很快便能耐受這些不良反應 • 若病人需要過度使用此類藥物，或使用此類藥物後的治療反應不佳，表示病人的氣喘控制情況不佳
短效抗膽鹼藥物（pMDIs、DPIs）	• 長期使用：ipratropium 緩解氣喘的效果不如 SABA 類藥物 • 短期使用（治療急性氣喘）：吸入型 ipratropium 與 SABA 類藥物併用時，可降低病人需住院治療的風險	• 口乾或口中感覺到苦味

National Asthma Council AUSTRALIA

ASTHMA & COPD MEDICATIONS

SABA RELIEVERS


Ventolin Inhaler † ^
salbutamol 100mcg


Asmol Inhaler † ^
salbutamol 100mcg


Bricanyl Turbuhaler [a c]
terbutaline 500mcg


Airomir Autohaler ‡ #
salbutamol 100mcg


Zempreon Inhaler † ^
salbutamol 100mcg

RESOURCES

TREATMENT GUIDELINES

Australian Asthma Handbook:
asthmahandbook.org.au

COPD-X Plan:
copdx.org.au

COPD Inhaler Device Chart Poster:
lungfoundation.com.au/resources/copd-inhaler-device-chart-poster/

INHALER TECHNIQUE

How-to videos, patient and practitioner information
nationalasthma.org.au

pMDIs should be used with a spacer (and face mask if needed)

HOW-TO VIDEOS

SCAN ME

SAMA MEDICATION


Atrovent Metered Aerosol † ^
ipratropium 21mcg

NON STEROIDAL PREVENTER


Montelukast Tablet
montelukast
4mg [a] • 5mg [a] • 10mg
Multiple generic brands

ICS PREVENTERS


Flixotide Inhaler †
fluticasone propionate
50mcg* • 125mcg • 250mcg
**Flixotide Junior [a]*


Flixotide Accuhaler †
fluticasone propionate
100mcg* • 250mcg • 500mcg
**Flixotide Junior*


Fluticasone Cipla Inhaler †
fluticasone propionate
125mcg • 250mcg


Pulmicort Turbuhaler †
budesonide
100mcg • 200mcg • 400mcg


QVAR Inhaler †
beclometasone
50mcg • 100mcg


QVAR Autohaler ‡
beclometasone
50mcg • 100mcg


Alvesco Inhaler †
ciclesonide
80mcg • 160mcg


Arnuity Ellipta †
fluticasone furoate
100mcg • 200mcg


Axotide Inhaler †
fluticasone propionate
50mcg* • 125mcg • 250mcg
**Axotide Junior [a]*


Axotide Accuhaler †
fluticasone propionate
100mcg* • 250mcg
**Axotide Junior [a]*

LAMA MEDICATIONS


Spiriva Respimat # ‡ [a]
tiotropium 2.5mcg


Spiriva Handihaler #
tiotropium 18mcg


Braltus Zonda #
tiotropium 13mcg


Bretaris Genuair #
aclidinium 322mcg


Seebri Breezhaler #
glycopyrronium 50mcg


Incruse Ellipta #
umeclidinium 62.5mcg

LAMA/LABA COMBINATIONS


Spiolto Respimat [c]
tiotropium/olodaterol
2.5/2.5mcg


Brimica Genuair [c]
aclidinium/formoterol
340/12mcg


Ultibro Breezhaler [c]
indacaterol/glycopyrronium
110/50mcg


Anoro Ellipta [c]
umeclidinium/vilanterol
62.5/25mcg

ICS/LABA COMBINATIONS


Seretide Inhaler [a]
fluticasone propionate/salmeterol
50/25 • 125/25 • 250/25 [c]
Additional brands: *Paviblo, Fluticasone + Salmeterol Cipla, SalplusF, Serolfe, Evocair*


DuoResp Spiromax [a]
budesonide/formoterol
200/6 • 400/12 [c]
Additional brand: *BiResp Spiromax*


Seretide Accuhaler [a]
fluticasone propionate/salmeterol
100/50 • 250/50 • 500/50 [c]
Additional brands: *Paviblo, Fluticasone + Salmeterol Cipla*


Flutiform Inhaler [a]
fluticasone propionate/formoterol
50/5 • 125/5 • 250/10


Fostair Inhaler [a]
beclometasone/formoterol
100/6 • 200/6


Symbicort Rapihaler [a]
budesonide/formoterol
50/3 • 100/3 • 200/6 [c]
Additional brand: *Rilast Rapihaler*


Breo Ellipta [a]
fluticasone furoate/vilanterol
100/25 [c] • 200/25


Symbicort Turbuhaler [a]
budesonide/formoterol
100/6 • 200/6 • 400/12 [c]
Additional brand: *Rilast Turbuhaler*


Atectura Breezhaler [a]
mometasone/indacaterol
62.5/125 • 127.5/125 • 260/125
all units in mcg

LABA MEDICATIONS


Oxis Turbuhaler ‡
formoterol 6mcg • 12mcg


Serevent Accuhaler ‡
salmeterol 50mcg


Onbrez Breezhaler #
indacaterol 150mcg • 300mcg

ICS/LAMA/LABA COMBINATIONS


Trelegy Ellipta
fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol
100/62.5/25 [c] • 200/62.5/25 [a]

Enerzair Breezhaler [a]
mometasone/glycopyrronium/indacaterol
68/46/114 • 136/46/114

Trimbow Inhaler
beclometasone/glycopyrronium/formoterol
100/10/6 [c] • 200/10/6 [a]

Breztri Aerosphere [c]
budesonide/glycopyrronium/formoterol
160/7.2/5
all units in mcg

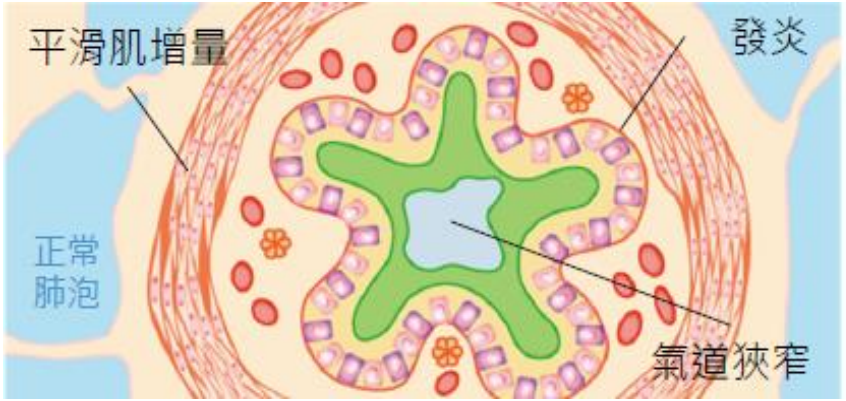
This chart was developed independently by the National Asthma Council Australia with support from AstraZeneca Australia, Chiesi Australia, and GlaxoSmithKline (GSK Australia).

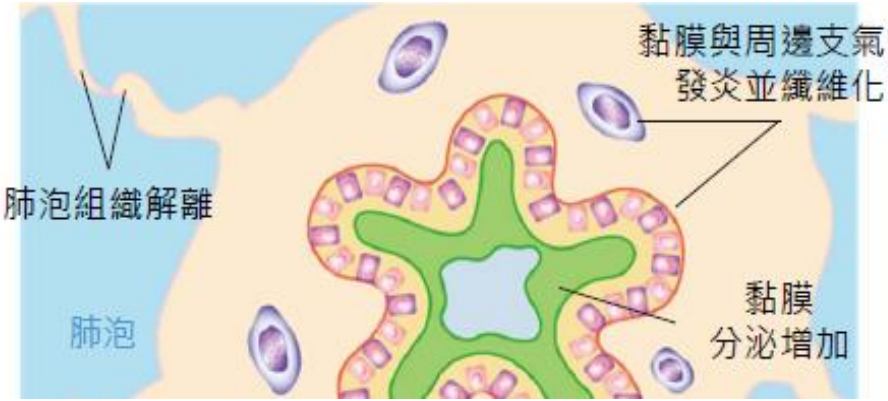
PBS PRESCRIBERS † Asthma unrestricted benefit ‡ Asthma restricted benefit [a] Asthma authority required ^ COPD unrestricted benefit # COPD restricted benefit [c] COPD authority required

氣喘 與 COPD - 聰明也分不清

CLINICAL PHENOTYPE - ADULTS WITH CHRONIC RESPIRATORY SYMPTOMS (dyspnea, cough, chest tightness, wheeze)

HIGHLY LIKELY TO BE ASTHMA	FEATURES OF BOTH ASTHMA + COPD	LIKELY TO BE COPD
if several of the following features **TREAT AS ASTHMA**	**TREAT AS ASTHMA**	if several of the following features **TREAT AS COPD**





INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT (as well as treating comorbidities and risk factors. See Box 3-12)

• **ICS-CONTAINING TREATMENT IS ESSENTIAL to reduce risk of severe exacerbations and death.** - GINA Track 1 with ICS-formoterol as reliever is the preferred regimen. See Box 4-6 and Box 4-8 • **DO NOT GIVE LABA and/or LAMA without ICS** • Maintenance OCS only as last resort	• **ICS-CONTAINING TREATMENT IS ESSENTIAL to reduce risk of severe exacerbations and death.** • Add-on LABA and/or LAMA usually also needed • Additional COPD treatments as per GOLD • **DO NOT GIVE LABA and/or LAMA without ICS** • Maintenance OCS only as last resort	• **TREAT AS COPD (see GOLD report)** - Initially maintenance LABA-LAMA - Add ICS as per GOLD for patients with hospitalizations, ≥2 exacerbations/year requiring OCS, or blood eosinophils ≥300/µl • Avoid high dose ICS, avoid maintenance OCS • Reliever containing ICS is not recommended

REVIEW PATIENT AFTER 2-3 MONTHS. REFER FOR EXPERT ADVICE IF DIAGNOSTIC UNCERTAINTY OR INADEQUATE RESPONSE

難治及嚴重氣喘

<Reference>
2024 GINA 氣喘診療指引
2023 GINA 嚴重氣喘診療指引
2022 台灣成人氣喘臨床照護指引
2020 台灣成人氣喘診療指引補充版

The Current Status of Asthma Control

Diagnosis and Treatment Strategies

Severe Asthma

Better Device for Inhalation Therapy

嚴重氣喘的定義

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA

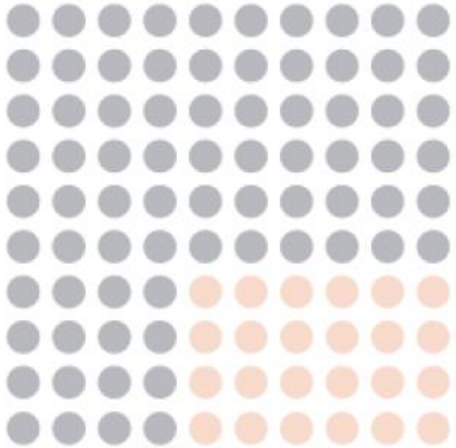
過去一年需要GINA 指引中建議的第4-5 階治療高劑量 ICS 及LABA 或白三烯素修飾劑（leukotriene modifier）/ 茶鹼 (theophylline)

或

≧ 50% 時間需要全身性類固醇（systemic steroids）來使氣喘達到控制或者依然未獲得控制 (uncontrolled)

	ERS/ATS	GEMA
藥物使用定義	過去一年需要高劑量 ICS 及第二種控制型藥物包括 LABA 或白三烯素修飾劑 / 茶鹼或過去一年有≧ 50% 時間需要全身性類固醇。	過去一年接受高劑量 ICS/LABA 組合治療或同樣時期間需要 OCS 治療至少半年以上。
	相同點	
	高劑量 ICS 或全身性類固醇。	
	相異點	
	有關第二種控制型藥物 GEMA 只定義 LABA。	
定義病人群範圍	包含獲控制及未獲控制者	只明確定義未獲控制者
未獲控制之定義	1. 症狀控制不佳：ACQ > 1.5，ACT < 20（或 NAEPP/GINA 指引分類為 not well controlled）。 2. 經常性嚴重惡化：過去一年≧ 2 次急性發作使用全身性類固醇大於 3 天。 3. 危及生命的急性發作：過去一年至少 1 次住院、住加護病房或人工呼吸器支持。 4. 氣流受限：FEV_1/FVC 小於正常值下限，且在適當的停止支氣管擴張劑使用後 FEV_1<80% 預估值。	1. ACQ > 1.5 或 ACT < 20。 2. 過去一年≧ 2 次急性嚴重發作或接受≧ 2 次療程的全身性皮質類固醇 (每次≧大於 3 天)。 3. 過去一年≧ 1 次因嚴重急性發作而住院。 4. 慢性氣流受限：FEV_1/FVC<70%，或在支氣管擴張劑使用後 FEV_1<80%；上述肺功能情況在使用 OCS 每天 30 mg 2 週後回復。

What proportion of adults have difficult-to-treat or severe asthma?



24%

High intensity treatment

= high dose ICS-LABA or medium dose ICS-LABA + OCS)

17%

difficult-to-treat asthma

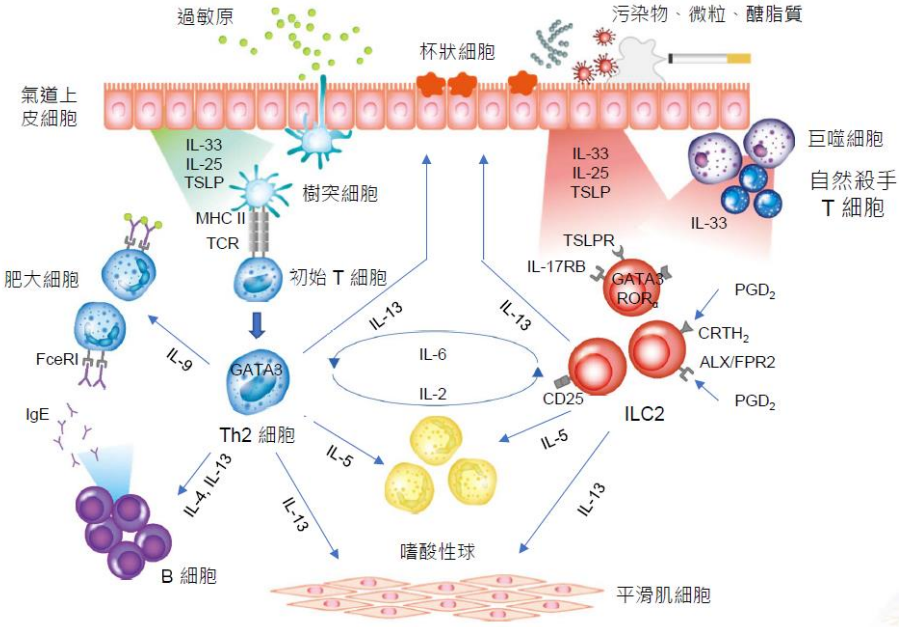
= high intensity treatment + poor symptom control

3.7%

severe asthma

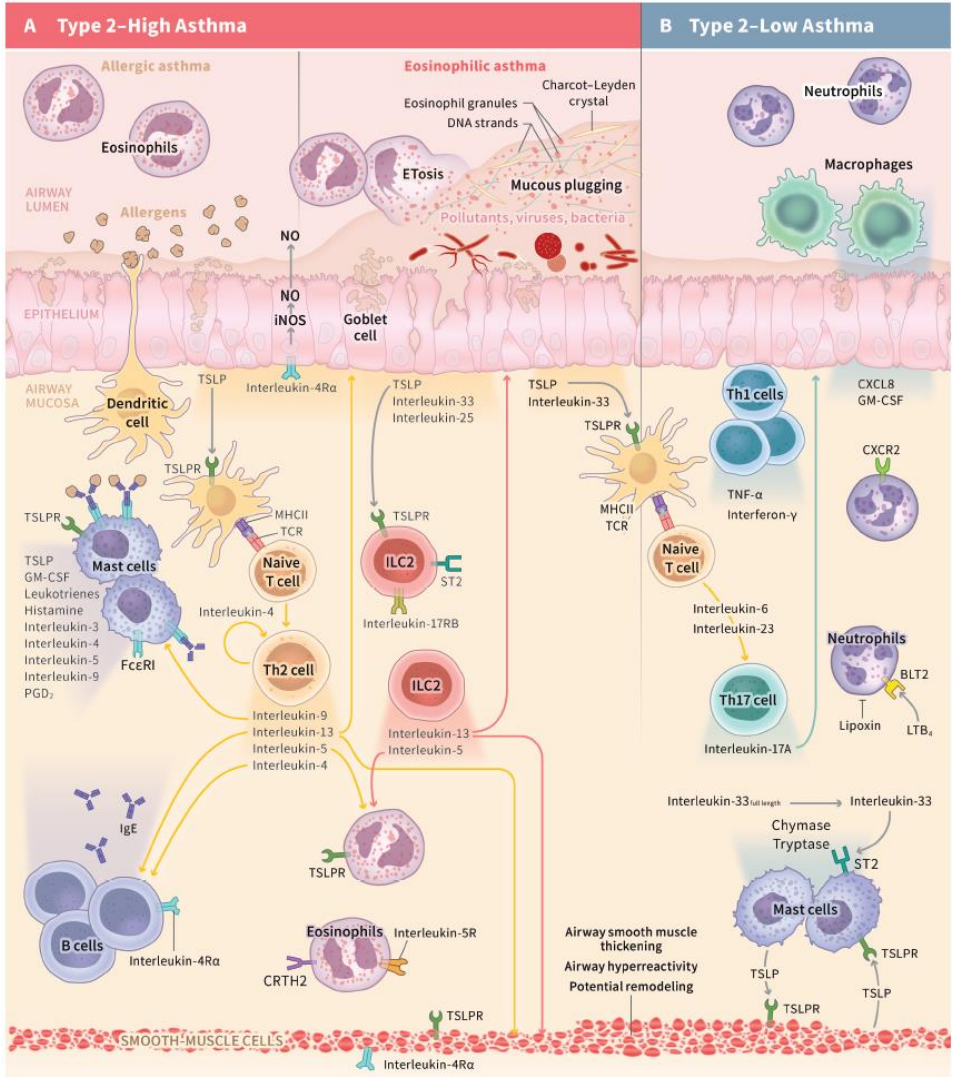
= high intensity treatment + poor symptom control + good adherence and inhaler technique

嚴重氣喘的分子機轉



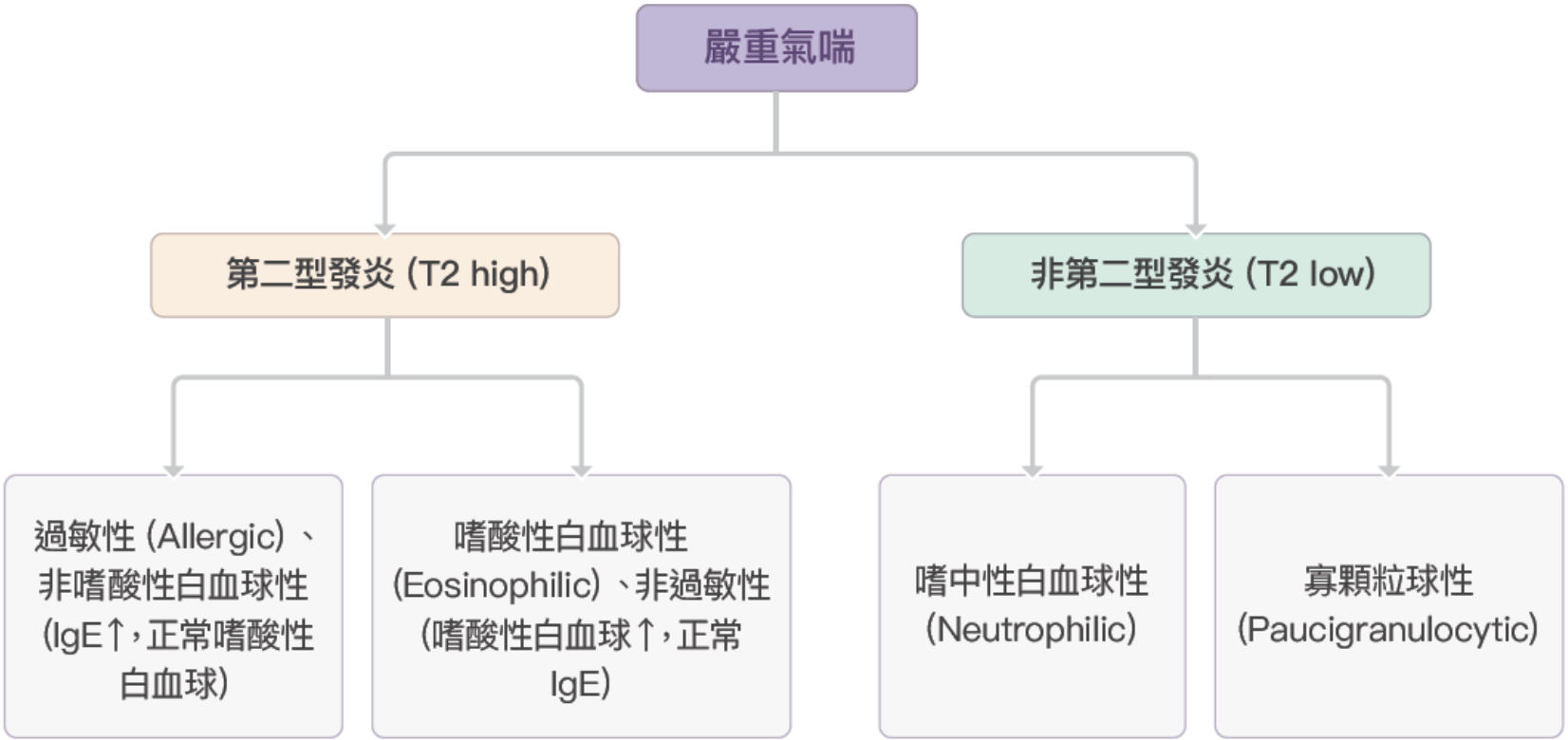
過敏性嗜酸性球型氣道發炎 | 非過敏性嗜酸性球型氣道發炎

de Groot JC, et al. ERJ Open Res. 2015;1:00024

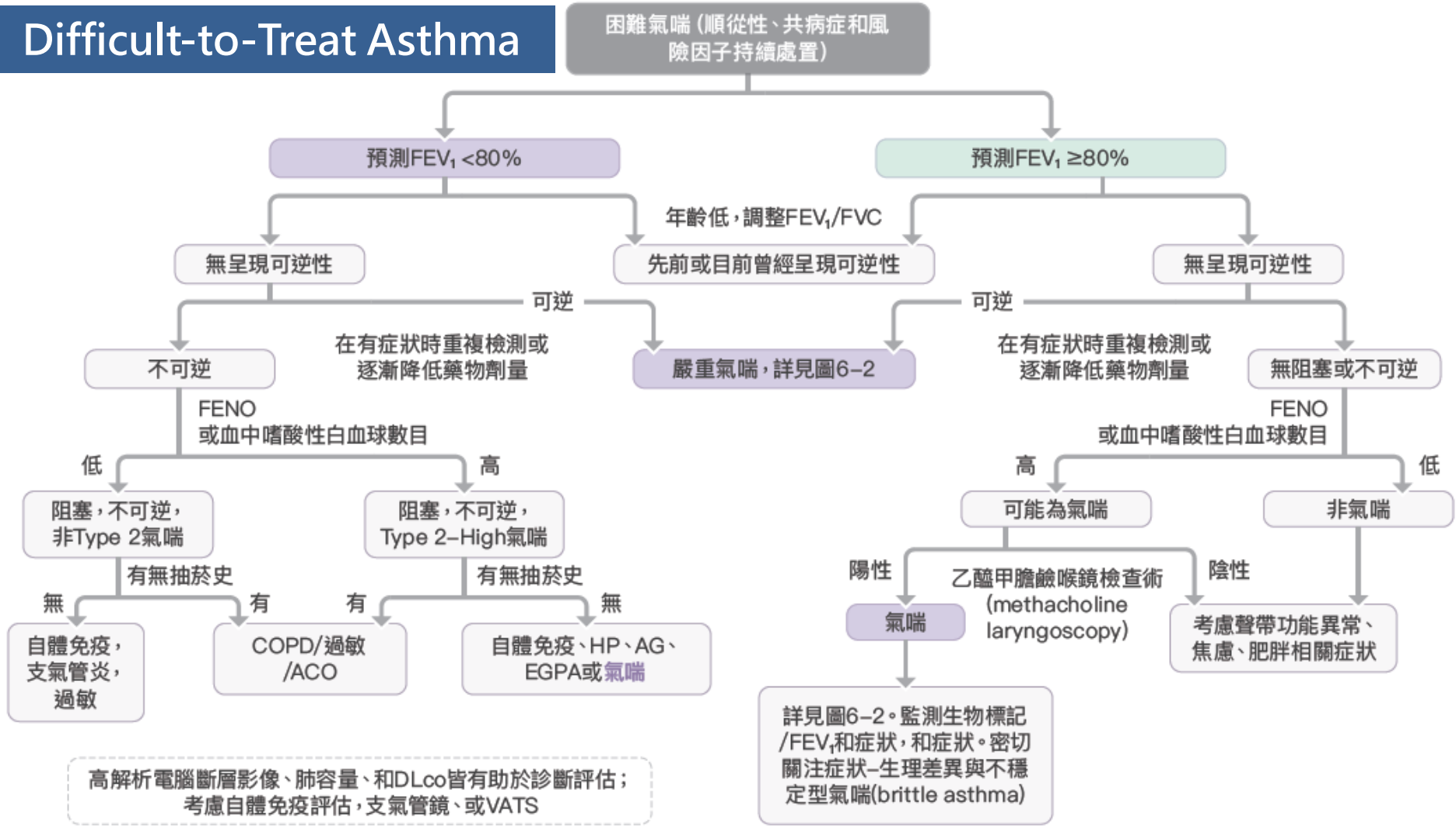


NO：一氧化氮（nitric oxide）；iNOS：誘導型一氧化氮合成酶（inducible nitric oxide synthase）；TSLP：胸腺基質淋巴生成素（thymic stromal lymphopoietin）；TSLPR：胸腺基質淋巴生成素受體（thymic stromal lymphopoietin receptor）；CRTH2（chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells）；MHCII：主要組織相容性複合物（major histocompatibility complex）；TCR：T 細胞受體（T cell receptor）；TNF-α：腫瘤壞死因子-α（tumor necrosis factor-α）；CXCL8：介白素-8 / 趨化因子8（CXC motif chemokine Ligand 8）；GM-CSF：顆粒單核球群落刺激生長因子（granulocyte macrophage-colony stimulating factor）；CXCR2：介白素-8 受體β（CXC chemokine receptor 2）；BLT2：白三烯B4 受體2（leukotriene B4 receptor-2）；LTB4：白三烯B4（leukotriene B4）；ST2：介白素1 受體樣蛋白1（Interleukin 1 receptor-like 1）；VCAM：血管細胞黏附蛋白（vascular cell adhesion protein）；VLA-4：纖連蛋白（Integrin α4β1）；PSGL-1（P-selectin glycoprotein ligand-1）

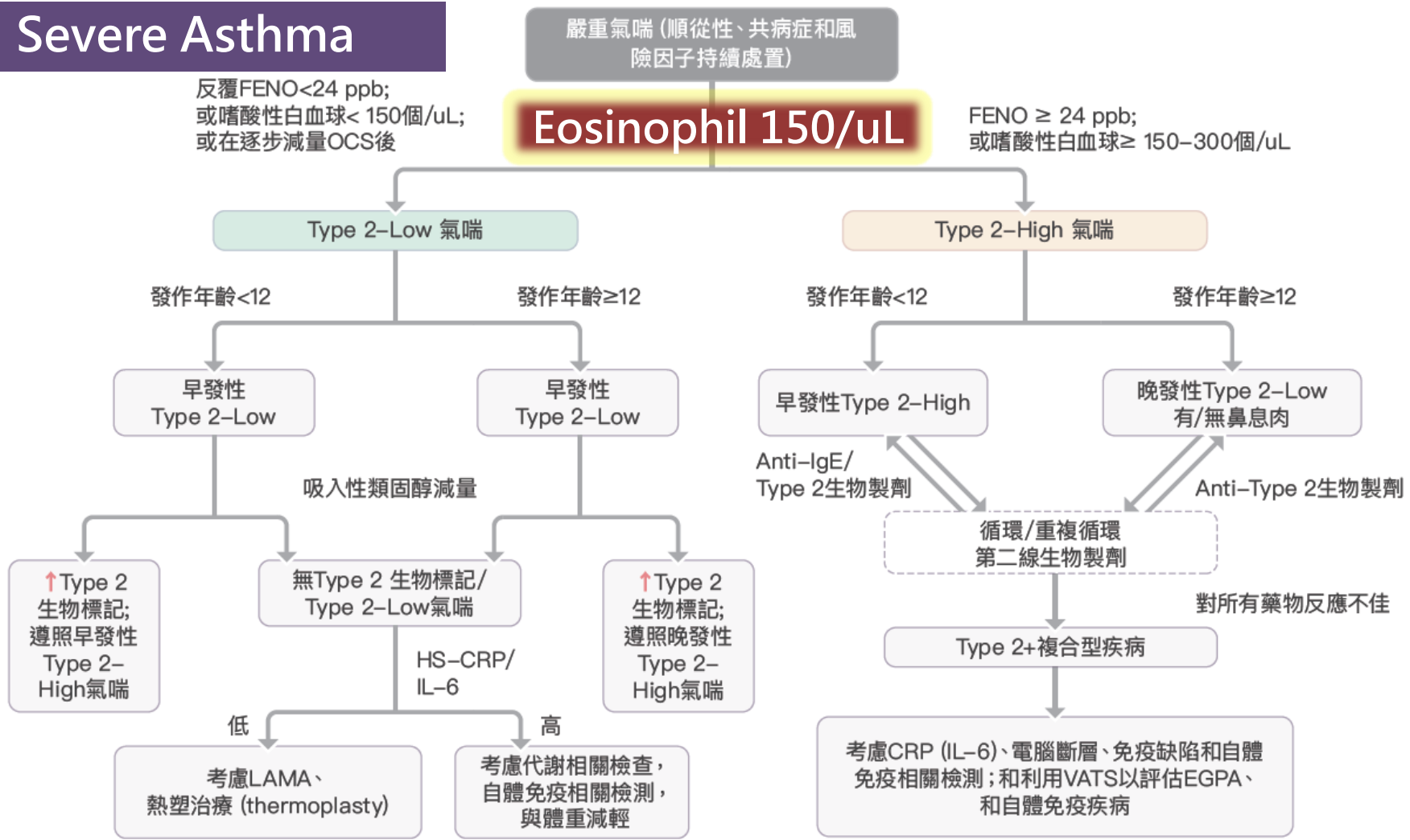
嚴重氣喘的臨床分子機轉型



Difficult-to-Treat Asthma



Severe Asthma



評估和治療嚴重氣喘表型

繼續優化治療（包括吸藥技巧、順從性、合併症、非藥物策略）

5 進一步檢查

- 氣檢查合併症 / 鑑別診斷
- 考慮：CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、IgE、fungal precipitins；CXR 和 / 或 HRCT；DLCO；DEXA 掃描
- 相關過敏原的皮膚點刺測試或特異性 IgE（如果尚未完成）
- 考慮在使用維持性 OCS 或高劑量 ICS 的病人中檢查腎上腺功能不全
- 若血嗜酸性白血球≥300/μl，尋找並治療非氣喘原因，包括寄生蟲（例如類圓線蟲血清學或糞便檢查）
- 若嗜酸性白血球增多，例如 ≥ 1500/μl，考慮 EGPA 等原因
- 基於臨床懷疑的其他檢查（例如 ANCA、鼻竇 CT、BNP、心臟超音波）
- 考慮社會 / 心理支持
- 多科團隊照顧（若可以提供）

6 評估嚴重氣喘表型

是否有第二型呼吸道炎症？

是

否

第二型炎症

- 血液嗜酸性粒細胞≥150/μl 和 / 或
- FENO ≥20 ppb 和 / 或
- 痰液嗜酸性白血球≥2%，和 / 或
- 臨床上是由過敏原驅動的氣喘（使用 OCS 後至少 1–2 週或盡量在低劑量 OCS 下，重複血液嗜酸性白血球和 FENO，甚至可重複 3 次）

注意：這些不是使用添加生製劑治療的標準

沒有第二型呼吸道炎症的證據

- 回顧基本步驟：鑑別診斷、吸藥技巧、順從性、合併症、副作用
- 避免接觸菸草煙霧、過敏原、刺激物
- 考慮執行下列檢查（如果可以執行但未完成）
  - 誘導痰液檢查
  - HRCT
  - 支氣管鏡檢查
- 考慮添加治療（如果可用且尚未嘗試）
  - LAMA
  - 低劑量 azithromycin
  - Anti-IL4R *（如果已採取維持 OCS 使用）
  - Anti-TSLP *（在維持 OCS 使用的患者證據不足
  - 最後的手段是考慮添加低劑量 OCS，但使用策略須盡量減少 OCS 副作用
- 考慮支氣管燒灼術 (bronchial thermoplasty)
- 停止無效的添加療法

* 檢查生物製劑療法的當地使用標準，因為這些標準可能與列出的不同

7 考慮其他治療

第二型呼吸道炎症

- 順從性測試
- 考慮增加 ICS 劑量 3–6 個月
- 考慮添加非生物製劑治療
- 治療第二型發炎表型的相關疾病，例如 AERD、ABPA、慢性鼻竇炎、鼻息肉、特應性皮炎

添加第二型發炎生物製劑療法是否可取得/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

- 考慮使用更高劑量的 ICS
- 考慮其他附加療法 (e.g. LAMA, LM/LTRA, 低劑量 azithromycin)
- 最後的手段是考慮添加低劑量 OCS，但使用策略須盡量減少 OCS 副作用
- 停止無效的添加療法

目前不符合第二型發炎標靶生物製劑的條件

繼續優化治療（包括吸藥技巧、順從性、合併症、非藥物策略）

8 考慮第二型發炎的生物製劑之添加治療

- 對於使用高劑量 ICS–LABA 且有第二型發炎證據的病人，若其急性發作或症狀控制不佳，可以考慮進行添加第二型發炎生物標靶製劑 *
- 考慮當地給付標準、共併症、治療反應之預測因子，以選擇可用藥物 *
- 也可考慮藥價、給藥頻率、給藥途徑（皮下或是靜脈注射）、病患喜好

哪種生物製劑適合先使用？

使用資格

Anti–IgE (omalizumab)

病人是否符合抗 IgE 治療嚴重過敏性氣喘的條件？

- 對皮膚點刺測試有敏感性或特定 IgE 上升
- 血清總 IgE 和體重在劑量範圍內
- 前一年有急性發作

否 ↓↑ 否

Anti–IL5/Anti–IL5R (benralizumab, mepolizumab, reslizumab)

病人是否符合重度嗜酸性氣喘使用 anti–IL5 / anti–IL5R 的標準 ?*

- 血液嗜酸性白血球≥150/μl 或≥300/μl
- 前一年有急性發作

否 ↓↑ 否

Anti–IL4R (dupilumab)

病人是否符合重度嗜酸性氣喘使用 anti–IL4R 的標準？*

- 血液嗜酸性白血球≥150 且≤1500/μl，或 FENO ≥25 ppb，或已採取維持性 OCS 治療
- 前一年有急性發作

否 ↓↑ 否

Anti–TSLP

病人是否符合重度氣喘使用 anti–TSLP 的標準 ?*

- 前一年有急性發作

氣喘反應的預測因子

哪些因素可以預測氣喘對 anti–IgE 的良好反應？

- 血液嗜酸性白血球≥260/μl ++
- FENO ≥20 ppb +
- 過敏原驅動的症狀 +
- 兒童期發作的氣喘 +

哪些因素可以預測氣喘對 anti–IL5/5R 的良好反應？

- 較高的血液嗜酸性白血球 +++
- 前一年多次急性發作 +++
- 成人發作型氣喘 ++
- 鼻息肉 ++

哪些因素可以預測氣喘對 anti–IL4R 的良好反應？

- 較高的血液嗜酸性白血球 +++
- 較高的 FENO +++

哪些預測因子可以預測 anti–TSLP 的氣喘反應？

- 較高表現的嗜酸性白血球 +++
- 較高表現的 FENO+++

如果符合使用條件，選擇其中之一的治療，嘗試治療至少四個月

使用期延長至 6–12 個月

好的氣喘治療反應

不清楚

是

對第二型發炎的標靶生物製劑反應良好

否

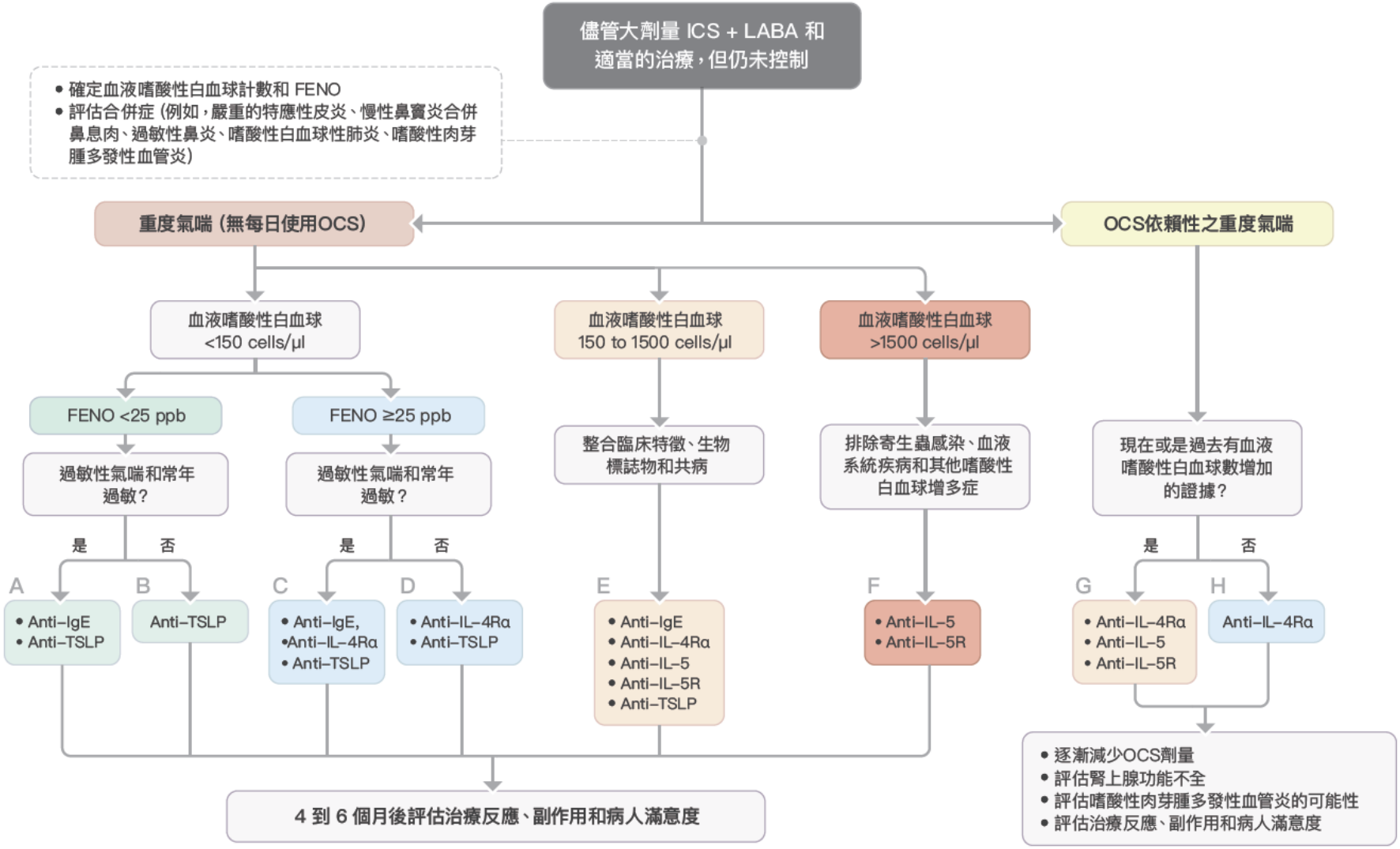
中止升階

如果符合條件，考慮換用不同的第二型發炎的生物標靶治療

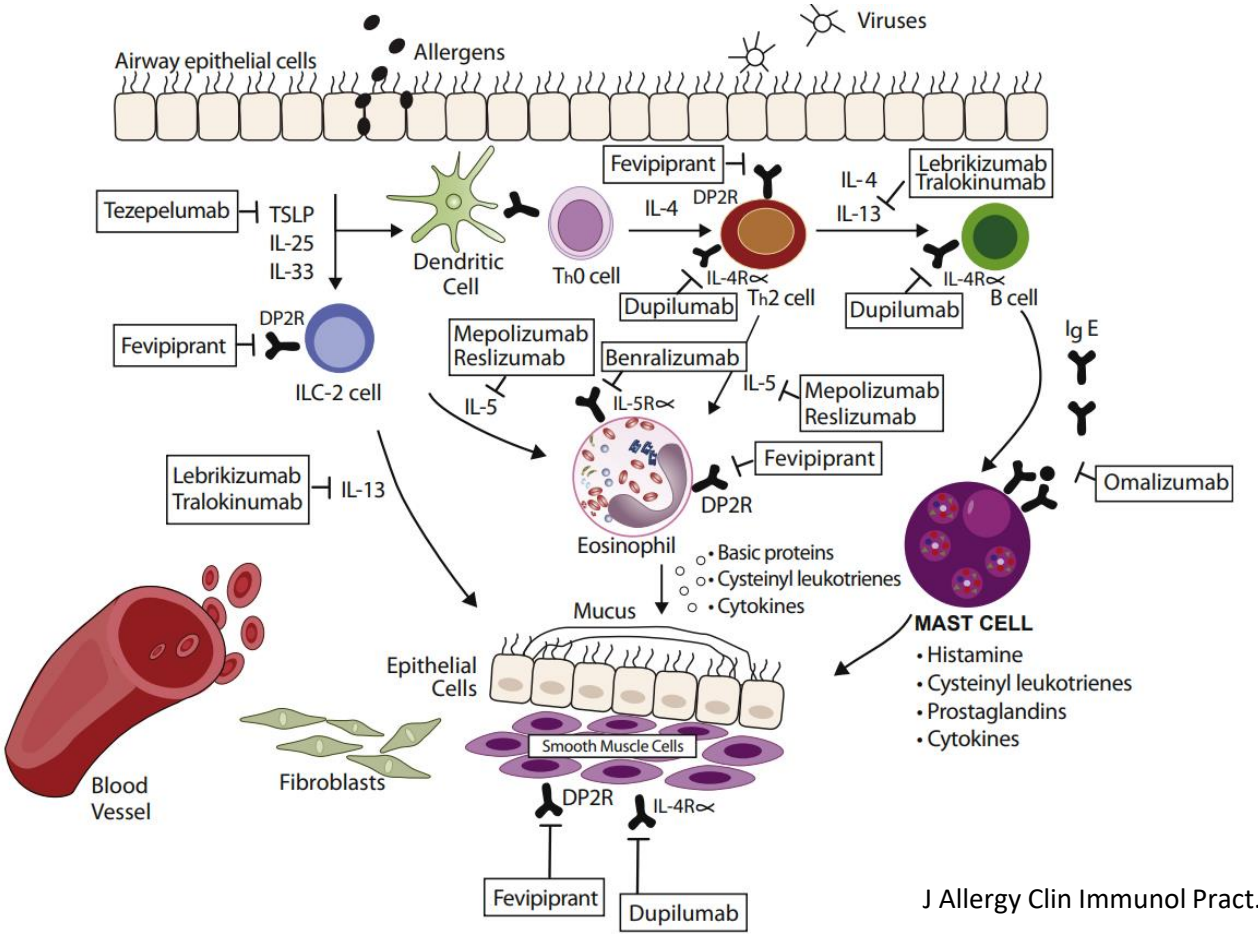
否

對第二型發炎的標靶生物製劑反應不好或是無反應

無第二型發炎證據


儘管大劑量 ICS + LABA 和適當的治療，但仍未控制
• 確定血液嗜酸性白血球計數和 FENO
• 評估合併症 (例如，嚴重的特應性皮炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉、過敏性鼻炎、嗜酸性白血球性肺炎、嗜酸性肉芽腫多發性血管炎)
重度氣喘 (無每日使用OCS)
OCS依賴性之重度氣喘
血液嗜酸性白血球 <150 cells/μl
血液嗜酸性白血球 150 to 1500 cells/μl
血液嗜酸性白血球 >1500 cells/μl
FENO <25 ppb
FENO ≥25 ppb
過敏性氣喘和常年過敏？
過敏性氣喘和常年過敏？
整合臨床特徵、生物標誌物和共病
排除寄生蟲感染、血液系統疾病和其他嗜酸性白血球增多症
現在或是過去有血液嗜酸性白血球數增加的證據？
是
否
是
否
是
否
A
• Anti-IgE
• Anti-TSLP
B
Anti-TSLP
C
• Anti-IgE,
•Anti-IL-4Rα
• Anti-TSLP
D
• Anti-IL-4Rα
• Anti-TSLP
E
• Anti-IgE
• Anti-IL-4Rα
• Anti-IL-5
• Anti-IL-5R
• Anti-TSLP
F
• Anti-IL-5
• Anti-IL-5R
G
• Anti-IL-4Rα
• Anti-IL-5
• Anti-IL-5R
H
Anti-IL-4Rα
4 到 6 個月後評估治療反應、副作用和病人滿意度
• 逐漸減少OCS劑量
• 評估腎上腺功能不全
• 評估嗜酸性肉芽腫多發性血管炎的可能性
• 評估治療反應、副作用和病人滿意度

嚴重氣喘生物製劑的機轉



J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(5):1379-1392.

目前台灣核可於治療嚴重氣喘的生物製劑

2024/2/17 健保支付標準共同擬訂會議

生物製劑	成分	適用資格	健保支付價/建議價(元)	人年藥費(元)
抗IgE單株抗體	omalizumab	治療**嚴重過敏性氣喘** •對吸入性過敏原(以皮膚點刺測試)或特定IgE具敏感性 •血清總IgE和體重在劑量範圍內 •前一年曾急性發作	14,234 (健保自97年6月1日給付)	37萬
抗IL-5/ IL5R單株抗體	benralizumab	治療**嚴重嗜酸性氣喘**： •前一年曾急性發作 •血液嗜酸性白血球數≥150 /μL或≥300/μL	63,747	51萬 (健保自~~109年3月~~1日給付)
	mepolizumab		32,811	43萬 (健保自107年11月1日給付)
	reslizumab		健保未給付	健保未給付
抗IL4Rα單株抗體	dupilumab	治療**嚴重嗜酸性氣喘/第二型氣喘**： •前一年曾急性發作 •第二型炎症生物標記超過特定值(如血液嗜酸性白血球≥150 且≤1500/μl，或FENO≥25 ppb)，或需要維持性OCS治療	未給付於該適應症 (健保自113年2月1日給付)	未給付於該適應症
抗TSLP單株抗體	tezepelumab	治療**嚴重氣喘**(須先符合嚴重氣喘標準)： •前一年曾急性發作	40,538 (健保自113年6月1日給付)	53萬

優化的吸入型藥物

<Reference>
2024 GINA 氣喘診療指引
2023 GINA 嚴重氣喘診療指引
2022 台灣成人氣喘臨床照護指引
2020 台灣成人氣喘診療指引補充版

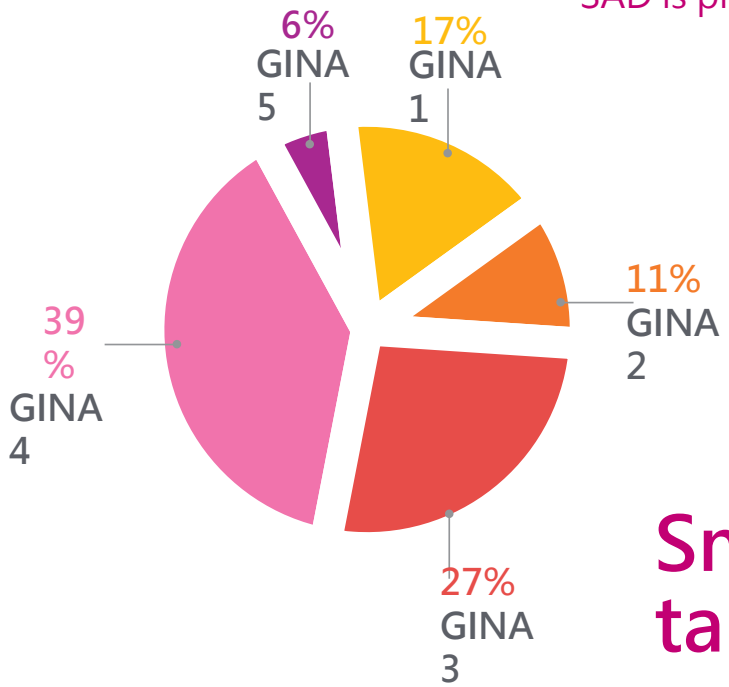
The Current Status of Asthma Control

Diagnosis and Treatment Strategies

Severe Asthma

Better Device for Inhalation Therapy

Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS)



SAD is present across all severities and particularly in more severe asthma

Small Airways are an important target for asthma therapy[1-6]

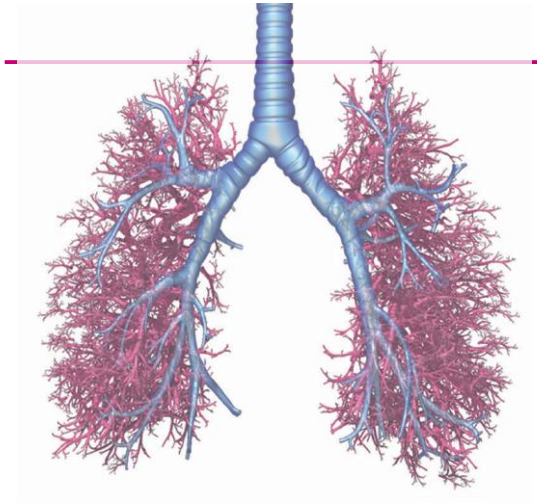
*SAD: small airways dysfunction
Postma DS, et al. Lancet Respir Med 2019; doi:10.1016/S2213-2600(19)30049-9

1. Tashkin, Allergy Asthma Proc 2002; 23:233-242 . 2. Adcock et al, Am J Resp Crit Care Med 1996;154:771-782. 3. Tulic et al, Respir Res 2001; 2:333-339.
4. Scichilone et al, Pulm Pharmacol Ther 2013; 26:172-179. 5. Usmani , Curr Opin Pulm Med 2015; 21: 55-67. 6. Pirina et al, "Respir Med. 2018 Oct;143:74-81.

Better approach of small airway with ICS/LABA with an extrafine formulation

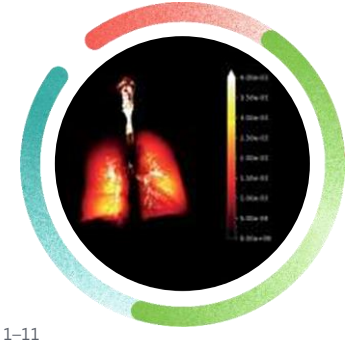
PARTICLE SIZES (MMAD)

Foster® (100/6)[1-2]	Relvar® Ellipta®§[3]	Symbicort® Turbohaler®[2]	Seretide® Diskus®[2]	Flutiform®[2]
< 2 µm	2.3 µm	3.1-3.3 µm	3.5 µm	3,6-4 µm

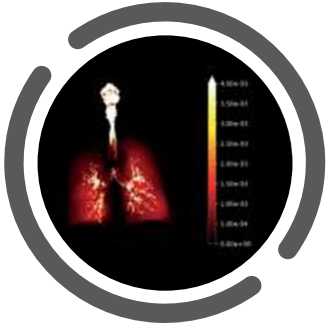


Smaller particles can reach the small airways[2]

BDP/FF/G



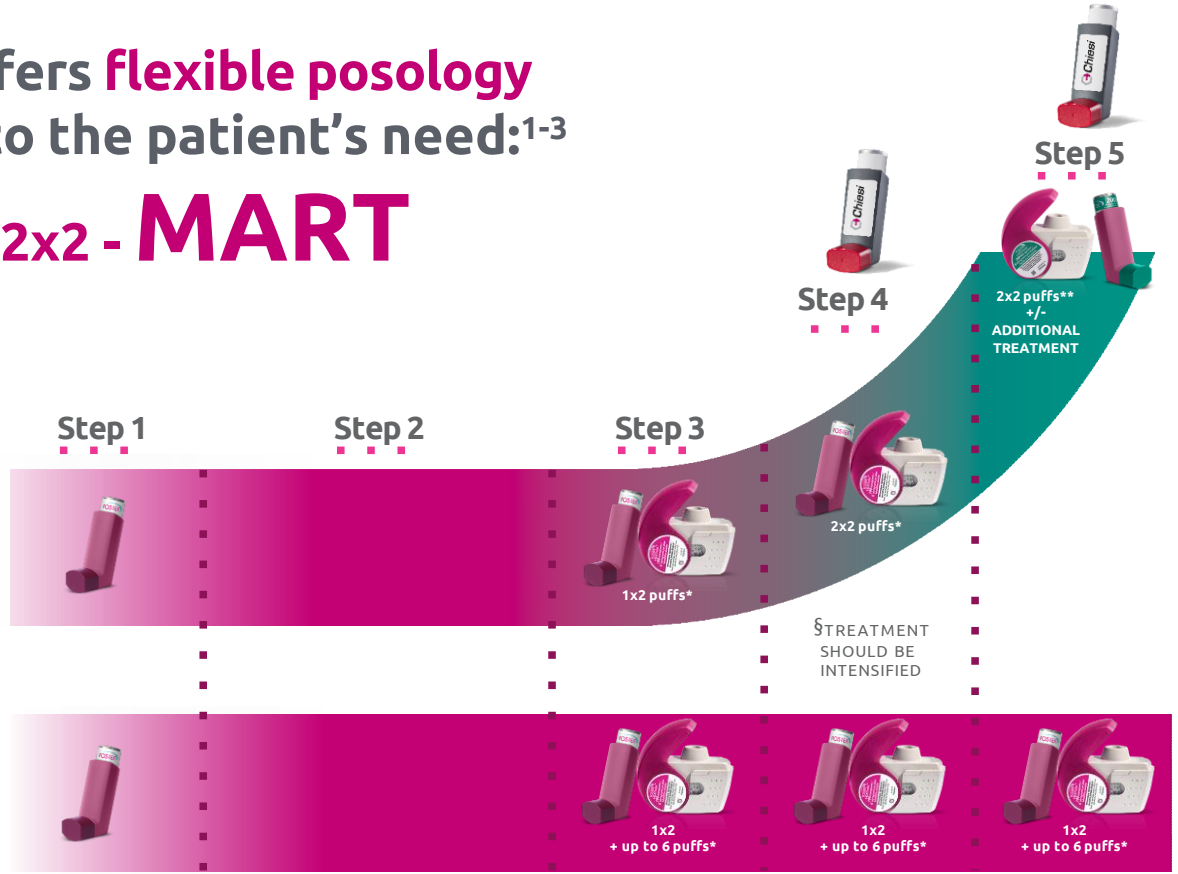
FluF/VI/UMEC



1. Foster 100/6 pMDI SmPc
2. Scichilone N, et al. - J Asthma Allergy. 2013; 6: 1–11
3. Wolthers OD. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27: 13–21

Foster® offers flexible posology according to the patient's need:[1-3]

1x2 - 2x2 - MART



1. Foster 100/6 SmPC
2. Foster 200/6 SmPC
3. Global Initiatives for Asthma 2024

LAMA 在氣喘中所扮演的角色

中至高劑量的ICS 和 ICS/LABA治療下，**LAMA**的附加效果

可改善42.2%病人的氣喘控制[1]

在 GINA 指引 step 4 和 3 的氣喘病患中，分別增加 trough FEV_1 +91mL 和 +131mL[2]

疾病嚴重惡化風險降低 21%[3]

FEV_1, forced expiratory volume in 1 s; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist.

1. Abadoglu O, Berk S. Clin Respir J. 2016;10(4):421-427.
2. Buhl R, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2020;60:101881.
3. Kerstjens HAM, et al. N Engl J Med 2012;367:1198-1207.

總結

感謝聆聽
敬請指教

<Reference>
2024 GINA 氣喘診療指引
2023 GINA 嚴重氣喘診療指引
2022 台灣成人氣喘臨床照護指引
2020 台灣成人氣喘診療指引補充版

蔡慶宏
mict6009.bt03@nycu.edu.tw

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型藥物（路徑一）

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

第一階 & 第二階	第三階	第四階	第五階
有需要時使用低劑量 ICS–Formoterol	低劑量維持性 ICS–Formoterol	中劑量維持性 ICS–Formoterol	加上 LAMA 轉介氣喘表型評估 考慮高劑量 ICS–formoterol ±anti–IgE, anti–IL–5/5R, anti–IL–4R 及 anti–TSLP

MART

緩解型藥物：有需要時使用低劑量 ICS–Formotrol

維持藥物與替代緩解型藥物（路徑二）

選擇使用 SABA 當作緩解型藥物，選擇之前須確認病患對每日使用維持藥物有良好的順從性

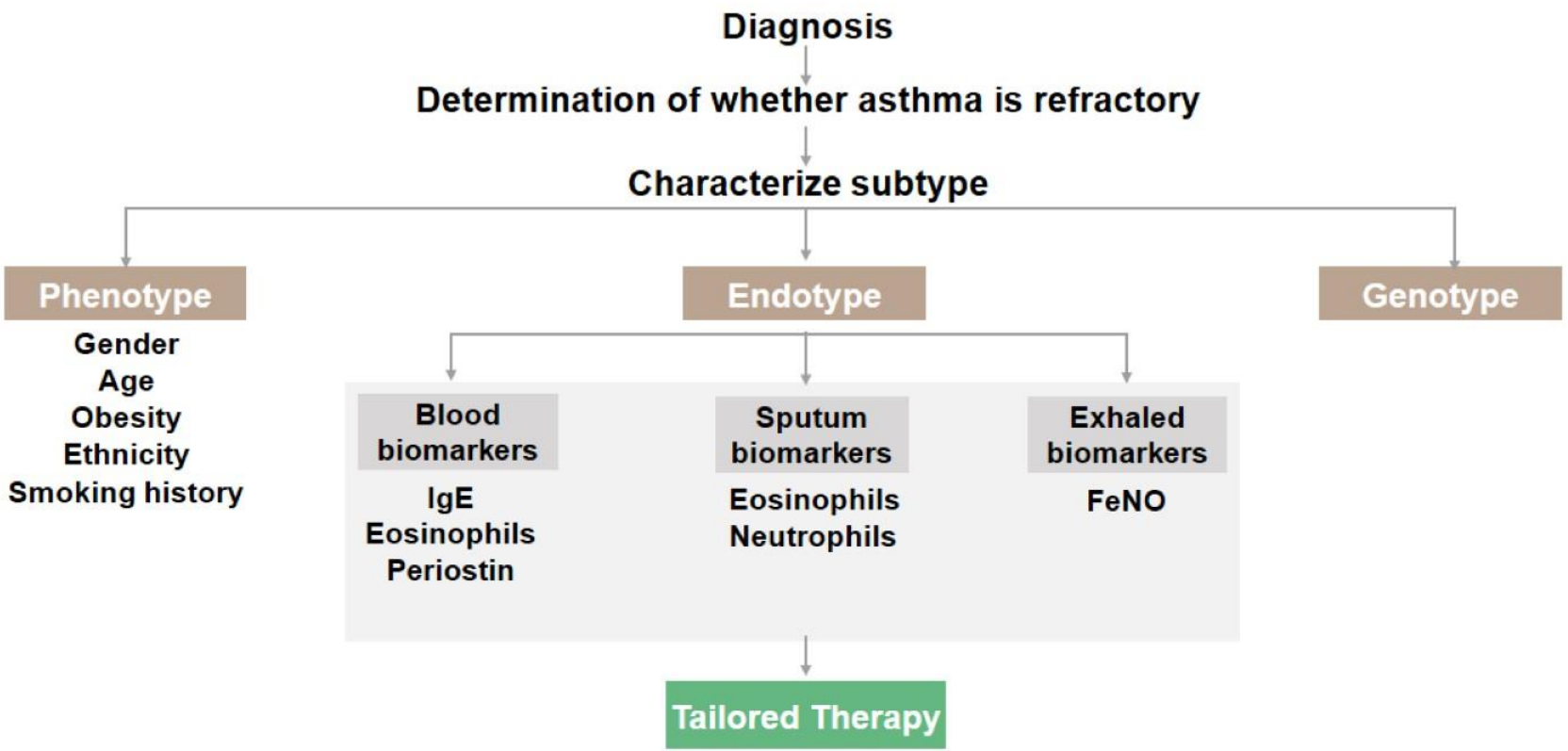
第一階	第二階	第三階	第四階	第五階
吸 SABA 時同時使用 ICS	低劑量維持性 ICS	低劑量維持性 ICS–LABA	中 / 高劑量維持性 ICS–LABA	加上 LAMA 轉介氣喘表型評估 考慮高劑量 ICS–LABA ±anti–IgE, anti–IL–5/5R, anti–IL–4R 及 anti–TSLP

緩解型藥物：有需要時使用 SABA

其他維持藥物的選擇（路徑一或路徑二）

	吸 SABA 時同時使用低劑量 ICS，或每日使用 LTRA，或加上 HDM 舌下免疫療法 (SLIT)	中劑量 ICS，或加上 LTRA，或加上 HDM 舌下免疫療法 (SLIT)	加上 LAMA，或 LTRA，或轉換成高劑量 ICS	加上 Azithromycin（在成人）或 LTRA；加上低劑量 OCS 但需考慮副作用

Phenotyping to Endotyping 邁向精準醫療時代



Adapted from Dunn R, et al. Clin Pharmacol Ther. 2015;97:55-65.