



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN  
LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

# CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG Ở NGƯỜI LỚN

---

BS CK2: LÊ THỊ KIM CHI  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM



# NỘI DUNG

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Hội nghị thường niên 2023

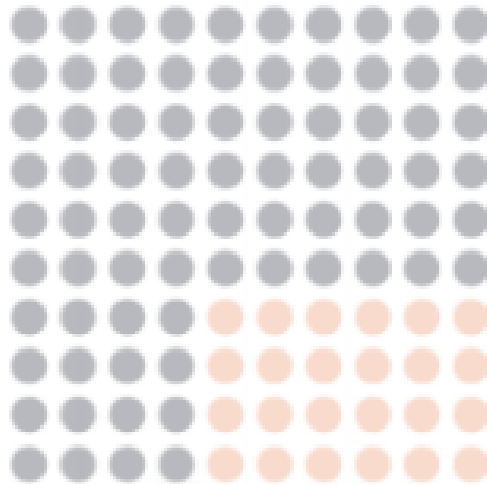
1. Đại cương
2. Định nghĩa
3. Cơ chế bệnh sinh của hen
  1. Hen tăng bạch cầu ái toan
  2. Hen tăng bạch cầu đa nhân trung tính
4. Điều trị hen nặng
  1. Cơ chế các dụng các thuốc điều trị trong hen
  2. Điều trị hen nặng



# ĐẠI CƯƠNG

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCM Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên

## Tỷ lệ bệnh nhân hen người lớn có hen khó trị hay hen nặng



24%

Điều trị theo GINA  
ở bước 4-5



17%

Hen khó trị: điều trị  
theo GINA bước 4-5  
+kiểm soát triệu  
chứng kém



3.7%

Hen nặng: điều trị theo GINA  
bước 4-5  
+ kiểm soát kém triệu chứng  
+tuân thủ điều trị tốt  
kỹ thuật hít tốt



# ĐỊNH NGHĨA

Hen khó trị: không kiểm soát dù được kê ICS liều TB-cao/LABA, hoặc cần ICS liều cao/LABA để duy trì kiểm soát tốt và giảm đợt cấp

## Hen nặng

- Hen không kiểm soát dù **tuân thủ điều trị ở mức tối ưu** với ICS liều cao-LABA và **điều trị các yếu tố góp phần khác hoặc nặng lên khi giảm liều điều trị.**
- Hen nặng đôi khi được gọi là hen nặng kháng trị vì nó được định nghĩa là tương đối 'kháng trị' với thuốc hít ICS liều cao.

# Tiếp Cận Đánh Giá Hen Nặng?

- Xác định chẩn đoán
- Nhận diện, xử trí các yếu tố góp phần vào triệu chứng, chất lượng cuộc sống kém hoặc đợt cấp
- Đánh giá **kiểu hình viêm**, hoặc kiểu hình lâm sàng → hướng dẫn điều trị bổ sung
- Xử trí hen nặng: tùy thuộc **kiểu hình viêm** và các đặc điểm lâm sàng khác, điều trị bổ sung cho hen nặng có thể gồm: LAMA, LTRA, azithromycin liều thấp, các thuốc sinh học...



**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN**  
**LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023**

# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

---



# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

MIỄN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

Viêm đường thở,  
Tăng phản ứng phế quản  
Tái cấu trúc đường thở



Đặc điểm nổi bật  
của hen.

Tb cấu trúc đường thở, tb viêm và tb miễn dịch giải phóng các cytokine, chemokine, chất trung gian gây viêm --> hình thành một số kiểu hình hen khác nhau.

Eo là tb viêm chủ yếu / sinh bệnh học của hen

→ hen nhẹ -TB

Bệnh nặng: dạng viêm hỗn hợp (neu+Eo), những bệnh nhân này thường có hen không kiểm soát và có các đợt cấp

# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

Hen tăng bạch cầu ái toan

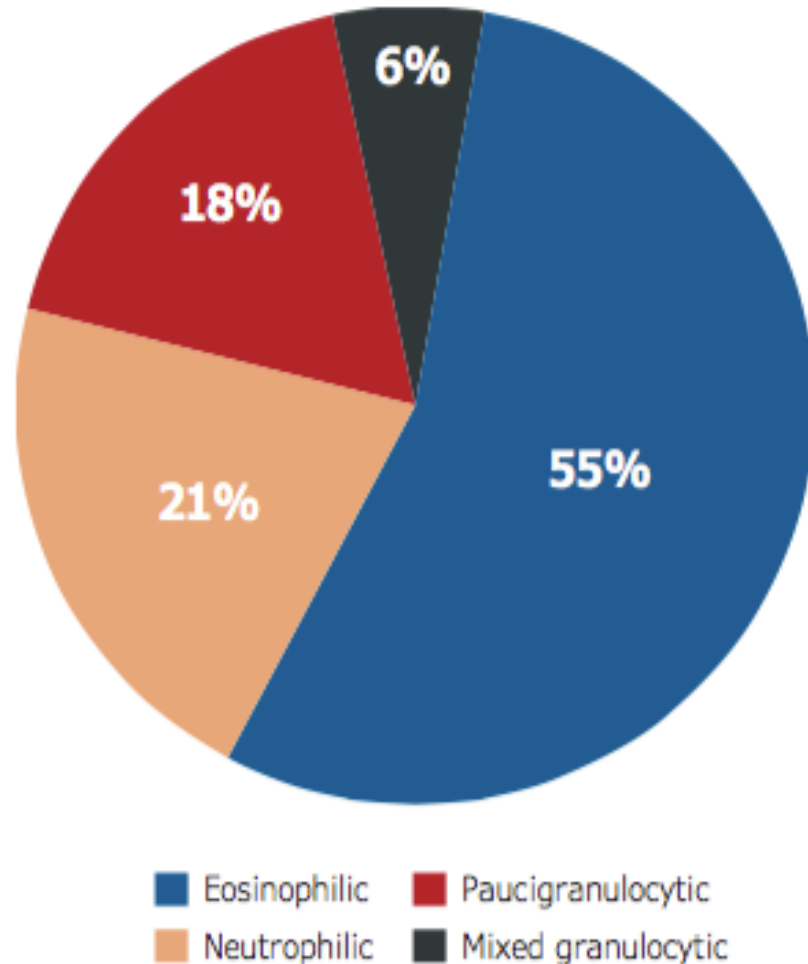
- Hen dị ứng khởi phát sớm
- Hen không dị ứng khởi phát muộn

Hen tăng bạch cầu đa nhân trung tính → kém đáp ứng với  
Corticoid

Hỗn hợp

Ít bạch cầu ( $Eo < 3\%$ /đàm,  $Neu < 76\%$ /đàm)

# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN NẶNG



\*Based on sputum induction.

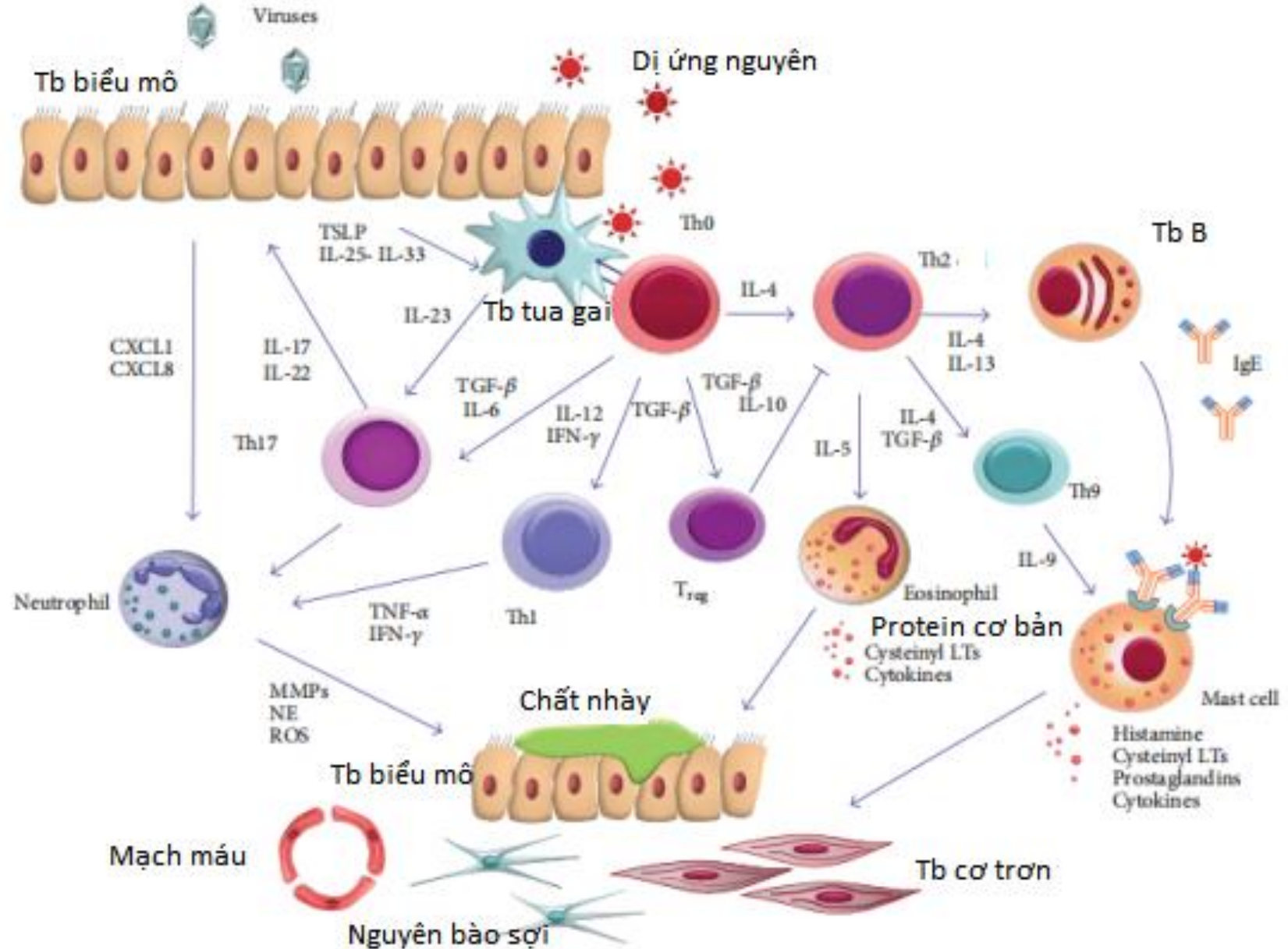
n=88 with severe asthma; eosinophilic ( $\geq 3\%$  eosinophils in sputum); neutrophilic ( $> 76\%$  neutrophils in sputum); mixed granulocytic, both neutrophilic and eosinophilic; paucigranulocytic, no evidence of eosinophilia or neutrophilia.<sup>19</sup>

Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-1732.



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

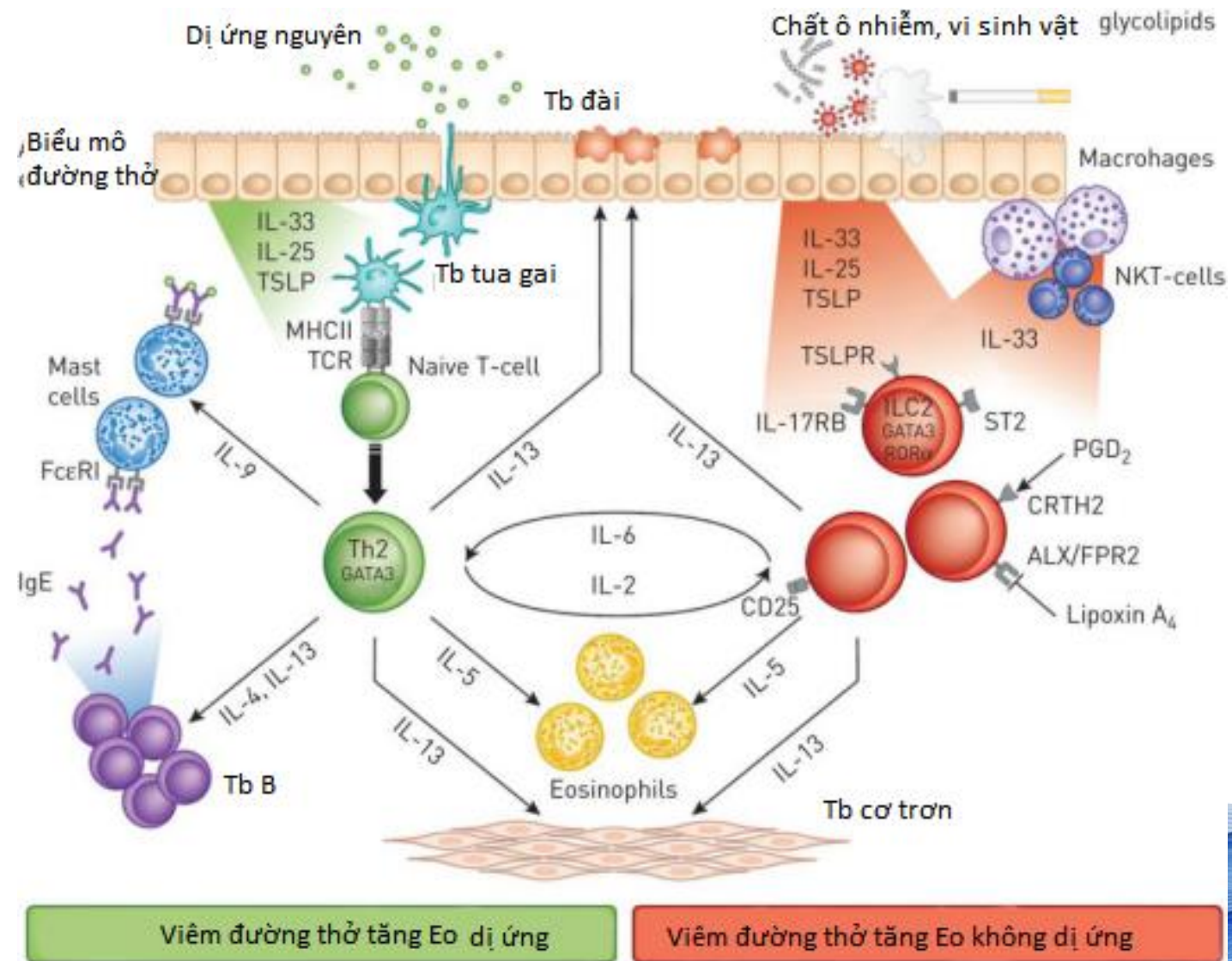




MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2021

# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

Hen tăng bạch cầu ái toan

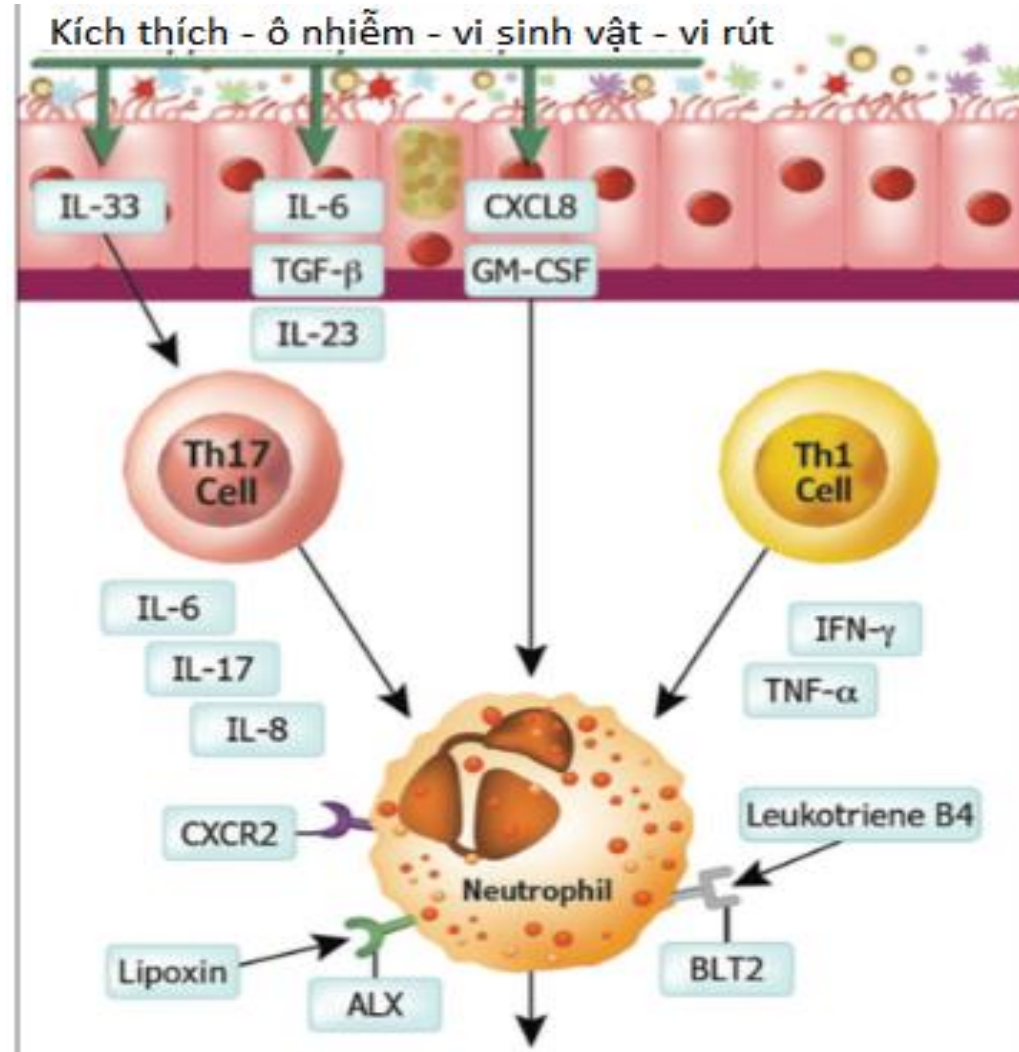




# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

## Hen tăng Neu



Pathways show the cells and cytokines that play a role in non-type 2 inflammation.  
ALX, lipoxin A4 receptor; BLT2, leukotriene B4 receptor 2; CXCL8, CXC motif chemokine ligand 8; CXCR2, CXCR2 chemokine receptor 2; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN-γ, interferon gamma; IL, interleukin; Th1, T-helper 1; Th17, T-helper 17; TNF-α, tumor necrosis factor α; TGF-β, transforming growth factor β.  
Source: Adapted from Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med*. 2017;377(10): 965-976.<sup>21</sup>



**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN**  
**LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023**

# ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

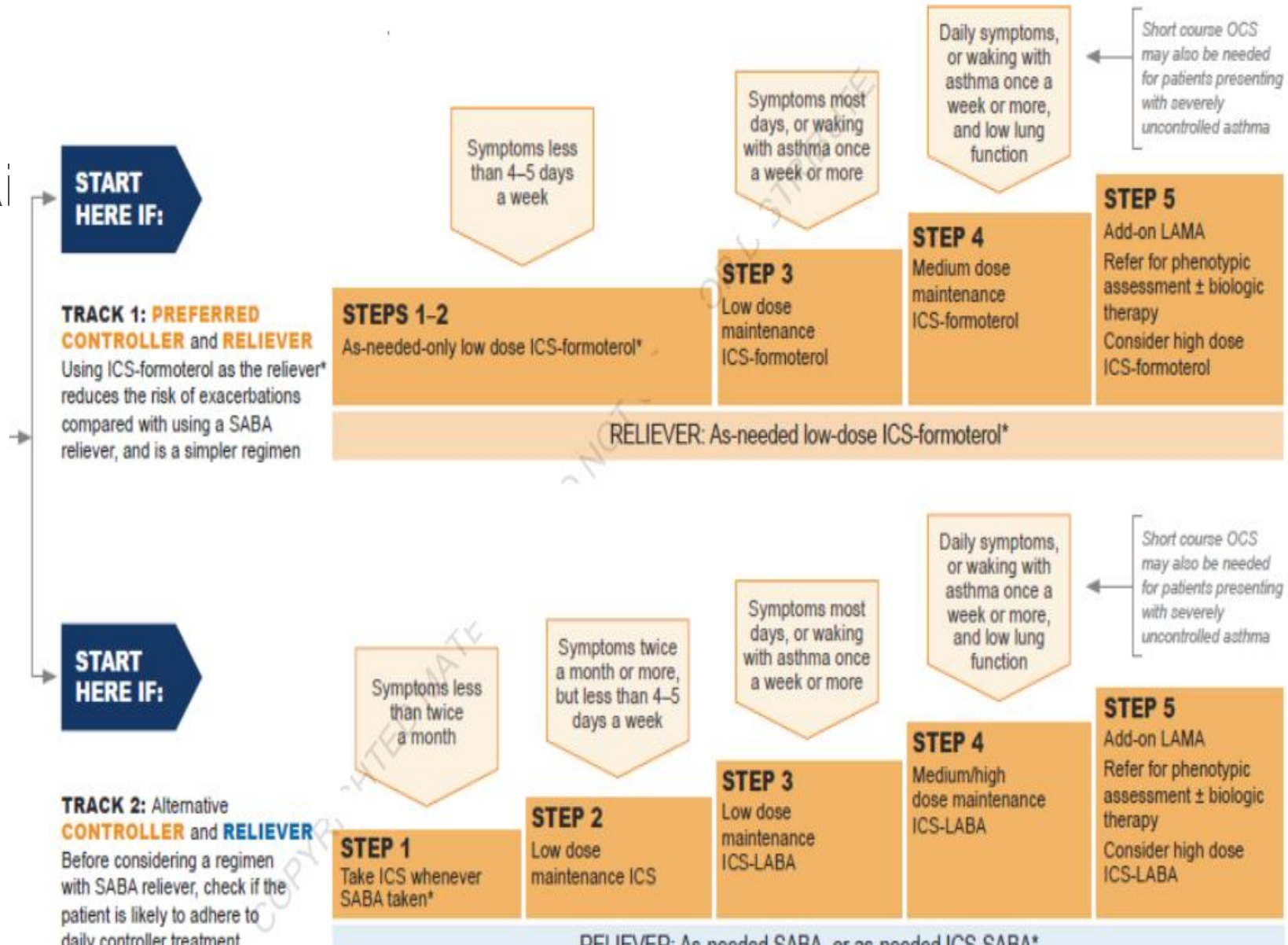
---



# ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

## Các bước điều trị hen giai đoạn ổn định



GINA 2023

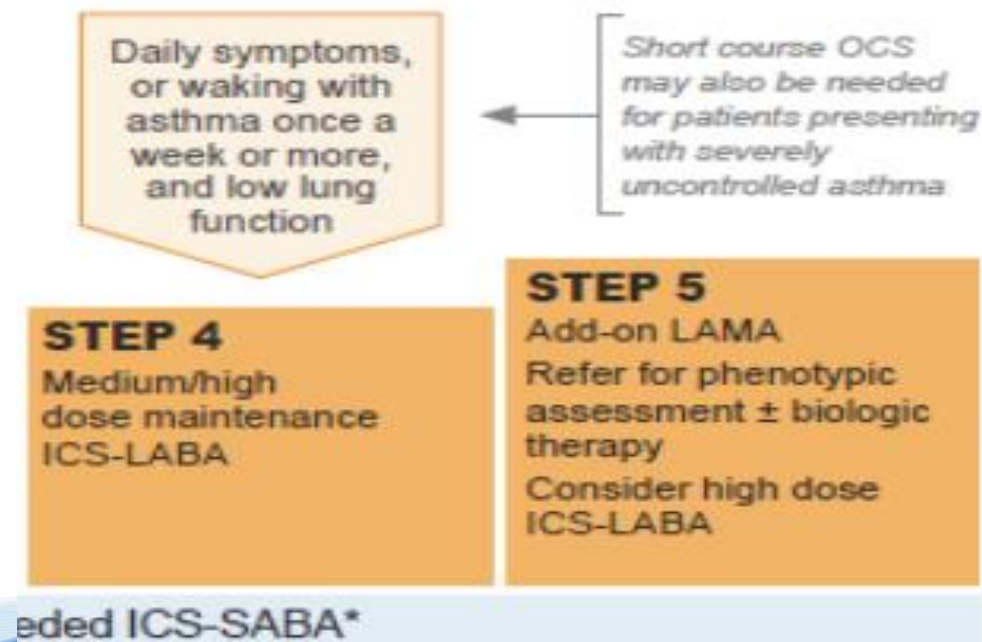
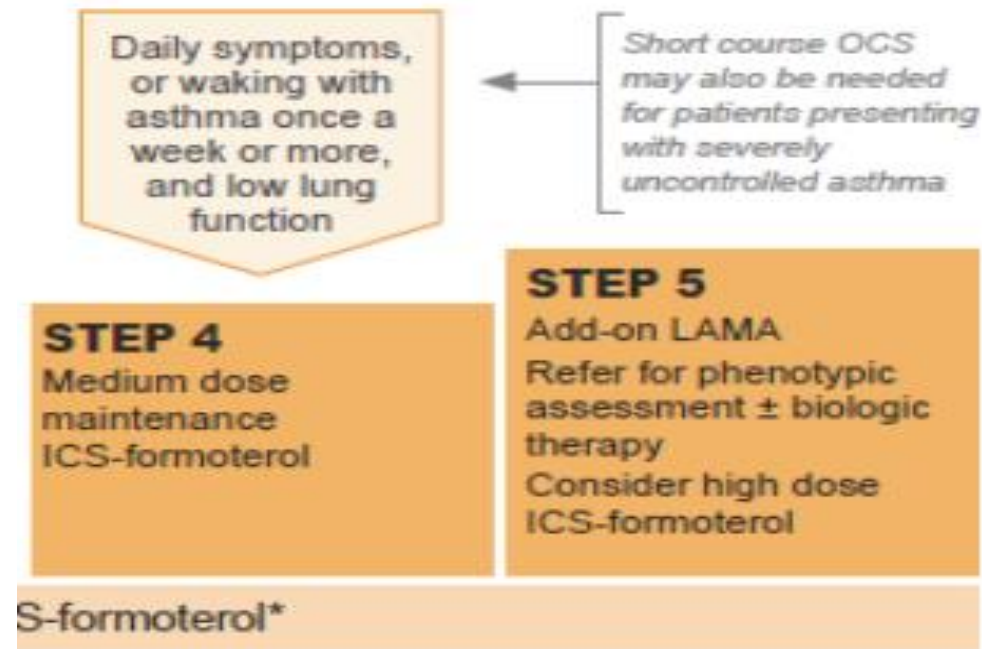


# ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

MIỄN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Hội nghị thường niên 2023

- Tiotropium: cải thiện chức năng phổi và đợt cấp (một số nghiên cứu – khi thêm vào ICS-LABA)
- BN viêm mũi dị ứng và nhạy cảm với mạt nhà, hen kiểm soát không tối ưu mặc dù điều trị ICS liều từ thấp đến cao → thêm liệu pháp miễn dịch dị ứng nguyên dưới lưỡi với FEV1 >70% giá trị dự đoán.
- ± LTRA, theophylline phóng thích kéo dài nhưng ít hiệu quả





# ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG

HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Hội nghị thường niên 2023

Bước 5: Khi không kiểm soát được ở bước 4

Thêm đánh giá kiểu hình và xem xét điều trị bổ sung.

ICS liều cao-LABA. ICS liều cao nhìn chung ít hiệu quả và tăng nguy cơ tác dụng phụ, chỉ nên dùng thử 3-6 tháng

+ tiotropium/ BN  $\geq 6$  tuổi: cải thiện chức năng phổi ở mức khiêm tốn và tăng thời gian đến đợt cấp nặng cần dùng OCS, không cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về triệu chứng và chất lượng cuộc sống

+ tiotropium: giảm 17% nguy cơ đợt cấp nặng cần dùng OCS

# ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG

+ azithromycine (3 lần/ 1 tuần): dùng ít nhất 6 tháng, làm giảm đợt cấp ở BN hen tăng Eo và không tăng Eo và cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến hen. Xem xét tác dụng phụ.

+ anti-IgE: omalizumab,  $\geq 6$  tuổi, hen dị ứng nặng

+ anti-IL5/5R: mepolizumab,  $\geq 6$  tuổi, reslizumab  $\geq 18$  tuổi, benralizumab  $\geq 12$  tuổi  $\rightarrow$  hen nặng tăng Eo

+ anti-IL4R: Dupilumab,  $\geq 6$  tuổi, hen nặng tăng Eo; người lớn cần điều trị với OCS

+ anti-TSLP: Tezepelumab,  $\geq 12$  tuổi, hen nặng  
tạo hình nhiệt phế quản...tùy BN



**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN**  
**LIÊN HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023**

# CƠ CHẾ TÁC DỤNG CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN

---



# CƠ CHẾ TÁC DỤNG MỘT THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

**Corticoid đường hít**

Thuốc bổ sung khác

Các thuốc sinh học

Kiểu hình viêm ?



Lựa chọn thuốc điều trị:

Corticoid?

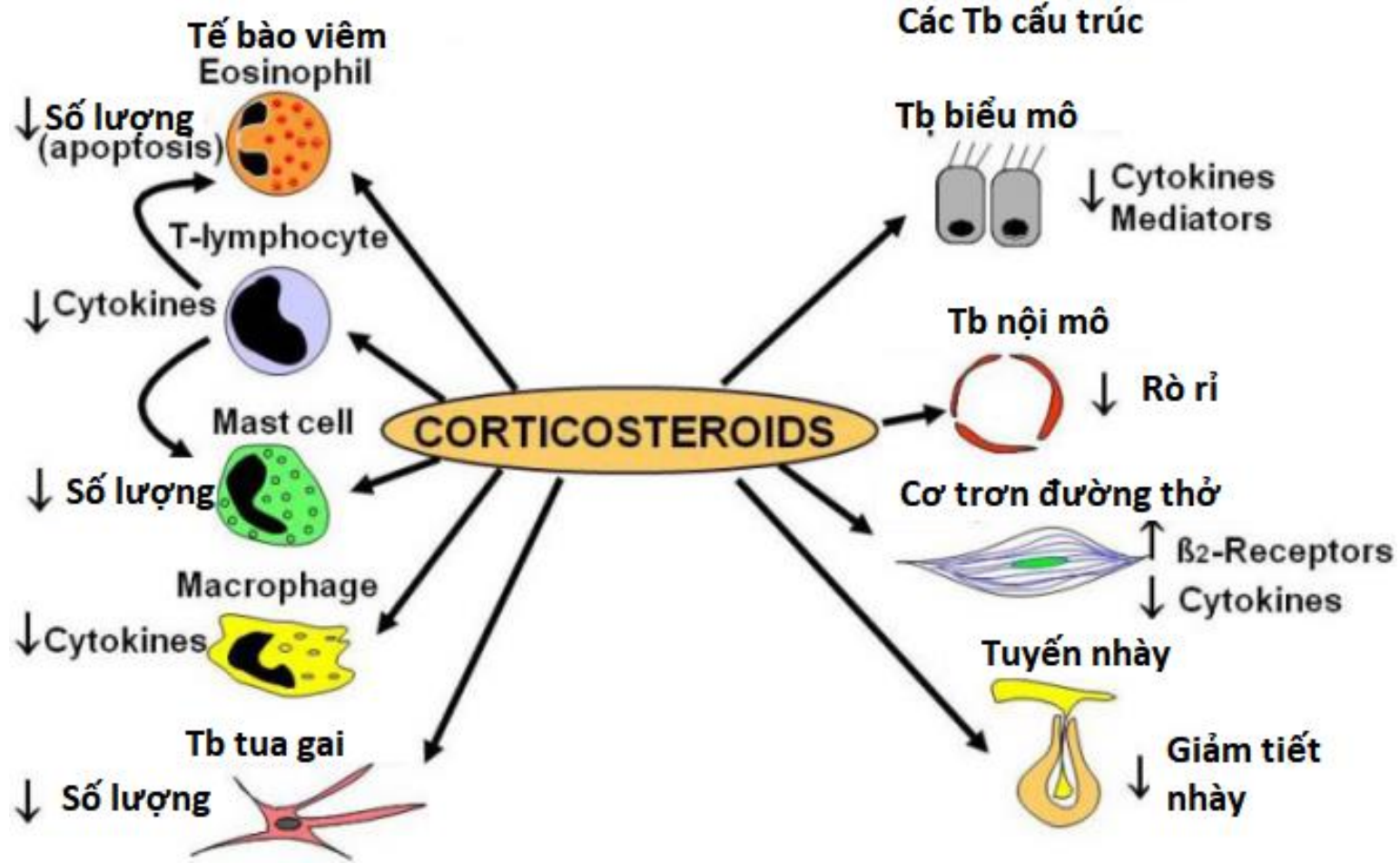
Thuốc bổ sung khác

Sinh học?



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

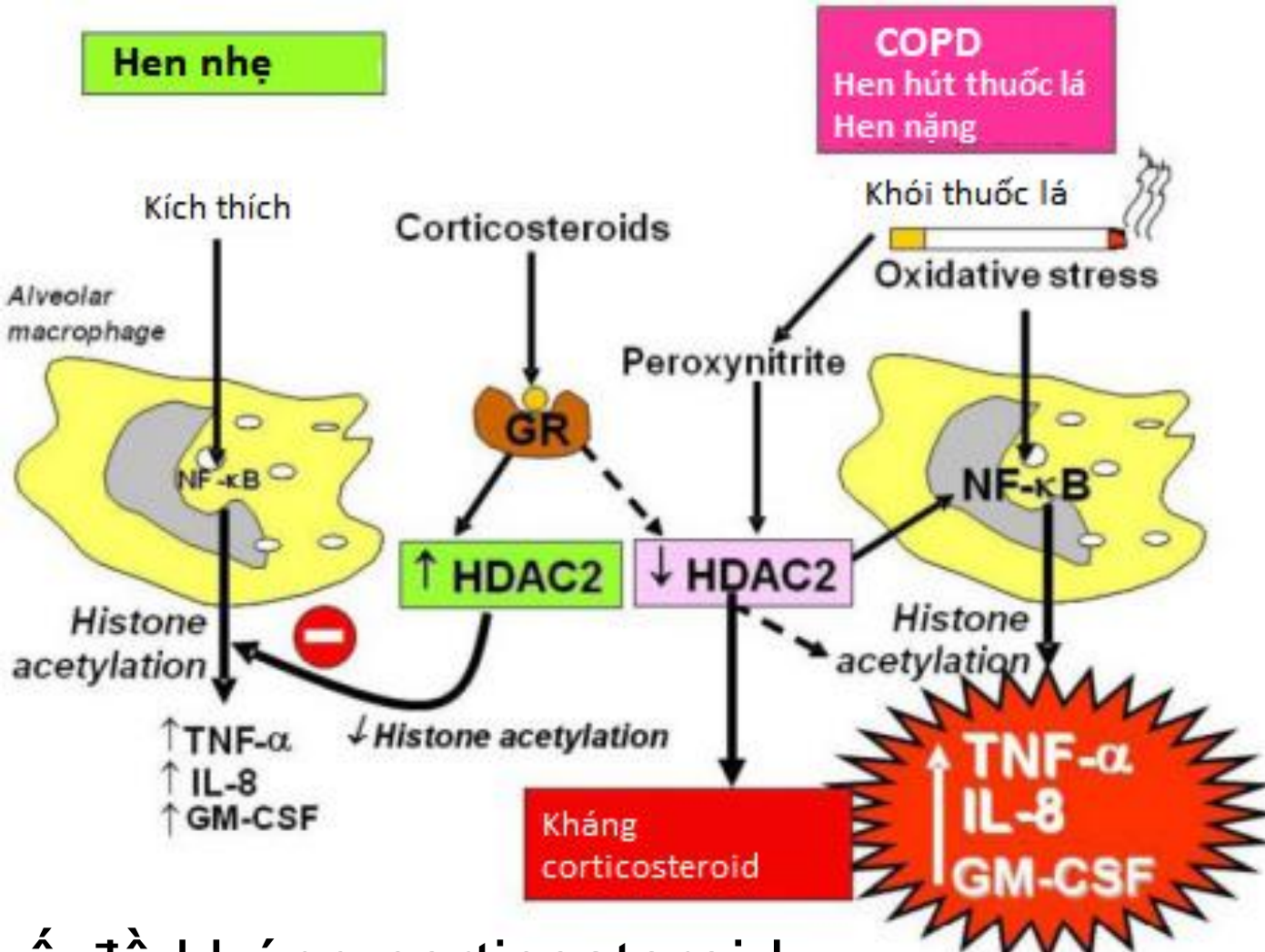
# CƠ CHẾ TÁC DỤNG CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN



Cơ chế tác dụng của corticosteroid ở cấp độ tế bào

Barnes, P.J., *Inhaled corticosteroids*. Pharmaceuticals, 2010. 3(3): p. 514-540.

# CƠ CHẾ TÁC DỤNG CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN



Cơ chế đề kháng corticosteroid

Barnes, P.J., *Inhaled corticosteroids*.  
Pharmaceuticals, 2010. 3(3): p. 514-540.



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

# CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN

Corticoid đường hít

## Các thuốc sinh học

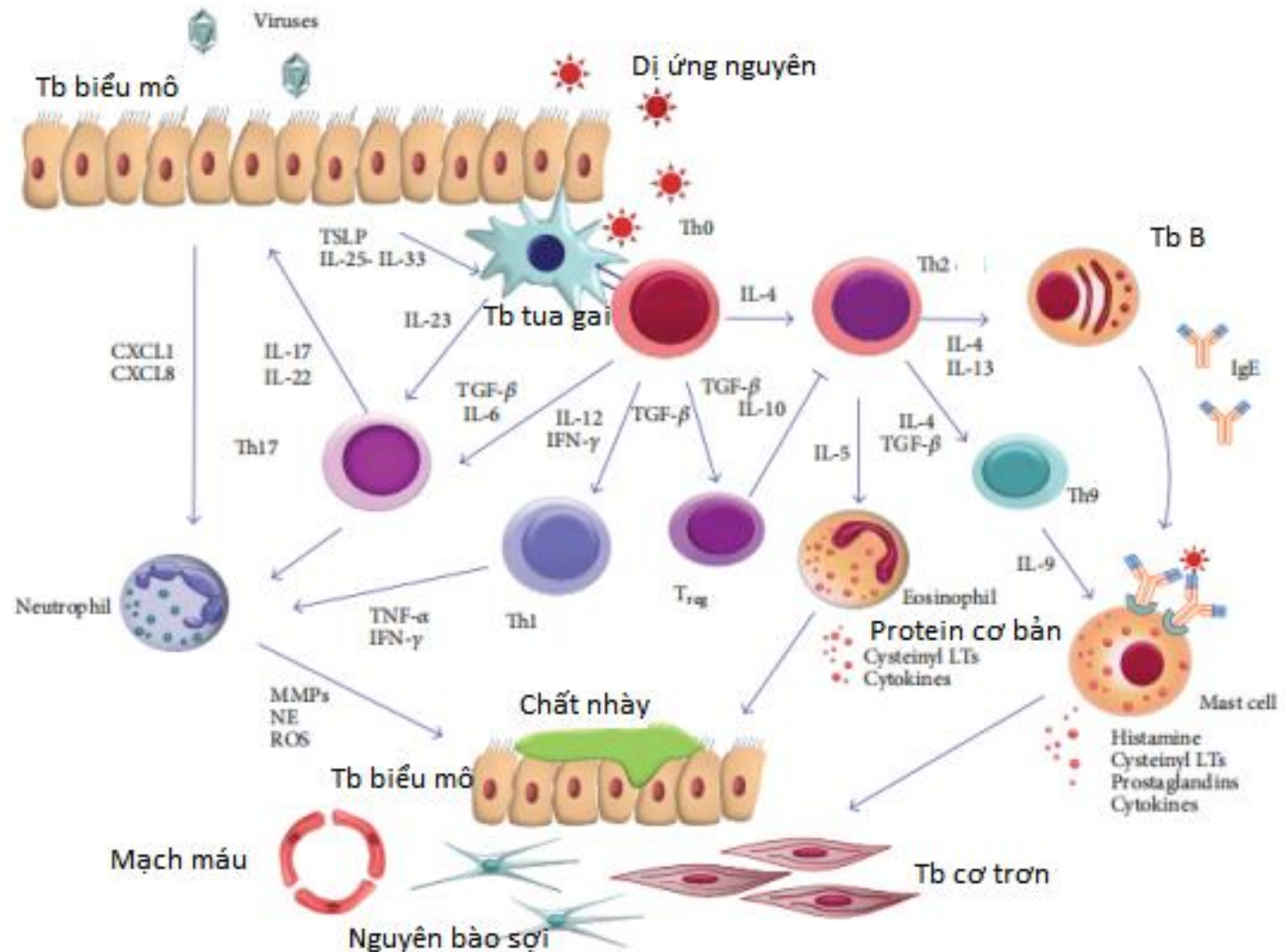
- Anti-IL-5 hoặc Anti- IL-5 receptor: Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab
- Anti-IgE: omalizumab
- Anti IL-4 receptor: Dupilumab
- Anti-IL-13: Lebrikizumab và tralokinumab
- Anti-TSLP
- CRTH2:
- ....

Các thuốc bổ sung khác



# CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HEN

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

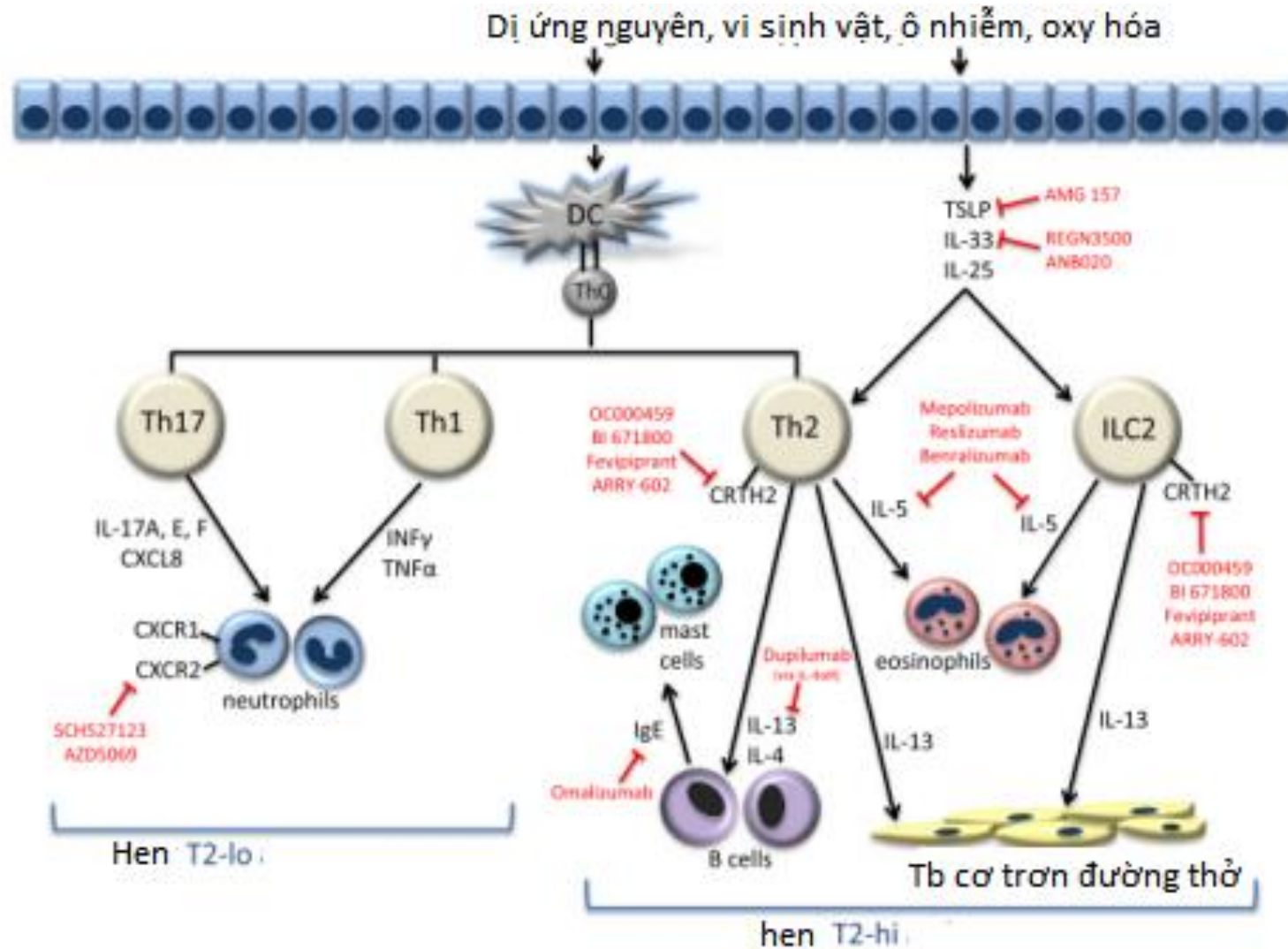


Pelaia, G., et al., *Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma*. Mediators of inflammation, 2015. **2015**.

# Nhận diện kiểu hình viêm Th2

- ✓ Eo/ máu  $\geq 150/\mu\text{l}$  và hoặc
- ✓ FeNO  $\geq 20$  ppb và/ hoặc
- ✓ Eo/đàm  $\geq 2\%$
- ✓ Hen theo sau bởi dị ứng nguyên trên lâm sàng

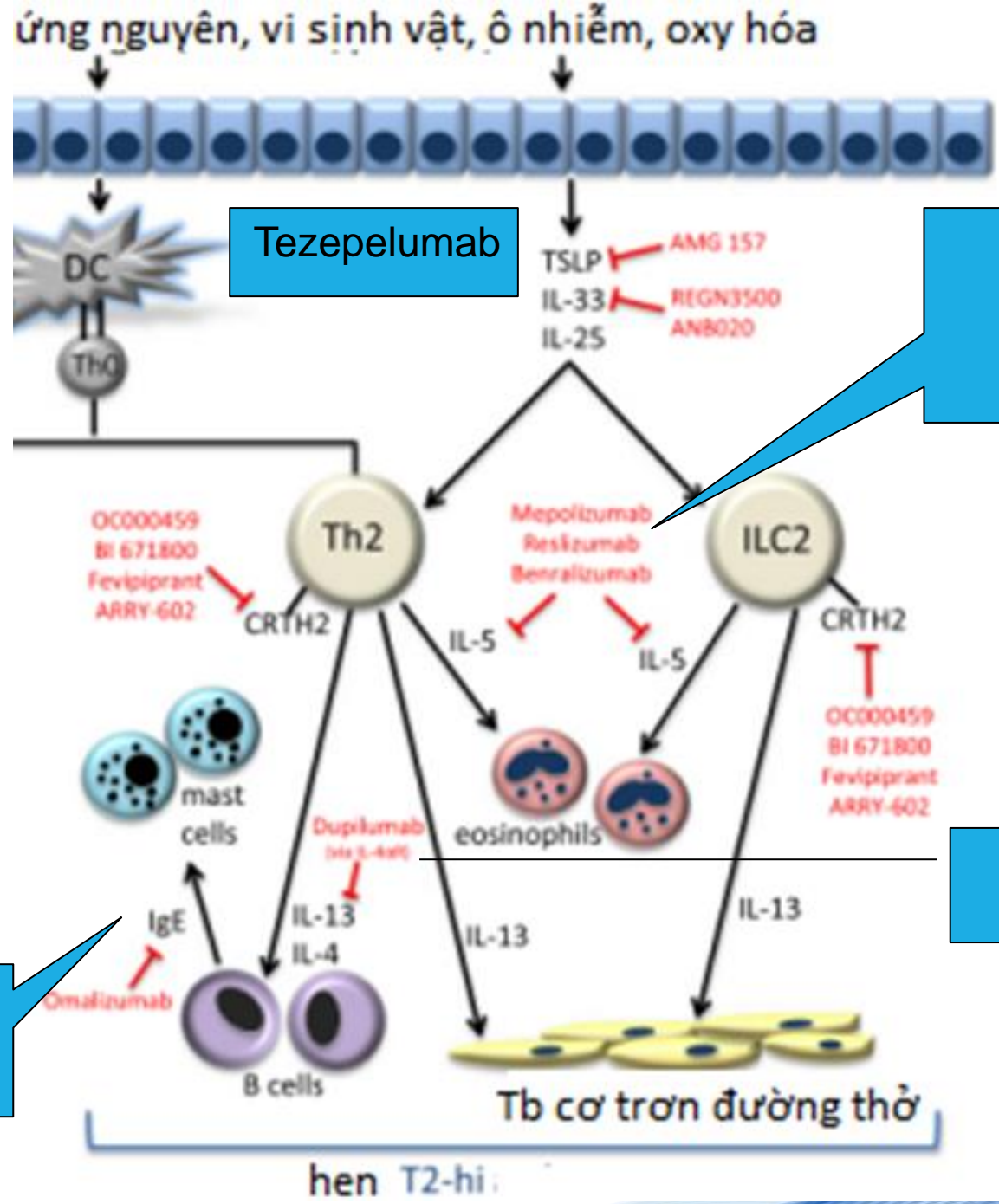
# CƠ CHẾ TÁC DỤNG CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN



Zhu, L., C.E. Ciaccio, and T.B. Casale, *Potential new targets for drug development in severe asthma*. World Allergy Organization Journal, 2018. **11**(1): p. 1-9.



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023



Omalizumab

Mepolizumab  
Reslizumab  
Benralizumab

Dupilumab  
Trakilonumab



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

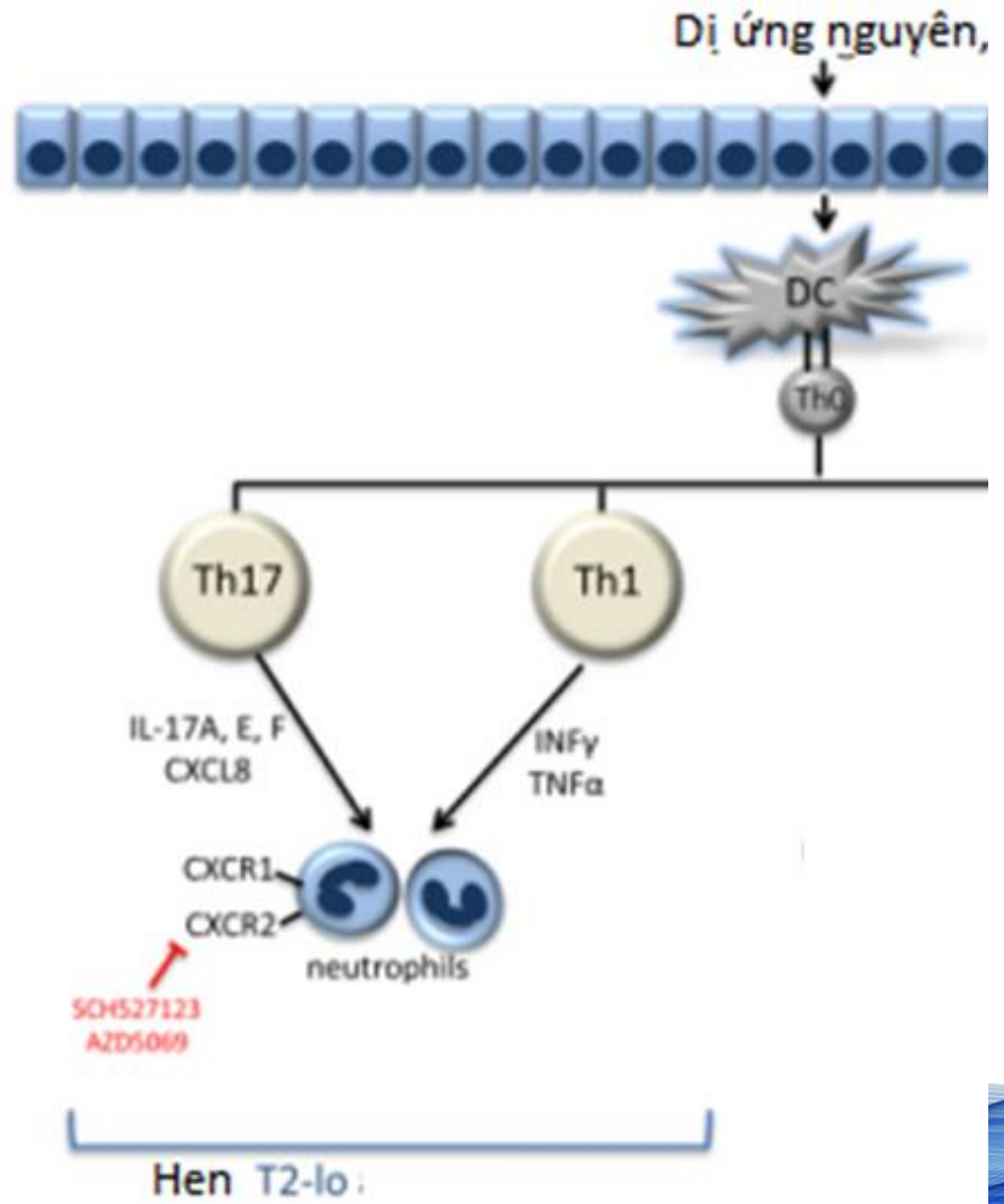
# Đặc điểm hen tăng Neutrophil

Adult on-set, most cases after 20 years
Less atopic compared with eosinophilic asthma
Less severe exacerbations compared with eosinophilic asthma
Sputum neutrophil count, 40%-64%; eosinophils <2%-3%
Low FeNO <30 ppb
Low serum periostin and dipeptidyl peptidase 4 levels
High hydrogen sulfide levels
Less subepithelial fibrosis compared with eosinophilic asthma
Fixed airflow limitation (low FEV1)
Less responsiveness to methacholine challenge tests
Corticosteroid unresponsiveness
Poor response to biologics

Clinical and diagnostic characteristics of neutrophilic asthma.



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023



# Kháng thể đơn dòng và kháng IL

Agent	Target	Indication	Stage of Development
Omalizumab	IgE	EA	Marketed 2003
Mepolizumab	IL-5	EA	Marketed 2015
Reslizumab	IL-5	EA	Marketed 2016
Benralizumab	IL-5R	EA	Marketed 2017
Dupilumab	IL-4?/IL-13	EA	Marketed 2018
Tezepelumab	TSLP	EA	Marketed 2018
Pitrakinra	IL-4? /IL-13	EA	II
Lebrikizumab	IL-13	EA	III
Tralokinumab	IL-13	EA	III
Fezakinumab	IL-22	EA	II
Brodalumab	IL-17RA	NA	II
Secukinumab	IL-17A	NA	II
Risankizumab	IL-23	NA	II

**Table 5:** Monoclonal antibodies, and interleukin antagonists and their target.

**Abbreviations:** EA: Eosinophilic Asthma, NA: Neutrophilic Asthma; IL: Interleukin; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin. Brodalumab, secukinumab and risankizumab are approved for the treatment of plaque psoriasis.

# Hen tăng Neutrophil

Bệnh nhân hen bạch cầu trung tính không đáp ứng với corticosteroid, các liệu pháp kháng thể đơn dòng kháng IgE và kháng interleukin (mAb) nhắm vào hen bạch cầu ái toan. → cần có các liệu pháp chống viêm thay thế cho bệnh nhân hen bạch cầu trung tính.

# Hen tăng Neutrophil

Macrolide và ketolide đã được chứng minh là có cả hoạt tính chống viêm in vitro và in vivo, bao gồm ức chế viêm bạch cầu trung tính → liên quan đến các tình trạng hô hấp liên quan đến tăng bạch cầu trung tính ở đường thở (hen do bạch cầu trung tính và nhiễm khuẩn không điển hình).

Điều trị bằng macrolide (erythromycin và azithromycin) đã được chứng minh là làm giảm Neu và IL-8 trong BAL ở những bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản, hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (BOS) và hen → tác dụng điều hòa miễn dịch của macrolide

# Hen tăng Neutrophil

Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng điều trị bằng AZM, CAM và RXM làm **giảm số lượng Eo**, và **Neu**, **ức chế sự di chuyển của Neu** và **hoạt động oxy hóa và giải phóng chất trung gian** → giảm nồng độ elastase bạch cầu trung tính, metalloproteinase-9, IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  và Protein cation bạch cầu ái toan (ECP) [143,150-155].

# Investigate and manage difficult-to-treat asthma in adults and adolescents

Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage

DIAGNOSIS:  
"Difficult-to-treat asthma"

For adolescents and adults with symptoms and/or exacerbations despite medium or high dose ICS-LABA, or taking maintenance OCS

**1** Confirm the diagnosis (asthma/differential diagnoses)

**2** Look for factors contributing to symptoms, exacerbations and poor quality of life:

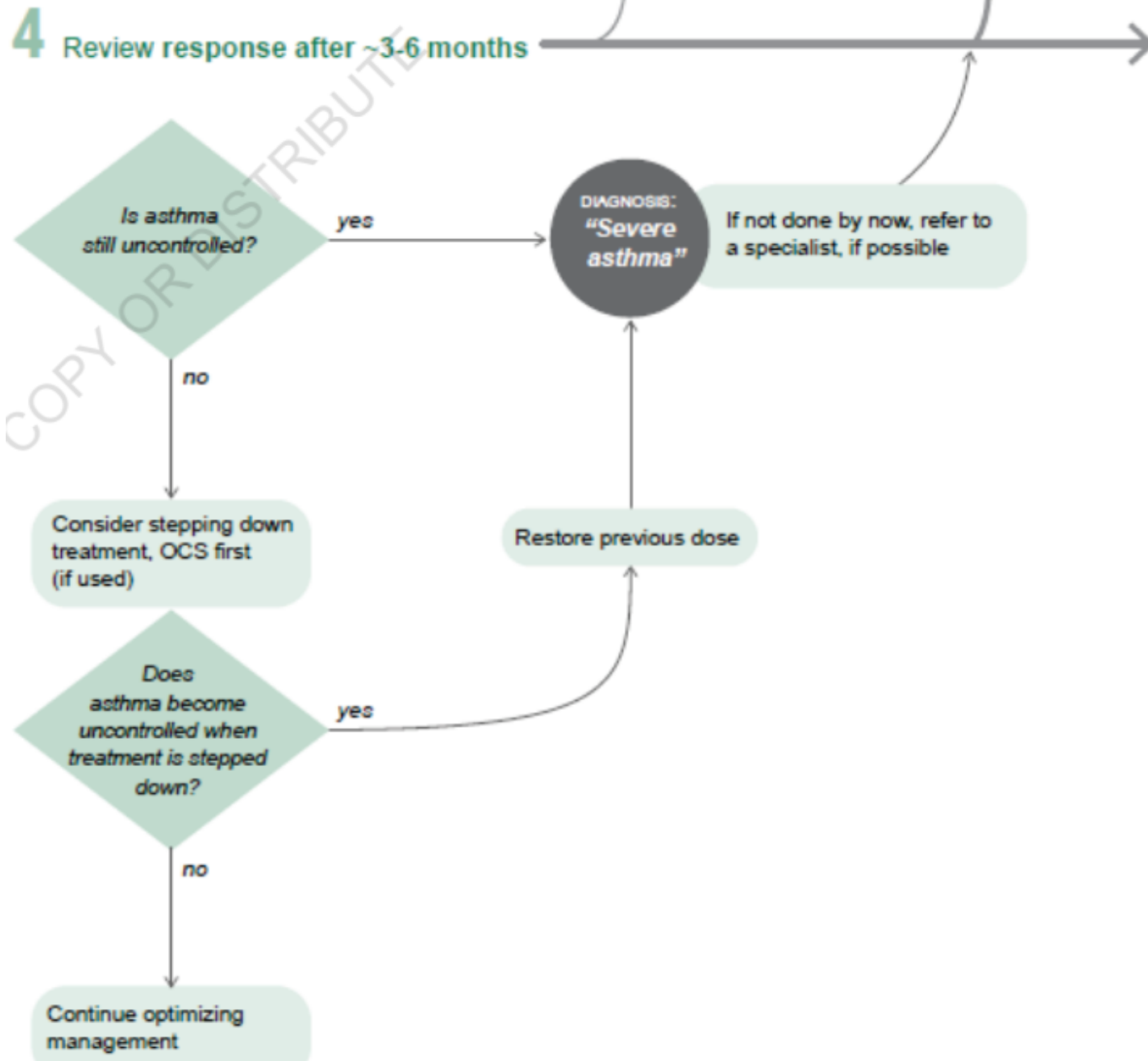
- Incorrect inhaler technique
- Suboptimal adherence
- Comorbidities including obesity, GERD, chronic rhinosinusitis, OSA
- Modifiable risk factors and triggers at home or work, including smoking, environmental exposures, allergen exposure (if sensitized); medications such as beta-blockers and NSAIDs
- Overuse of SABA relievers
- Medication side effects
- Anxiety, depression and social difficulties

**3** Optimize management, including:

- Asthma education
- Optimize treatment (e.g. check and correct inhaler technique and adherence; switch to ICS-formoterol maintenance and reliever therapy, if available)
- Consider non-pharmacological interventions (e.g. smoking cessation, exercise, weight loss, mucus clearance, influenza and COVID-19 vaccination)
- Treat comorbidities and modifiable risk factors
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, LAMA, LM/LTRA, if not used)
- Consider trial of high dose ICS-LABA, if not used



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023



## 5 Investigate further and provide patient support

- Investigate for comorbidities/differential diagnoses and treat/refer as appropriate
  - Consider: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, fungal precipitins; CXR and/or HRCT chest; DLCO; DEXA scan
  - Skin prick testing or specific IgE for relevant allergens, if not already done
  - Consider screening for adrenal insufficiency in patients taking maintenance OCS or high dose ICS
  - If blood eosinophils  $\geq 300/\mu\text{l}$ , look for and treat non-asthma causes, including parasites (e.g. Strongyloides serology, or stool examination)
  - If hypereosinophilia e.g.  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , consider causes such as EGPA
  - Other directed testing (e.g. ANCA, CT sinuses, BNP, echocardiogram) based on clinical suspicion
- Consider need for social/psychological support
- Involve multidisciplinary team care (if available)
- Invite patient to enroll in registry (if available) or clinical trial (if appropriate)

## 6 Assess the severe asthma phenotype

Could patient have Type 2 airway inflammation?

yes

### Type 2 inflammation

- Blood eosinophils  $\geq 150/\mu\text{l}$  and/or
- FeNO  $\geq 20$  ppb and/or
- Sputum eosinophils  $\geq 2\%$ , and/or
- Asthma is clinically allergen-driven  
(Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, at least 1-2 weeks after OCS or on lowest possible OCS dose)

no

Note: these are not the criteria for add-on biologic therapy (see 8)



MIỀN DỊCH LÂM SÀM  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên

## 7 Consider *other* treatments

**Type 2 airway inflammation**

- Consider adherence tests
- Consider increasing the ICS dose for 3-6 months
- Consider add-on non-biologic treatment for specific Type 2 clinical phenotypes, e.g. AERD, ABPA, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, atopic dermatitis

Is add-on Type 2 biologic therapy available/affordable?

yes →

no ↓

**If add-on Type 2-targeted biologic therapy is NOT available/affordable**

- Consider higher dose ICS, if not used
- Consider other add-on therapy (e.g. LAMA, LM/LTRA, low dose azithromycin)
- As last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Stop ineffective add-on therapies

**No evidence of Type 2 airway inflammation**

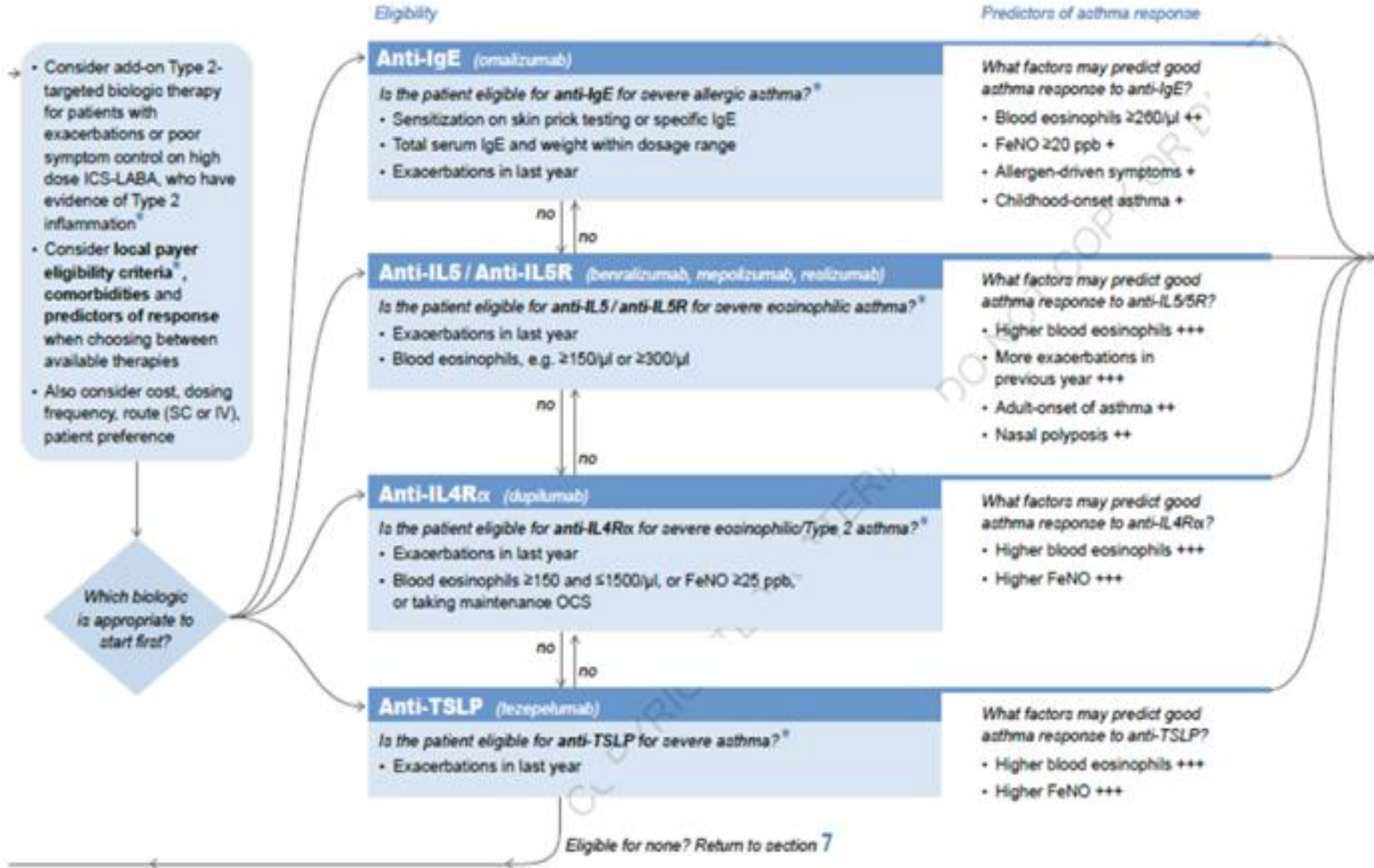
- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants)
- Consider investigations (if available and not done)
  - Sputum induction
  - High resolution chest CT
  - Bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
- Consider trial of add-on treatments (if available and not already tried)
  - LAMA
  - Low dose azithromycin
  - Anti-IL4R $\alpha$  \* if taking maintenance OCS
  - Anti-TSLP \* (but insufficient evidence in patients on maintenance OCS)
  - As last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Consider bronchial thermoplasty (+ registry)
- Stop ineffective add-on therapies

Go to section 10

Not currently eligible for T2-targeted biologic therapy

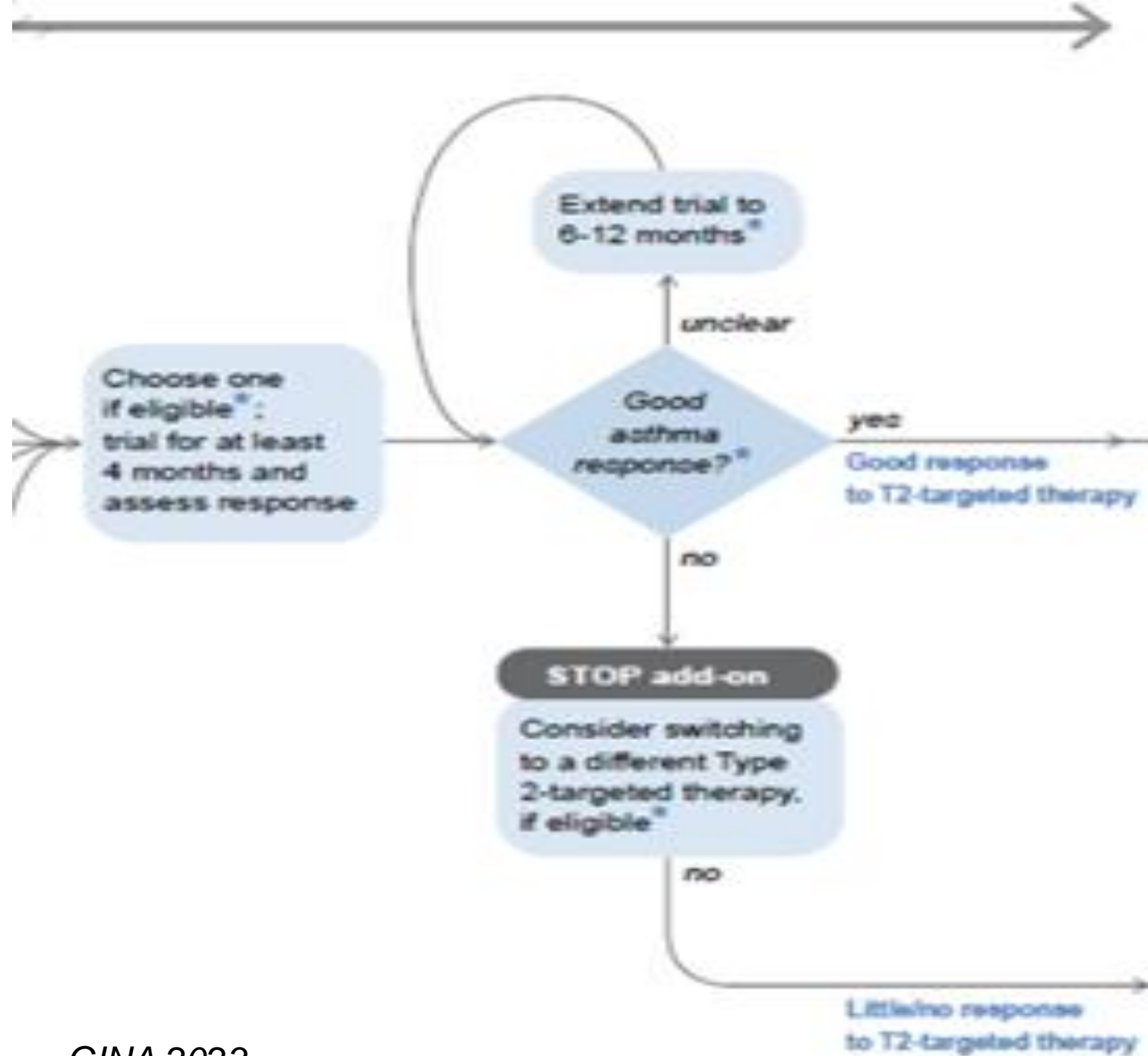
Go to section 10

## → 8 Consider add-on biologic Type 2-targeted treatments





MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023



GINA 2023



# KẾT LUẬN

MIỀN DỊCH LÂM SÀNG  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
Hội nghị thường niên 2023

Phần lớn bệnh nhân hen đạt được mục tiêu kiểm soát tốt, một số bệnh nhân không đạt được kiểm soát hen tốt ngay cả điều trị tối ưu

ICS vẫn là nền tảng trong điều trị hen tuy nhiên 1 số trường hợp kháng corticoid

Các chế phẩm sinh học là 1 cứu cánh giúp điều trị hen nặng đánh vào cơ chế sinh bệnh học của hen