

美國國家衛生院(national institutes of health) 氣喘診療指引 2020 部分更新(中文整理)

馬偕兒童醫院過敏免疫風濕科資深主治醫師
馬偕醫學院醫學系臨床教授
台灣氣喘衛教學會榮譽理事長

徐世達醫師

氣喘是個重要的世界公共衛生問題，會產生過多的發病率、死亡率、以及失去生產力伴隨的經濟花費。氣喘指引最早於 1991 年由美國 National Heart, Lung, and Blood Institute 所發表，近一次更新於 2007 年。一場召集於 2018 年的專家討論會更新了指引，根據 2007 National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR-3)，於 2020 年發表選定主題的更新。有六個主題被更新包含 1.間歇使用吸入型類固醇(ICSs)、2.加入長效抗膽鹼藥物(LAMA)、3.呼氣一氧化氮測定(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO)作為氣喘的診斷與監測治療反應、4.室內過敏原減少計畫、5.皮下與舌下減敏療法的安全與效力、6.支氣管熱整形術。另外有七個主題並沒有被選入這次更新，因為 National Heart, Lung, and Blood Advisory Council 認為資訊不夠充足。氣喘生物治療被認為是緊急治療的選項，但並沒有被選為優先主題。

這場特別的會議發表 2020 氣喘指引建議，對於青少年(12-17 歲)以及成人(大於等於 18 歲)的任何嚴重程度的氣喘病人。

方法

2020 氣喘指引更新有詳細的方法描述跟每個建議都有其理由。每個優先主題都有 National Heart, Lung, and Blood Advisory Council 提出的關鍵問題。Healthcare Research and Quality 的實證研究中心也簽訂關於這些關鍵問題執行系統文獻綜述。研究針對兒童、成人、合併年齡的族群都有被回顧，這些研究的綜合證據被使用於建議中，有些建議是限定年齡層（例如，支氣管熱整形術在成人的應用），其他建議則是橫跨整個年齡層（例如，室內過敏原的減少）。這些研究草案被使用且來自於系統文獻綜述的結果被發表。

一個專家會議包括氣喘專家、第一線臨床醫師、以及衛生保健執行與分發的專家召集於 2018 年七月並使用完整的系統文獻綜述來闡述實證導向的六個主題建議。這六個主題以外的藥理學建議源自於 2007 年的氣喘指引並沒有被改變，即使有一些新知識，但是缺乏系統文獻綜述而且這些藥物沒有被包含在關鍵問題中。專家會議的成員完成了利益衝突的言論以及撤換來自於參與者有明顯爭議的討論、書

寫或投票，根據 National Academy of Sciences 以及 American College of Physicians 的一致建議。

這場專家會議從 2018 年 10 月更新了系統文獻綜述並且使用 GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) 結構 (專欄 1) 來發表建議。實證研究中心使用不同資料庫針對被指派的主題來完成系統文獻綜述，但都使用 EMBASE 跟 PubMed。其他資料庫也有被使用像是：Cochrane Register of Controlled Trials、the Cochrane Database of systematic reviews、MEDLINE、CINAHL and the gray literature。大部分系統文獻綜述被建立的期間從初始的資料庫一直到 2017 年 3 月到 4 月之間並且一直到被專家會議結束更新於 2018 年 10 月。

總共有 20572 篇未重複的文章跟來源被審查，而且共有 475 個相關出版品被包含在 6 個系統文獻綜述中，額外有 15 篇文章被包含在專家會議的更新中，來自於這些額外的文章的結論被認為可以做最終建議，但是不符合實證決策表中的綜合評估。

專欄 1. GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)的結構

建議的強度定義如下：

- 強烈建議採取介入，這是一個行動方針大多數人想要而且必須被給予。好處大於風險而且臨床醫師必須提供介入。
- 有條件的建議介入，臨床醫師根據不同個案選擇與適合來做決策（通常都有利有弊，並且包括執行的困難、花費、還有其他考量）。大多數人在這個情況會希望得到建議採取行動，但很多人不會。
- 有條件反對介入，大部分的人不想要但是仍有可觀數量的人想要，不同的個體適用於不同的選擇。
- 強烈反對介入，大部分人不建議介入，但能有些人想要。

每個建議都應註明證據的確定性，定義如下：

- 高等強度建議：真實效果接近評估效果，通常高度肯定的證據包括很多參與者、低誤差、高精準度以及一致的結果。
- 中等強度建議：真實效果接近評估效果，但是實質上有些不同。這些研究存在一些問題，通常存在誤差、精準度或一致性。
- 低等強度建議：對於效果評估的信心較低且真實效果可能跟評估效果不同，這些研究通常有兩個（或是一個非常嚴重的）誤差、精準度或一致性上的問題。

用於評估療效的關鍵結果的介入是根據 2012 Asthma Outcomes Workshop¹⁴，其中包括氣喘合併急性發作（定義為使用全身皮質類固醇或因為氣喘被送至急診或住院），¹⁵ 氣喘控制和健康相關的生活品質。如果可行的話，經過驗證的工具具有最小的重要差異。其他特定主題的關鍵或重要成果包括：氣喘症狀，急救藥物的使用，以及綜合評估急性發作：包括全身性類固醇使用，因氣喘被送至急診或住院。

為每個關鍵事件和重要事件創建證據配置文件結果和效果估算值（95%信賴區間）是跨研究去決定的。對於每個結果，確定性證據的評估從高到低，研究根據偏見，不精確的風險，確定性排名較低（廣闊信賴區間範圍，證明雙方都受益的邊界和危害），研究之間的不一致，間接性，或出版的偏差。

基於臨床意義或程度的判斷結果，證據的總體確定性，危害的淨平衡和利益，患者偏好，公平性，可接受性和可行性實施（包括初始和持續成本，實施介入所需的時間和精力，介入的複雜性和資源的使用）這些可以用來制定建議。四種建議是可能的。建議可以是“贊成”或“反對”介入，可能是“強”或“有條件的”。一個強的對介入的建議是大多數介入措施個人會想要並且應該被提供。有條件的推薦因為介入是大多數個人會想要，但有些人不會想要，而且不同個人的不同選擇將是適當的。有條件的針對介入的建議是一種介入大多數人不要，但有些人會想要，不同個人的不同選擇將是適當的。共同的決策是有條件建議的治療決策。患者特徵和情況（例如，保險，可及性）以及患者的喜好應決定是否進行介入有條件的建議應予以實施。新建議列在專欄2中。

12 歲以上病人處置氣喘的藥物治療

氣喘藥物治療的兩個領域，間歇性 ICS 對附加 LAMA 的治療和使用進行了評估，並進行了總計。12 歲或以上的人中有 7 條針對個人的建議。可以同時使用但在美國僅可單獨用於氣喘吸入器會標示有加號。例如，“ICS plus LAMA”表示 ICS 和 LAMA 推薦用作伴隨療法，但目前僅在 2 個單獨的吸入器。在同一時間服用的藥物時間，且最好在單個吸入器中一起使用，則以連字號表示。例如，“ICS-formoterol”指在單一吸入器中同時使用這兩種藥物，formoterol 為速效的長效乙二型交感神經促進劑(LABA)。

更新氣喘管理的逐步方法

EPR-3 建議採取逐步藥物治療以實現並以最低的有效治療方法保持氣喘控制方案。升階治療直至控制氣喘，維持氣喘控制後可達到足夠長的時間可降階治療，至少連續 3 個月。2020 氣喘指南更新基於 EPR-3 分步療法的方法。2020 更新未修訂或更改“氣喘嚴重程度”中的 EPR-3 定義，它結合了各種障礙（例如症狀頻率，夜間醒來，使用短效乙二型交感神經促進劑（SABA），干擾正常活動和肺功能）和需要口服皮質類固醇加重的風險。

與 EPR-3 中一樣，修訂後的階梯療法推薦清單包括了首選療法和替代療法。首選的治療方法表明最好的處理選擇是根據證據。替代療法則不如首選方法有效，或與首選相比具有更有限的證據。但是，替代療法可能仍然是在某些患者中適當。一些 EPR-3 替代療法比其他人更受推薦，而且這種等級制度維持了一級替代療法的評價高於二階替代療法。當現有證據不足或沒有改變先前的推薦，剩下的首選和替代療法的 EPR-3 步驟圖相同。新的替代療法相對於 EPR-3 替代選項優先順序表示為相同的。

專欄 2. 2020 年氣喘指引更新專家小組的建議^a

藥物治療：間歇使用吸入型類固醇

- 對於 12 歲以上患有輕度持續性氣喘的人，專家小組有條件地建議每日低劑量吸入型類固醇和有需要時使用短效乙二型交感神經促進劑（SABA）用於快速緩解療法或有需要時同時使用吸入型類固醇和短效乙二型交感神經促進劑（有條件的推薦，中度的證據確定性）。
- 對於 4 歲以上患有輕度至中度持續性氣喘的人能夠每日使用吸入型類固醇的情況下，專家小組有條件地建議不要在增加症狀或減少峰值的情況下短期增加吸入型類固醇的劑量（有條件的推薦，低度證據確定性）。
- 對於 4 歲以上患有中度到重度持續性氣喘的人，專家小組建議吸入型類固醇與 formoterol 合併治療在單個吸入器中，同時用作日常控制和緩解治療（強烈建議，對於年齡大於 12 歲為高度的證據確定性），相較於較高劑量吸入型類固醇當作每日控制療法和使用短效乙二型交感神經促進劑當作快速緩解療法或等劑量吸入型類固醇與長效乙二型交感神經促進劑當作每日控制療法和使用短效乙二型交感神經促進劑當作快速緩解療法。
- 對於 12 歲以上患有中度到重度持續性氣喘的人，專家小組有條件地建議每天一次使用單一吸入器中的 ICS-formoterol 合併治療，相較於高劑量吸入型類固醇與長效乙二型交感神經促進劑當作每日控制療法和使用短效乙二型交感神經促進劑當作快速緩解療法（有條件的推薦，高度證據確定性）。

使用長效抗膽鹼藥物（LAMA）作為附加療法

- 對於 12 歲以上患有無法控制持續性氣喘的人，專家小組有條件地建議將 LABA 加入吸入型類固醇，不建議將 LAMA 加入吸入型類固醇（有條件的反對，中度的證據確定性）。
- 如果未使用長效乙二型交感神經促進劑，對於 12 歲以上患有無法控制的持續性氣喘，專家小組有條件建議將 LAMA 加入吸入型類固醇控制療法，相較於繼續單獨使用相同劑量的吸入型類固醇（有條件的推薦，中度的證據確定性）。
- 對於 12 歲以上患有無法控制持續性氣喘的人，專家小組有條件建議將 LAMA 加入吸入型類固醇與長效乙二型交感神經促進劑合併控制療法，相較於持續相同治療劑量的吸入型類固醇與長效乙二型交感神經促進劑合併療法（有條件的推薦，中度的證據確定性）。

呼氣一氧化氮（FeNO）在氣喘診斷、監測治療與疾病活動度中的作用

- 對於 5 歲以上使用病史，臨床發現，臨床病程和肺活量測定（包括支氣管擴張反應性測試）不明確或無法進行肺活量測定的人，專家小組有條件地建議添加 FeNO 測量作為評估過程的輔助工具（有條件推薦，中度的證據確定性）。
- 對於 5 歲以上持續性過敏性氣喘的人，無法根據病史、臨床發現和肺活量測定，在選擇、監測或調整抗發炎治療方面不明確時，專家小組有條件地建議添加 FeNO 測量作為一部分正在進行中的氣喘監測和管理策略的評估，其中包括

頻繁評估（有條件推薦，低度的證據確定性）。

- 對於5歲以上的氣喘患者，專家小組建議不要單獨使用 FeNO 測量來評估氣喘控制、預測未來加重或評估加重程度。如果使用，則應將其作為正在進行的監視和管理策略的一部分（強烈建議，低度的證據確定性）。

氣喘處置中的過敏原減少策略

- 對於對特定室內過敏原不敏感或暴露於特定室內過敏原沒有相關的症狀的氣喘患者，專家組有條件地建議不採取過敏原干預措施當作常規氣喘管理的一部分（有條件的反對，低度的證據確定性）。
- 對於氣喘患者，如果暴露於室內過敏原會產生相關症狀，並可以透過病史或過敏測試證實，專家小組有條件地建議採取多成分過敏原特異性緩解措施（有條件推薦，低度的證據確定性）。
- 對於暴露於害蟲（蟑螂和齧齒動物）會過敏或產生症狀的氣喘患者，專家小組有條件地建議單獨使用害蟲綜合治理，或作為多成分過敏原特異性緩解措施的一部分（有條件推薦，低度的證據確定性）。
- 對於暴露於塵蹣會過敏或產生症狀的氣喘患者，專家小組有條件地建議不可滲透的枕頭/床墊套僅作為多成分過敏原特異性緩解措施的一部分，而不應作為單一成分措施（有條件推薦，中度的證據確定性）。

皮下和舌下免疫治療在過敏性氣喘的治療角色

- 對於5歲以上的輕度至中度過敏性氣喘的人，專家小組有條件地建議在氣喘在開始、建立和維持階段得到控制的狀況下，使用皮下免疫療法作為標準藥物療法的輔助治療（有條件推薦，中度的證據確定性）。
- 對於患有持續性過敏性氣喘的人，專家小組有條件地建議不要在氣喘的治療中使用舌下免疫療法（有條件推薦，中度的證據確定性）。

支氣管熱整形術

- 對於18歲以上患有持續性氣喘的人，專家小組有條件地建議不要進行支氣管熱整形術（有條件推薦，低度的證據確定性）。
- 患有持續性氣喘的18歲以上的人，其對傷害的評價低（短期加重症狀和對於的長期不良影響未知），而對潛在益處的評價高（生活質量改善，病情加重輕度減輕）可以考慮進行支氣管熱整形術。

^a 專家小組總計提出十九項建議，其中 2 項涉及 0 至 4 歲的兒童：

- (1) 對於 0 至 4 歲兒童有反覆的喘息，專家小組建議不要使用 FeNO 測量來預氣喘的未來發展。（強烈建議，低度證據確定性）
- (2) 在 0 至 4 歲的兒童中，由於呼吸道感染引發反覆的喘息，並且兩次感染之間沒有喘息，專家小組有條件地建議在呼吸道感染發作時使用短期的每天吸入型類固醇以及使用短效乙二型交感神經促進劑作為快速緩解治療，相較於僅使用短效乙二型交感神經促進劑作為快速緩解治療。（有條件建議，高度證據確定性）

圖表。成人和 12 歲以上青少年的氣喘遞階式治療策略



第二-四階
 有條件地建議在 ≥5 歲的氣喘患者在免疫治療的開始，建立和維持階段得到控制的情況下，將皮下免疫治療作為標準藥物治療的輔助治療。^a

每一階段：評估環境因素，提供衛教並控制合併症狀。¹¹

- 對於接觸害蟲產生過敏或症狀的患者，有條件地建議將害蟲防治作為一項或多項特定過敏原的減輕措施。^{12,13}
- 對於接觸已確定屋內過敏原產生過敏或症狀的患者，有條件地建議多項特定過敏原的減輕措施。¹⁴
- 對於接觸塵蟎產生過敏或症狀的患者，有條件地建議不可穿透的枕頭和床墊套僅作為多項特定過敏原的減輕措施的一部分，而不能作為單項的減輕措施。¹⁵
- 如果需要第四階或更高階段治療，請諮詢氣喘專家。可考慮在第三階開始諮詢。

快速緩解藥物(所有患者)

- 有需要時使用 SABA 來緩解症狀。由症狀的嚴重度來決定治療的強度；有需要時，可每隔 20 分鐘給藥一次，最多三次。
- 在第三與第四階，首選藥物包含 ICS-formoterol 1-2 puffs，視需要可到每日最大劑量與救援劑量 12 puffs (54 μg)。¹⁶
- 如增加使用 SABA (每週大於兩天) 來緩解症狀 (非預防運動引起的支氣管狹窄)，通常代表不適當的氣喘控制以及需要昇階治療。

控制評估是氣喘照護的關鍵要素。其同時牽涉到傷害與風險。客觀測量、病情控制的自我紀錄和醫療保健利用是相輔相成的，應根據個人的臨床情況持續進行。

- ICS-LABA 與 ICS-formoterol 指的是同時使用 ICS 與 LABA，在單一吸入器的合併治療。
- Formoterol 被指定在某些階段，是由於證據來自 formoterol 的專門研究。
- 對於 ≥12 歲的持續性過敏性氣喘患者，無法根據病史、臨床發現和肺活量測定，來選擇、監測或調整抗發炎治療方法時，有條件地建議進行 FeNO 測量，作為持續進行的氣喘監測和治療策略包括類聚評估中的一部分。
- 支氣管熱成形術在第六階被評估使用。結果上有條件地建議這個治療方式。

2020 氣喘指引更新的圖表。AHRQ：衛生保健研究和質量監督局；ICS：吸入型類固醇；Ig：免疫球蛋白；IL：介白素；LABA：長效型乙二型交感神經刺激劑；

LAMA：長效型抗膽鹼劑；LTRA：白三烯受體拮抗劑；SABA：短效型乙二型交感神經刺激劑(吸入劑)。

^a 根據 2020 氣喘指引更新的新建議。

^b Cromolyn、nedocromil、LRTAs (包含 zileuton 和 montelukast)與 theophylline 未考慮進行更新。在美國，這些藥物的使用受到限制，且/或不良反應的風險增加，並需要進行監控，如此使其使用並不合適。由於與嚴重行為和情緒變化有關的不良影響，美國食品和藥物管理局(FDA)於 2020 年 3 月發布了針對 montelukast 的盒裝警告。

^c 衛生保健研究和質量監督局系統綜述所提及更新並未包括氣喘生物製劑(anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-5R, 以及 anti-IL-4/IL-13)的研究。因此，本篇報告並無包含第五與第六階，氣喘生物製劑的特定建議。

^d 關於嚴重持續性氣喘患者(第六階)使用 LAMA 治療的數據並沒有包含在衛生保健研究和質量監督局系統綜述當中，因此不做建議。

^e 害蟲特別指老鼠跟蟑螂，在衛生保健研究和質量監督局系統綜述中有特別解釋。

表格. 氣喘控制的階梯藥物治療建議在青少年(年齡 12-17 歲)與成人(年齡 18歲 或 18歲以上)^{3a}

氣喘嚴重度	階級	首選治療	替代治療 ^b	
			第一選擇	第二選擇
間歇性	1	需要時使用SABA	無	無
持續性				
輕	2	每日低劑量ICS 與需要時使用SABA 或 需要時同時使用ICS 與 SABA (條件建議, 中等證據等級) ^c	每日 LTRA 與 需要時使用SABA ^d 或 Cromolyn, nedocromil 或 theophylline, 與 SABA 需要時使用 ^d	無
中	3	每日與需要時使用低劑量 ICS-formoterol (SMART) (強烈建議, 高證據等級) ^{c,e}	每日中劑量ICS 與需要時使用SABA 或 每日低劑量ICS-LABA 與需要時使用SABA	每日低劑量ICS+LAMA, 與需要 時使用SABA (條件建議, 中等證據 等級) ^{c,d} 或 每日低劑量ICS+LTRA, 與需要時使用 SABA ^d 或 每日低劑量 ICS + Theophylline 或 Zileuton , 與需要時使用SABA ^d
	4	每日與需要時使用中劑量 ICS-formoterol (SMART)	每日中劑量ICS-LABA 與需要時使用SABA	每日中劑量ICS+LAMA, 與需要 時使用SABA (條件建議, 中等證據 等級) ^c 或 每日中劑量ICS+LTRA 或 Theophylline 或 Zileuton, 與需要時使用SABA ^d
重	5 ^e	每日中-高劑量ICS-LABA + LAMA 與需要時使用SABA (條件建議, 中等證據等級) ^c	每日高劑量 ICS- LABA 與需要時使用SABA	每日高劑量ICS+LTRA 與需要時使用SABA ^d
	6 ^e	每日高劑量ICS-LABA +口服類 固醇, 與需要時使用SABA	無	無

縮寫。EPR-3：專家團隊報告 3；FDA：美國食品藥品監督管理局；ICS：吸入型類固醇；Ig：免疫球蛋白；IL：介白素；LABA：長效型乙二型交感神經刺激劑；LAMA：長效型抗膽鹼劑；LTRA：白三烯受體拮抗劑；SABA：短效型乙二型交感神經刺激劑(吸入劑)；SMART：single maintenance and reliever therapy，單一維持與緩解療法。

^a 新的藥物治療建議分別以“C”標註。無標註的建議來自 EPR-3。最初在 EPR-3 中建議，在 2020 年氣喘指南更新中再次建議進行階段性氣喘藥物治療。藥物的類型，用量和時間表與開始治療時氣喘嚴重程度和氣喘控制等級而調整治療直接相關。2020 年的更新未修改或更改 EPR-3 中提出的氣喘嚴重程度定義，該定義使用了多種障礙（例如症狀頻率，夜間咳醒，使用短效 β 2-刺激劑，干擾正常活動和肺功能）和需要口服類固醇治療的急性發作風險。²

^b 根據 EPR-3 建議的優先順序列出了替代治療。與第二選擇相比，第一選擇替代治療的推薦度更高。在第一選擇和第二選擇替代治療列表中，沒有優先級。在第二階中，從 EPR-3 中參考了第一選擇替代治療；在第三至第五階中，EPR-3 中的建議是首選療法。

^c 新建議。

^d Cromolyn、nedocromil、LRTAs (包含 zileuton 和 montelukast)與 theophylline 未考慮進行更新。在美國，這些藥物的使用受到限制，且/或

不良反應的風險增加，並需要進行監控，如此使其使用並不合適。由於與嚴重行為和情緒變化有關的不良影響，美國食品和藥物管理局(FDA)於2020年3月發布了針對 montelukast 的盒裝警告。

^c 藥物同時使用，但在美國僅有單獨吸入器可使用的氣喘藥物都帶有加號。例如，“ICS 加 LAMA”表示使用的 ICS 和 LAMA，由於目前在美國只有 2 種單獨的吸入器，因此推薦作為伴隨療法（即一個接一個）使用。可在同一時間吸入，並且優於單個吸入器分別使用的藥物以連字符形式顯示。因此“ICS- formoterol”和“ICS-LABA”表示在單個吸入器中同時使用這兩種藥物。

^fLAMAs 包含 aclidinium, glycopyrrolate, tiotropium, and umeclidinium. 截至 2020 年 8 月, tiotropium 的吸入劑 (Spiriva Respimat; Boehringer Ingelheim) 與 umeclidinium (與 fluticasone furoate 與 vilanterol 作為合併吸入劑) 已獲 FDA 批准作為氣喘治療藥物。

^g 在第五階和第六階可考慮氣喘生物製劑，但在2020年氣喘指南更新中未摘錄。

氣喘階梯式治療原則

第一階

第一階 EPR-3中的首選治療方法是對12歲或以上的間歇性氣喘患者進行急救治療時，建議使用短效乙二型交感神經促進劑albuterol。此更新不會更改此建議。由於更新的關鍵問題未包括其他潛在療法，因此未在第一階中提出其他可能的療法建議，例如急救治療時需要聯合使用ICS-formoterol。

第二階

第二階 EPR-3中首選的治療方法是每日小劑量ICS和SABA，這是輕度持續性氣喘患者的急救治療所需要的。第二階治療的新推薦建議是每日小劑量ICS治療，並根據需要使用SABA進行急救治療，或者將ICS加SABA一起使用（即一個接一個）進行搶救治療（有條件推薦，證據的適度確定性）。如果選擇間歇性伴隨治療，則根據4項回顧性研究中的3項使用的間歇性治療[17-19]，建議的治療方案為2到4噴的albuterol，並且立即搭配80至250 μ g的吸入型類固醇(inhaled beclomethasone)每4小時一次，當面對氣喘症狀需要藥物的時候。輕度持續性氣喘的另一種間歇治療形式，緊急治療中需要的ICS-formoterol沒有在此更新中特別去描述，因為在此更新當中的關鍵問題並未包含此治療。

第三階

第三階 EPR-3對中度持續性氣喘的建議上有兩個改變。第一，single maintenance and reliever therapy (SMART) 策略的建議。使用低劑量 ICS-Formoterol 治療作為每日控制的首選，以及需要時救援治療的選項。（強烈建議，高證據等級）。第二，新增每日低劑量ICS加LAMA配合需要時使用SABA為救援治療，作為新的第三階替代治療選項。如果不使用LABA，對於 12歲或12歲以上且患有難以控制持續性氣喘的病人，專家團隊有條件地建議，與單獨使用相同劑量的ICS相比，將LAMA搭配ICS做為控制治療更好。（條件建議，中等證據等級）

第四階

第四階與第三階類似，2020年氣喘指南更新，針對中重度持續性氣喘的第四階治療建議進行了兩處更動。使用中劑量 ICS-formoterol 的 SMART 策略是每日控制和需要時救援治療的首選，每日中劑量 ICS 加 LAMA，配合需要時使用 SABA 的救援療法是另一種替代治療選項。對於 4 歲或以上的中重度持續性氣喘患者，專家團隊建

議將 ICS-formoterol 在單一吸入器中使用，作為每日控制與緩解治療，而不是將高劑量 ICS 作為每日控制而 SABA 用於快速緩解治療，或是相同劑量 ICS-LABA 作為日常控制而 SABA 用於快速緩解治療。(強烈推薦，對於 12 歲或 12 歲以上患者，高證據確定性)

如果不使用 LABA，對於 12 歲或 12 歲以上且患有難以控制持續性氣喘的病人，專家團隊有條件地建議，與單獨使用相同劑量的 ICS 相比，將 LAMA 搭配 ICS 做為控制治療更好。(條件建議，中等證據等級)

第五和第六階

來自 EPR-3 建議中第五和第六階治療的唯一改變是指定每天中到大劑量 ICS-LABA 加上 LAMA 作為優先第五階控制療法且所需 SABA 當作嚴重持續性氣喘的搶救療法。12 歲以上且患有未控制持續性氣喘的患者，專家小組有條件地建議 LAMA 添加到 ICS-LABA 療法與繼續使用相同的 ICS-LABA 劑量相比 (有條件的建議，有中等的證據)。

使用 SMART 在第五和第六階中未升級，因為 SMART 治療在第五和第六階不包括更新的關鍵問題。生物治療不被評估，因為它被認為在時間是新興話題且未選擇更新。

專家小組繼續建議評估依從性，吸入器技術，環境誘因和共病情況。

救援使用 ICSs

EPR-3 建議不要將 ICS 加倍劑量，在青少年 (12-17 歲) 及成年人 (18 歲或以上) 氣喘且每日使用 ICS 治療者。在 4 歲或以上患有輕度至中度持續性氣喘的人，若每日規則使用 ICS，專家小組有條件地建議不要短期增加 ICS 的劑量於病人氣喘症狀增加或尖峰流量減少時 (有條件的建議，低證據)。

對於患有輕度至中度持續性氣喘的人，若每日規則使用 ICS，短期單獨增加 ICS 劑量對於增加症狀或減少尖峰流量是不建議 (有條件的建議反對，低證據)。ICS 劑量的短期增加是指每日一般劑量的兩倍，四倍或五倍。

在 12 歲或以上的青少年和成年人中，若每日規則使用 ICS，在系統回顧中 3 項研究在每日一般劑量的兩倍，四倍或五倍沒有顯著減少病情惡化。雖然在 2018 年的研究顯示使用 ICS 的四倍劑量會有中度但是有統計學意義的延遲嚴重惡化產生的時間 (針對首次發作時間為 0.81; 95% CI, 0.71-0.92; P = .002) 和皮質類固醇使用的機率降低。根據此研究，ICS 四倍的暫時增加對 16 歲以上需要氣喘急救藥物，因氣喘發作而影響睡眠，或尖峰流量少於正常值的 80% 的病人是有幫助的。本研究與系統回顧的研究之間的不同處，包括缺乏安慰劑，缺乏雙盲和低依從性。所以專家小組建議不暫時增加 ICS 劑量對於病人氣喘症狀增加時不適用於每日規則使用 ICS 的病人。相反，ICS 四倍的暫時增加，對平

常沒有每日規則使用 ICS 的病人應該有幫助。

單一維持和緩解療法

2020 年氣喘指引更新建議以 SMART 為前提，提供每日控制療法，並根據需要選擇首選，對於第三階（低劑量 ICS-formoterol 療法）和第四階（中劑量 ICS-formoterol 療法）（專欄 3）。這強烈建議根據高度的證據來自 10 個研究，共有 2081 名兒童（4-11 歲），青少年（12-17 歲）和成人（18 歲以上）。多個研究證實 SMART 可以有效地減少病人氣喘惡化的量測值。

專欄 3. 關於單一維持和緩解療法的注意事項（SMART）

- SMART 建議在青少年（12-17 歲）和成年人（18 歲或以上）患有中度持續性氣喘對於第三階和第四階的首選療法（強烈推薦，高證據）。
- SMART 被報告只有 formoterol，是速效的長效乙二型交感神經促進劑（LABA）。這也是為什麼建議 formoterol 療法。
- ICS-formoterol 不使用於緩解在使用 ICS-salmeterol 當維持療法的成人氣喘病人。因為這種藥物使用方式的安全性是未知的。
- SMART 定義每日常規使用量為 1 到 2 puffs 每天兩次。
- SMART 療法對於 12 歲或以上的氣喘病人急性緩解需要劑量為 1 至 2 puffs（每一 puff formoterol 4.5µg）每 4 小時使用，每天最多 12 puffs。
- 前一年有氣喘惡化的成人氣喘病人，是使用 SMART 療法最適當的病人。
- 個別情況，例如費用，配方注意事項，或藥物耐受性，可能會減輕使用 SMART 的風險。SMART 目前尚未獲得美國食品藥品證實。
- 建議維持性替代療法 ICS-LABA 合併 SABA 緩解使用，如果有提供適當的控制就不需要改變這種療法。（較高每日劑量 ICS 合併需要時使用 SABA，相同每日劑量 ICS 加上 LABA 合併需要時使用 SABA，較高每日劑量 ICS 加上 LABA 合併需要時使用 SABA）。其中一篇研究的研究對象只有小孩，也是唯一一篇有比較用較高每日劑量 ICS 合併需要時使用 SABA 當作急救療法和 SMART 的研究比較。其他研究的研究對象都是 12 歲以上。

使用 SMART 相關的注意事項在專欄 3 已經總結過，formoterol 是 SMART 裡唯一使用的 LABA。和其他目前可用的 LABA 相比，formoterol 有較快速的起始時間且劑量範圍可以容許一天使用超過兩次。SMART 不能和其他 LABA 併用，因為 ICS-formoterol 合併其他 ICS-LABA 使用的安全性並不清楚。SMART 的每日建議劑量是一天 1-2 次，1 次 1-2 puffs(根據年紀，氣喘嚴重程度，和 ICS-formoterol 處方裡 ICS 的劑量來做決定)。有需要時，每 4 小時給予

1-2 puffs(每 puff 含 4.5 µg 的 formoterol)。在 12 歲以上的病人，一天最高可用到 12 puffs。

SMART 當作單一吸入劑的使用同時含有 formoterol 和一種 ICS(在過去的文獻種，幾乎都是用 budesonide，只有一篇研究是使用 beclomethasone)。在這個針對 SMART 的治療效果和安全性作為探討的研究裡，用來做為比較的治療方案需要兩種吸入劑，控制藥物(一個 ICS 或 ICS-LABA)和需要時使用的緩解型或急救型藥物(SABA)。其他藥物的第一線選擇，若可以提供適當控制，則維持每日給予 ICS-LABA 和需要時給予 SABA。但若無法獲得良好控制，則可先改成使用 SMART 療法，有需要再進階到較高階的治療。

間歇性 ICS 使用建議的更新摘要

在輕度持續性氣喘病人，建議每日低劑量的 ICS 和需要時使用 SABA 或需要時同時使用 ICS 和 SABA(第二階)。在 12 歲(含)以上病人有輕度持續性氣喘，專家建議用每日低劑量的 ICS 和需要時使用 SABA 或需要時同時使用 ICS 和 SABA。(有條件的推薦，中等確定性的證據)

在輕至中度持續性氣喘可能已經依附每日 ICS 治療的病人，不建議在症狀變嚴重或是尖峰呼氣流速下降時短暫調高 ICS 的劑量。在中至重度持續性氣喘的病人，單一吸入劑包含 ICS-formoterol 同時當作控制性藥物和需要時使用的緩解型藥物，是第三階和第四階藥物治療的優先選擇。在 4 歲(含)以上中至重度持續性氣喘的病人，和用較高劑量的 ICS 控制合併 SABA 作為快速緩解型治療或相同每日劑量 ICS-LABA 控制合併 SABA 作為快速緩解型治療相比，專家推薦用 ICS-formoterol 當作控制型和緩解型藥物。(在 12 歲以上的病人強烈建議，高度確定性的證據)

使用長效抗膽鹼藥物 (LAMA) 作為附加療法

在 2020 最新的氣喘治療指引中是第一次建議 LAMA 可以用來治療氣喘(專欄 4)。主要探討的問題包括在每日 ICS 以外加上 LAMA 作為附加治療和相同或較高劑量 ICS 的比較或是 ICS-LABA 以外在加上 LAMA 後的比較(第三、第四和第五階的治療)。LAMA 可以用於門診病人的氣喘長期控制，但不能用於急診或住院病人氣喘及急性發作。LAMA 不能用於已經診斷或有較高風險有尿意滯留或青光眼的病人(專欄 4)。

針對青少年或成人有三項建議(專欄 2)。

首先，在第三階的治療中，和每日使用 ICS-LABA 合併需要時給予 SABA 相比，並不建議每日使用 ICS 加上 LAMA 合併需要時給予 SABA。因為 LABA

作為附加療法，有較有利的利害關係(有條件的推薦，中等確定性的證據)。換句話說，在無法控制的持續性氣喘病人，用每日 ICS 合併需要時使用 SABA，優先選擇加上 LABA 而不是 LAMA(第三階)。雖然在重要結果上用 LABA 和用 LAMA 的有利作用並沒有顯著的差別，但在一篇以黑人成人為研究對象的比較效益研究裡，用 ICS-LAMA 和 ICS-LABA 比較起來有較高可能性會有多餘的傷害。在這篇研究裡，用 ICS-LAMA 的族群裡(n=532)有 19 個和氣喘相關的住院人數，而在 ICS-LABA 族群裡，有 10 個和氣喘相關的住院人數(n=536)(p 值為 0.09)。用 ICS-LAMA 的族群和用 ICS-LABA 族群相比，氣喘相關的住院人數的矯正相對發生率比是 2.6 倍(95%信賴區間，1.14-5.91, p=0.02)。且在 ICS-LAMA 族群裡有 2 個氣喘相關死亡，而在 ICS-LABA 族群裡是 0 個。

第二，在氣喘控制不佳每日 ICS 但無法使用 LABA 的病人，加上 LAMA 治療(每日 ICS 加上 LAMA 合併需要時給予 SABA，第三階治療)可以少量減少氣喘急性發作但和使用每日 ICS 合併需要時給予 SABA 比較起來，在其他重要結果並沒有改變。專家小組權衡證據後總結，在 ICS 外再加上 LAMA 和單獨使用相同劑量的 ICS 有多一點好處。但考量到可能相關的傷害，專家小組的結論是，證據顯示與持續的相同劑量 ICS 治療相比，在 ICS 治療中增加 LAMA 有小效益；但是，由於已注意到一些和危害相關的小疑慮，專家小組優先建議在 ICS 治療中增加 LABA，並僅在無法使用 LABA 的患者中，在 ICS 治療中增加 LAMA。

與每日 ICS 加上欣流或將 ICS 劑量加倍(需要緊急治療時使用 SABA)相比，尚無足夠證據對每日 ICS 增加 LAMA(需要緊急治療時使用 SABA)提出建議治療。

第三，當氣喘患者接受相同劑量 ICS-LABA 治療未獲控制時(第四階)，有條件的建議將 ICS-LABA 治療增加 LAMA，需要時使用 SABA(第五階)。在 ICS-LABA 治療增加 LAMA，可改善氣喘控制和生活品質，而病情加重無變化。

LAMA 建議的摘要

建議在第三階和第四階治療中，對許多 12 歲(含)以上患有氣喘未獲控制的患者增加 LAMA 治療，作為 SMART 的第二種替代治療方法(在第三階和第四階治療中首選的替代治療方法是 ICS-LABA 並根據需要時使用 SABA)，並作為第五階中與 ICS-LABA 合併的首選附加療法(表)，需要緊急治療時使用 SABA。在此更新中未解決在第六階中使用附加 LAMA 治療的問題。

專欄 4. 使用 LAMA 的注意事項

- LAMA 可以用於門診病人的氣喘長期控制，但不能用於急診或住院病人氣

喘及急性發作時。

- LAMA 不能用於已經診斷或有較高風險有尿意滯留或青光眼的病人。
- 治療中度持續性的氣喘(第三和第四階)時，ICS-LABA 為首選控制型藥物，ICS-LAMA 是第二選擇。(有條件的推薦，中等確定性的證據)
- 第五階的治療，建議除了 ICS-LABA 外再加上 LAMA。(有條件的推薦，中等確定性的證據)
- 這篇研究並沒有提到有關第六階加上 LAMA 使用的資訊。

FeNO 在氣喘診斷、監測治療與疾病活動度中的作用

在 EPR-3 中未提及 FeNO 檢測在氣喘診斷和監測中的作用。專家小組討論了 FeNO 在診斷氣喘中的作用以及 FeNO 在選擇藥物，監測治療以及監測 5 歲或 5 歲以上患者疾病活動方面的臨床應用。針對成年人提出了三項建議（專欄 2）。其中一些建議是基於對兒童的研究。

FeNO 被作為第 2 型發炎反應的生物標記。第 2 型發炎反應，也稱為氣道嗜酸性白血球發炎反應，其特徵在於主要由嗜酸性白血球，肥大細胞，嗜鹼性白血球，第 2 型輔助 T 淋巴細胞，第 2 型原始類淋巴細胞(ILC2)和產生免疫球蛋白 E (IgE) 的 B 細胞調節的氣道免疫反應。FeNO 測試只需患者微量的呼氣（呼入監測設備），不良反應極少，大多數 12 歲以上的病人均可進行。但是，由於需要專門的設備和訓練有素的人員，因此 FeNO 測試通常僅可在專科設置中取得，這可能會限制病人的可近性。

FeNO 在氣喘診斷中的應用

專家小組建議將 FeNO 測定作為診斷氣喘的輔助檢查（條件推薦，中度證據等級）。目前沒有明確的單一檢查用於診斷氣喘；診斷氣喘需要整合有關症狀和臨床病程以及檢查。氣喘的初始檢測應包括肺活量測定和支氣管擴張劑的給藥。當診斷仍不確定時（根據病史，理學檢查和肺活量測定，或者病人無法進行肺活量測定），FeNO 可能是有用的輔助檢查。單一的 FeNO 結果不能作為診斷，需要結合所有其他可用的臨床和診斷資訊來解釋結果。

臨床醫生應意識到，一些患有氣喘的人體內的 FeNO 含量低，而一些沒有氣喘的個體中 FeNO 的含量高（專欄 5）。例如，患有非嗜酸性氣喘的病人 FeNO 含量低，而吸煙和肥胖等因素與較低含量的 FeNO 有關。氣喘患者使用皮質類固醇會使 FeNO 含量降低。

專欄 5. 呼氣一氧化氮 (FeNO) 測試的注意事項

- FeNO 測試涉及在穩定狀態下吹氣通過測量一氧化氮水平的裝置。該測試對大多數人而言都很容易進行，並且沒有明顯的不良影響。設備的成本和用品的維護對於許多基層醫療機構而言可能並不划算。可能需要轉介到專業機構進行測試。
- 建議測量 FeNO
 - 儘管有病史，臨床發現和使用支氣管擴張劑進行肺活量檢查，但仍不確定氣喘的診斷時。(有條件推薦，中度證據等級)
 - 在病史，臨床發現和肺活量測定的背景下監測和治療氣喘。在監測和治療氣喘中，需要經常進行 FeNO 檢測。(有條件推薦，低度證據等級)
- 不建議將 FeNO 作為氣喘的診斷或監測和治療氣喘的單一測試。(有條件推薦，中度證據等級)
- 不建議單獨使用 FeNO 測試結果來預測氣喘發作的嚴重程度或風險或評估氣喘控制。(強烈建議，低度證據等級)
- FeNO 值的升高和降低受多種因素的影響：
 - 在出於任何原因（包括氣喘）服用皮質類固醇的個體中發現 FeNO 含量低於 25 ppb。在非第 2 型氣喘患者、肥胖患者和吸煙者中也發現了低 FeNO 值。非氣喘患者，如囊性纖維化、聲帶功能障礙、慢性阻塞性肺疾病和纖毛運動障礙之患者也表現低 FeNO 值。
 - 中間值（25-50 ppb）尤其難以解釋，但可能存在於部分依從皮質類固醇療法或其氣喘不能被其目前的皮質類固醇療法充分控制的氣喘患者中。
 - 在患有第 2 型氣喘或嗜酸性支氣管炎的個體和沒有氣喘但具有過敏致敏作用的個體中發現 FeNO 含量大於 50 ppb。FeNO 值大於 50 ppb 的個體可能對皮質類固醇有反應。
- FeNO 可被考慮作為評估不受控制的氣喘，吸入型類固醇依從性以及治療降階的穩定性的附加信息。在這種情況下，FeNO 值升高可能表示持續存在第 2 型發炎反應和/或對吸入性皮質類固醇的依從性較差，並且反對降階治療，而正常 FeNO 值可能表示沒有持續的第 2 型發炎反應和對吸入性皮質類固醇的依從性及支持降階療法。
- 不建議使用 FeNO 測試結果作為獨立測試來預測氣喘加重的嚴重程度或未來氣喘加重的風險。(強烈建議，低度證據等級)

相反，某些非氣喘疾病與高濃度的 FeNO 相關，包括過敏性鼻炎和嗜酸性支氣管炎。當用於診斷氣喘的輔助測試時，需要考慮到完整的病史和合併症，在完整的臨床背景下解釋 FeNO 的意義。

綜述了 50 多個 FeNO 和氣喘診斷的研究。尚無 FeNO 用於診斷氣喘的隨機臨床試驗。這些研究包括不同的人群，因此該建議適用於廣泛的人群。此外，

這些研究使用不同 FeNO 閾值的不同方案，因此降低了該建議的證據可信性。

FeNO 用於氣喘處置

建議與所有其他臨床資訊一起使用時，可以使用 FeNO 檢測在某些氣喘進行中的病人，以利於監測和治療計畫的制定，以選擇和/或調整抗發炎治療（有條件的建議，證據的確定性較低）。其他臨床資訊應包括病史和肺活量測定。基於研究的數據表示 FeNO 檢測加入標準治療指引之中，可以降低氣喘急性發作的發生率。建議每 2 到 3 個月監測一次。FeNO 用於調整抗發炎治療和降低氣喘惡化風險尚未被證實。診斷氣喘時影響 FeNO 濃度的相同因素也可能在監測氣喘時影響 FeNO 的濃度。

研究使用了不同的閾值和策略來監測 FeNO 並依此調整治療方針，發現沒有特別的建議可以依照 FeNO 的閾值來做治療的改變依據。總體而言，該建議的證據確定性較低，結果不一致，尤其是對於需要住院治療的嚴重加重患者，這是有條件的建議。對生活品質和氣喘控制的影響在所使用的量表上沒有達到最小的重要差異，因此，FeNO 的主要用途似乎是減少氣喘惡化的風險。

FeNO 用於監測疾病活動度

專家小組建議不要單獨使用 FeNO 監測氣喘疾病（強烈建議，證據的確定性較低）。建議不要單獨使用 FeNO 來預測病情的惡化或評估病情惡化。FeNO 濃度與氣喘症狀或病情惡化的標準指標無關。如上所述，FeNO 不應單獨使用，而應作為包括病史，臨床發現和肺活量測定在內的監測和管理策略的一部分。

專家小組還考慮了使用 FeNO 監測氣喘控制的研究。研究顯示使用經過驗證的問卷評估氣喘控制時，FeNO 濃度僅與氣喘控制呈現弱相關。回顧性研究中使用 FeNO 預測氣喘急性發作的結果好壞參半，有些研究表明它有用，而另一些則沒有。

FeNO 建議的總結

專家小組針對 FeNO 的所有建議（專欄 5）均應將其與病史和其他檢測結合使用，並且絕對濃度應在合併症、正在進行的治療以及可能影響呼吸道 NO 濃度的環境因素背景下進行解釋。令人擔憂的是，一些氣喘患者可能由於費用和可獲得性而無法獲得 FeNO 檢測。FeNO 的使用（特別是用於定期監

控) 需要共同的決策。一些患有氣喘的人可能會發現執行定期檢查的不方便性和失去良好氣喘控制的好處大於減輕病情加重的潛在好處。

氣喘處置中的過敏原減少策略

EPR-3 評估與氣喘有關的環境因素是氣喘治療的基石之一。EPR-3 建議應評估所有嚴重程度不同的氣喘患者的三點 1. 家庭和工作場所的過敏原暴露。2. 暴露的症狀。3. 過敏性皮膚測試或過敏原特異性 IgE 致敏檢測 (專欄 6)。專家小組僅研究了減少室內過敏原的策略的功效, 研究並未包括香菸暴露、室外過敏原或污染物中。專家小組審查了單一成分和多成分或多面向室內過敏原緩解策略的功效, 並提出了 4 條建議 (專欄 2)。

單成分緩解策略定義為針對特定過敏原的一種措施(像是塵蟎-可用不可滲透的防蟎枕頭套、床墊套覆蓋, 以減少塵蟎暴露), 多成分緩解策略定義為針對多種過敏原的多種措施, 防治病蟲害包括減少病蟲與過敏原暴露。專家指出, 緩解策略必須針對過敏原, 並且要對暴露在過敏原下或對過敏原敏感或有症狀的個體進行處理。過敏緩解策略不建議使用在個體沒有暴露史或對於暴露沒有敏感或無症狀(有條件的建議, 低證據確定性)。根據氣喘嚴重度或年齡, 建議沒有區別。對兒童和成人均納入系統研究, 並納入證據資料。因此, 該建議適用於所有年齡和嚴重程度的氣喘患者。一般而言, 緩解措施有許多侷限, 包括參與族群的特徵不足、缺乏雙盲、樣本量小、缺乏緩解措施標準化。基準臨床特徵差異大, 可能導致結果混雜。大多數研究結果不是沒有報告可採用有效結局指標的重要結局指標 (許多原因是樣本量小), 就是使用未經驗證的結局指標。出於分析目的, 氣喘症狀被歸類為一類, 但有不同的結果, 包括症狀天數、個體症狀頻率例如咳嗽、喘鳴、呼吸困難、白天夜間症狀, 以及使用不同變量的綜合評分。無法確定哪些干預措施對多成分結果有貢獻, 並且干預措施的組合在研究之間不同。總體而言, 干預措施的收益很小, 推薦的證據強度低或非常低, 除以下幾點外。然而, 它們的成本相對較低, 危害風險低(殺蟎劑除外), 其在公共衛生中的重要性促使專家小組針對幾種緩解措施提出了有條件的建議。

單成分過敏原緩解策略

不建議使用單組分過敏原干預措施(除病蟲害綜合治理外)(有條件的建議, 適度的證據確定性)。已針對此建議進行審查且不建議單獨使用的緩解策略包括使用殺蟎劑, 不可滲透的防塵蟎枕頭套和床墊套, 去除地毯以及高能微粒空氣 (HEPA) 淨化器/空氣過濾。

多成分過敏原緩解策略

個案暴露室內過敏原有症狀，應採取多成分過敏原緩解策略(有條件的推薦，較低證據度)。評估針對多種過敏原的多成分緩解策略的有效性尤其困難，因為針對不同的過敏原，干預策略因研究而異。對於所有干預措施，收益都很小。沒有一項研究能夠證明加重的個體措施有所減少(證據高度確定性)，但是許多研究報告氣喘症狀有改善(證據的中度確定性)和綜合措施減輕症狀(證據低確定性)有改善。專家小組有條件地建議與其他針對過敏原的干預措施結合使用時採取的緩解策略包括：塵蟎-不可滲透的防蟎枕頭套和床墊套，HEPA 吸塵器(兒童用)，病蟲害綜合治理和滅蚊。

綜合蟲害治療

當用作單成分緩解干預措施或多成分緩解干預措施的一部分時，具有較小益處的緩解策略是綜合害蟲管理(有條件推薦，證據中低確定性)。大多數隨機臨床試驗均在兒童中進行。當結合使用其他干預措施時，病蟲害綜合治療與減少住院，急診就診和急性就診的綜合措施相關(中證據確鑿度)但住院(高證據確鑿度)或惡化導致急診就診無變化(中證據確鑿度)。氣喘症狀也減少(低證據確鑿度)，而氣喘控制和生活品質的變化尚無定論。儘管存在這些局限性，專家小組注意到有害生物管理可能具有更廣泛的公共衛生利益。這個平衡在小利益和害蟲防治之間，作為一種公共衛生問題影響了有條件的綜合建議蟲害管理。緩解黴菌的公共衛生方面也極大地影響了緩解黴菌的建議，這沒有得到證據的有力支持。注意事項關於過敏原緩解策略的概述在專欄 6 中。

減少過敏原策略的摘要

建議僅針對既暴露於特定過敏原，又對特定過敏原致敏或出現症狀的氣喘個體，建議採取緩解過敏原的干預措施。緩解策略應是過敏原特有的並且是多成分的。不建議使用單成分過敏原緩解策略。唯一的例外是針對害蟲(蟑螂和老鼠)的緩解措施，有條件地建議對它們進行單成分和多成分干預。

專欄 6 成人氣喘病人緩解過敏原的注意事項

- 所有患有各種嚴重程度的氣喘的人都應在家中和工作環境中接受過敏原的評估，其中應包括症狀接觸史、通過過敏性皮膚測試或過敏原特異性免疫球蛋白 E 致敏的證據(專家小組報告 3)。

- 不建議沒有接觸史且沒有證據表明有過敏或接觸症狀的人採取緩解措施（有條件推薦，證據確鑿性較低）。
- 不建議使用針對單一成分過敏原特異性干預措施（病蟲害整合管理除外）（有條件建議，證據確定性較低）。這包括使用殺蟎劑，防塵蟎枕頭套和防蟎床套，移除地毯以及高能顆粒空氣（HEPA）清淨機/空氣過濾器。
- 使用時，建議採用多成分過敏原特異性干預策略（有條件推薦，證據確鑿性低）。多成分緩解策略的範例包括：
 - 對於齧齒動物和/或蟑螂，病蟲害整合管理，包括採取措施以阻止入侵（例如，填補牆壁上的孔，減少積水）和剷除（例如，誘捕器，熏蒸）（該建議涉及公共衛生）。
 - 對於塵蟎，防蟎枕頭套和防蟎床套，裝有 HEPA 過濾器的吸塵器，移除地毯和窗簾以及清潔用品應一起執行使用。
 - 對於黴菌，可使用 HEPA 空氣清淨機並且去除黴菌。

皮下與舌下免疫治療在過敏性氣喘的治療角色

過敏原免疫療法(Allergen Immunotherapy)是施用吸入型過敏原(aeroallergen)的治療方式，不論是透過皮下注射(皮下免疫療法 subcutaneous immunotherapy[SCIT])或者舌下使用(舌下免疫療法 sublingual immunotherapy [SLIT]，透過水性滴劑或者錠劑所進行)(專欄 7)。專家小組評估了針對過敏性氣喘所做出的皮下免疫療法與舌下免疫療法之功效與安全性，並且提出了兩個建議(專欄 2)。針對兒童與成人的研究被合併以增加報告結果的穩健性，同時兩者成效的差異也被標註。

專家小組定義過敏性氣喘為：氣喘在急性暴露於過敏原後出現症狀，而此過敏原包含個體過敏之物(如寵物)、或者在特定季節出現(如在春季、當草木散發花粉時，或在秋季、當豬草花粉傳播到空氣中時)。辭彙「過敏性氣喘」被用於許多臨床試驗中，以描述一類群體：有氣喘的個體顯示出有過敏致敏化的證據，如透過皮膚測試的立即型過敏反應，或者實驗室中的血清 IgE 測試。理想上，此研究群體應同時具備過敏原致敏化，以及暴露於已記載的過敏原後出現相關症狀。

免疫療法(包含皮下與舌下)意指用於減弱與氣喘相關之 Ig-E 媒介型過敏臨床反應的治療方式。免疫療法為針對個體已經證實致敏化的外因性吸入型過敏原進行治療性施用，目標是減弱個體日後暴露於該吸入型過敏原時的氣喘反應。

免疫療法可以用兩種方式施用：皮下(在五歲(含)以上的個體)或舌下。美國食品藥品監督管理局(FDA)目前並未認證滴劑或錠劑使用於針對氣喘的舌下免疫療法。然而，錠劑已被 FDA 認證於治療在五歲(含)以上，已對北方草本

植物致敏化的個體，以及十八歲(含)以上，已對短豬草或塵蟎混合物致敏化的個體，其所患之過敏性鼻炎與過敏性結膜炎。

在開始免疫療法之前，有氣喘的個體需證實已有過敏性致敏化，透過(1)皮膚測試的立即型過敏反應：在過敏原測試 15 至 20 分鐘後出現風疹塊反應(wheal-and-flare reaction)或(2)實驗室檢測血中(吸入型過敏原)抗原特異性 IgE 抗體濃度兩種方式。

皮下免疫療法

專家小組針對輕度到中度持續性氣喘(第二、三、四階)病人，在某些前提下建議皮下免疫療法為輔助療法。其個體需證實有過敏致敏反應，並且有證據顯示當暴露於相關物質時，氣喘的症狀惡化。(有條件建議，中等確定性證據)(圖形與專欄 2)由於並未有研究使用經驗證的氣喘控制儀器，專家小組是透過研究使用安慰劑控制組時的結果，作為評估皮下免疫療法功效的替代措施。針對氣喘發作，一個在兒童的研究顯示對於有小益處。而針對生活品質，研究則呈現混和的結果(兩個成人的研究顯示無進步，兩個兒童的研究顯示進步)。在成人與兒童的許多研究都使用症狀日誌，並且在 59%的皮下免疫療法研究中(44 個研究中的 26 個)顯示症狀有進步。在成人的研究中，皮下免疫療法也被發現可減少快速緩解藥物(低等確定性證據)與長期藥物(中等確定性證據)的使用。

皮下免疫療法相關的傷害(harm)在各研究中差異很大，從在注射區域有頻繁的局部反應，到系統性反應，包含瘙癢、蕁麻疹、皮膚疹、鼻炎、結膜炎、鼻塞、咳嗽、支氣管痙攣、喘鳴、呼吸困難、腹部疼痛、腹瀉、與低血壓。皮下免疫療法的致命過敏反應以控制不佳的氣喘(Poorly controlled asthma)為主要危險因子。

因為數種原因，關於使用皮下免疫療法的建議是有條件的：這些可獲得以評估的研究大部分病患數少，同時病患群體並未對種族與健康之社會決定因素建立好的表徵。在研究之間，處方並未被標準化、治療計畫多變、並且追蹤期間並不一致或標準化。

關於評估個體使用皮下免疫療法的考量已列於專欄 7。重要的是：強調皮下免疫療法不應於家中施用，而應直接於臨床觀察之下施用。同時，為將風險降至最低，在治療的開始、累積、與維持時期，氣喘都應該在控制之中。

舌下免疫療法

在持續性過敏性氣喘的個體上，專家小組建議不使用舌下免疫療法於氣喘治療中(條件性不建議，中等確定性證據)。為增加樣本大小以增加成效，系統性回顧合併了使用滴劑與錠劑處方的研究。關於研究的試驗設計與方法，使用水劑/滴劑處方的研究並未如使用錠劑處方的研究嚴謹與標準化。

評估來自水劑/滴劑與錠劑處方的合併資料後，證據顯示針對關鍵的(critical)成效僅有微不足道的益處，包括發作(在許多不同的定義下)、氣喘控制、以及生活品質(中等確定性證據)。針對重要的(important)成效，證據顯示舌下免疫療法可減少快速緩解藥物的使用、以及降低吸入型類固醇的劑量(中等確定性證據)。

研究中所報告的傷害並不易評估。局部反應很常見，在接受舌下免疫療法的個體佔至多 80%。然而，不良反應也常見於接受安慰劑的個體。不良反應的發生並不因施用環境(家或醫療單位)而有所差異。並且基於施用劑量強度的發生傾向在研究之間並無一致性。無過敏性休克的事件在隨機對照試驗中被報告。

專欄 7. 在氣喘處理中，皮下與舌下免疫治療的考量

- 皮下免疫治療(SCIT)被建議於在五歲(含)以上、有輕度至中度持續性氣喘的個體，其氣喘在急性暴露於依季節的過敏原後出現明確的惡化者。(有條件建議，中等確定性證據)
- 針對皮下免疫療法的評估，應在專家的辦公室中以醫病共享決策的方式完成。
- 在開始、累積與維持皮下免疫治療的過程中，氣喘應被理想的控制。
- 因不良反應的風險上升，有嚴重持續型的氣喘個體並不適合進行皮下免疫治療。
- 皮下免疫治療應在臨床醫師的直接監督下施用。
- 皮下免疫治療不被建議於家中施用。
- 接受皮下免疫治療的個體應擁有隨時可用的皮下腎上腺素。
- 舌下免疫治療並不被建議視為氣喘特定的處理方式(有條件的建議，中等確定性證據)。

舌下免疫療法(sublingual immunotherapy)所造成的藥物不良反應發生率並不會因醫療院所或者居家投給藥劑而有影響，對於是否因藥物的劑量造成為主要影響，沒有文獻能支持這樣的因果關係。至於過敏性休克在臨床隨機測試中沒有發現。對於過敏性氣喘(allergic asthma)，目前沒有文獻指出舌下免疫療法能有效治療。對於氣喘的治療，舌下免疫療法美國FDA目前還未認可。但對於過敏性鼻結膜炎(allergic rhinoconjunctivitis)，舌下免疫療法是可以作為治療選擇。因此，對於患有過敏性鼻結膜炎合併氣喘的患者，舌下免疫療法可能會有治療上的幫助，並且可以減少其他快速緩解或症狀藥物控制的長期使用。

免疫療法建議的摘要

5歲以上輕至中度氣喘的孩童，對於已證實因特地過敏原的曝露而引起症狀，舌下免疫療法可以作為輔助治療。臨床醫師可提供醫病共享決策與病患討論是否決定免疫療法作為氣喘輔助治療。舌下免疫療法並不建議作為單一氣喘治療。然而，舌下免疫療法能改善過敏性鼻炎(allergic rhinitis)，過敏性結膜炎(allergic conjunctivitis)所引起的症狀。對於過敏性氣喘(allergic asthma)的病人，舌下免疫療法可以考慮用作這類病人的治療。另外，對於氣喘的病人，舌下免疫療法可以減少快速緩解或症狀藥物控制的長期使用。

支氣管熱整形術

2020年氣喘指引更新中，新增支氣管熱整形術(bronchial thermoplasty)的回顧。支氣管熱整形術可以減少呼吸道內的平滑肌的肌肉體積。專家指出對於18歲以上氣喘患者，支氣管熱整形術可作為治療選擇。有專家指出對於成人患有持續性氣喘患者(persistent asthma)，支氣管熱整形術是不建議的。對於這樣的文獻結果有可能因實驗患者的數量太少且對於支氣管熱整形術是否改善成人氣喘患者的氣喘惡化，氣喘的控制，生活品質的改善，急性症狀改善藥物的使用，文獻並沒有具體的描述。這樣的結果造成了支氣管熱整形術在成人氣喘治療上的效果不確定。整合了目前文獻對於支氣管熱整形術利與弊，目前專家認為支氣管熱整形術還不能被廣泛地運用在氣喘病人的治療上。在追蹤實驗中(AIR Extension), (AIR 2 Extension)發現接受支氣管熱整形術一年後的患者，因氣喘發作需要住院的比率較高。在AIR 2報告指出接受支氣管熱整形術的氣喘患者能減少因氣喘惡化而需要接受全身性類固醇的治療。另外，Research in Severe Asthma (RISA)及Asthma Intervention Research (AIR)則指出接受支氣管熱整形術的氣喘患者減少了輕微氣喘惡化發作(不需要類固醇治療)的機會。此外，RISA及AIR文獻也指出接受支氣管熱整形術的氣喘患者顯示在氣喘控制上有改善，減少急性發作藥物的使用以及到急診接受治療的次數變少，但是在AIR 2文獻指出接受支氣管熱整形術並沒有改善氣喘的控制。由於專家認為各個文獻的結果因影響的因素太多，參考的結論認為支氣管熱整形術是否能有效改善氣喘的控制目前還是不明確。除此之外，AIR 2(病人數 162)文獻5年的追蹤發現接受支氣管熱整形術的患者會在第5年時有新出現的呼吸困難(9.5%)，胸悶(4.8%-8.3%)，喘鳴(4.8%-8.3%)，咳嗽(4.8%)。這些病人除了因氣喘發作需要住院外，其他的原因包括肺部塌陷，下呼吸道感染，較低的用力呼氣一秒量(FEV1)，血痰，吸入性假牙。其他案例報告也指出關於支氣管熱整形術的併發症包括肺動脈假性血管瘤，肺膿瘍，發炎性氣管息肉，肺部囊腫以及支氣管擴張。

支氣管熱整形術後的總體改善是不確定的（例如，所有研究的住院率均未降低，氣喘控制沒有持續改善，但生活質量得到改善，病情加重程度略有下降），且危害被認為是中等的。缺乏足夠數量的參與者的長期追蹤，以充分評

估臨床益處和危害，尤其是長期潛伏期的不良反應。進一步的研究，包括隨機試驗以及長期註冊結果是必須的。即使在證據確鑿性較低的條件下建議進行支氣管熱整形術（即，大多數患者都不想進行支氣管熱整形術），FDA 對該處置的批准也意味著支氣管熱整形術可能仍將繼續用於控制不良的氣喘。如果考慮進行支氣管熱整形術，專家小組得出以下結論作為共同決策的一部分。氣喘藥物應進行優化，合併症需在進行支氣管熱整形術前評估。對於肺功能低下（FEV1 小於 50% 或 60%）或危及生命的氣喘（需要在重症監護病房住院，接受非侵入性通氣治療或在過去 5 年中因氣喘而插管）不建議使用支氣管熱整形術。

尚未對 18 歲以下的個體進行支氣管熱整形術的研究。尚未發現潛伏或延遲發作的嚴重並發症，但長期追蹤中包含的個體數量很少（<250 位患者）。與直接和未知的長期不良反應相比，想要接受支氣管熱整形術使用的病人，必須慎重考慮術後症狀改善的可能性。

討論

自國家氣喘教育和預防計劃對氣喘指南進行最新修訂以來，已有 13 年的時間，在那時，人們對氣喘的病理生理學及其起源的理解有了重大進展。此更新建議在第三階和第四階中使用 SMART 對青少年和成人中度持續性氣喘的治療方法進行重大更改。該更新還首次包括有關如何在青少年和成人中使用 LAMA 的指南，FeNO 測試在氣喘診斷和監測中的應用，以及支氣管熱成形術（不推薦）在控制成人不受控制的氣喘中的作用。該更新還加強了與免疫療法和過敏原緩解策略有關的證據基礎。

2020 年氣喘指南更新具有很多優點，並且與其他指南有所不同。更新中的主題和隨後的關鍵問題是事先確定的，並且來自多個來源。專家小組由氣喘專科和初級保健醫師組成。氣喘患者及其家庭提供意見以及嚴重發病情形時的表現。實施了嚴格的利益衝突政策，有衝突的個人被排除在所有發生衝突的部門之外。與許多其他指南不同，此更新尋求外部個人和利益集團的意見，並從這些個人和團體中收到了 500 多條意見，這些意見已納入最終建議中。

限制

2020年氣喘指南更新也有一些限制。首先，本文提出的建議基於對2017年3月至4月得出的文獻的初步搜索，該文獻是由美國醫療保健研究與質量局的證據實踐中心進行的。專家小組在2018年10月之前更新了這些系統評價，並在提出建議時予以考慮。沒有進行進一步的文獻檢索，因為按照專家小組使用的GRADE方法，除了進行系統的文獻檢索外，還需要重新召集專家小組來審查新文章，制定新的證據資料並決策表的證據，討論新材料，並進行正式表決。這將進一步延遲更新的發布。儘管可能有其他研究可能會對建議產生影響，但2020年發表的有關氣喘藥理學管理的最新綜述與本更新中的藥物治療建議相符。

第二，證據中指出了許多限制在過去十年中積累。一個主要的限制是，根據2012年氣喘結果研討會的建議，在研究中一致使用經驗證的結果指標的頻率較低。缺乏這些措施降低了許多結果的證據確定性，從而改變了建議的力度。

第三，另一個主要限制是研究參與者的表徵描述不完全。這尤其是緩解過敏原干預措施中的一個特殊問題，其中參與者的過敏狀態通常沒有被報導或包括在內。

第四，另一個限制涉及研究設計的關注點，尤其是存在偏倚的風險，樣本量小以及關於在臨床和社區環境中使用干預措施的危害和益處的信息有限（即有效性）。

第五，本指南的更新還受到對6個優先主題的關注的限制，而不是對指南的完整修訂。當前有些氣喘治療（尤其是氣喘生物製劑治療）知識的進步，但卻沒有讓專家小組進行更新。

結論

氣喘是一種普遍的疾病，在全球範圍內造成巨大的人力和經濟成本。儘管目前無法治癒或建立預防手段，有效的控制治療方法是存在而可獲得的。使用《2020年氣喘指南更新》中的建議將改善氣喘病人的健康。

本文章由馬偕兒童醫院過敏免疫科研究醫師共同協助完成。

林唐宇、陳品含、黃中彥、吳俊彥、蔡宜芳、張育鳳、楊思瑩、章紘綱、林杰、陳定遠、黃耀賢。