



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

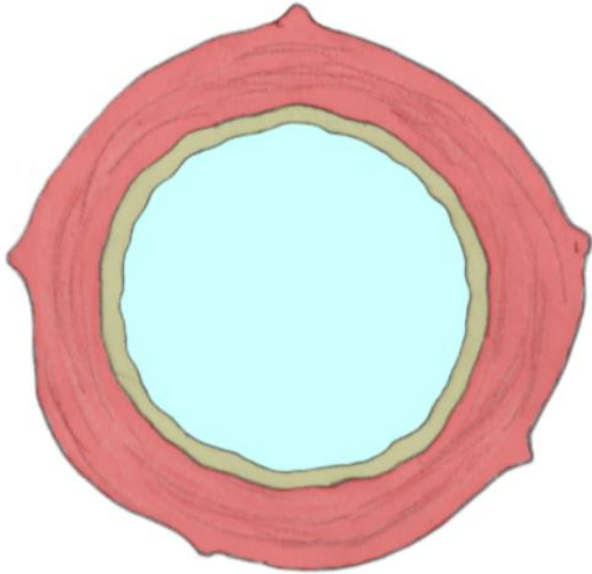
CÁ THỂ HÓA TRONG ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN Ở TRẺ EM

PGS. TS. NGUYỄN THỊ DIỆU THÚY
BỘ MÔN NHI- ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



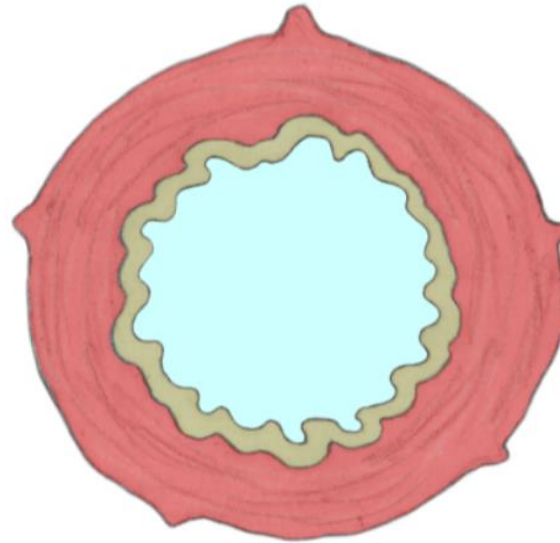
CƠ CHẾ BỆNH SINH HEN PHẾ QUẢN

NORMAL BREATHING



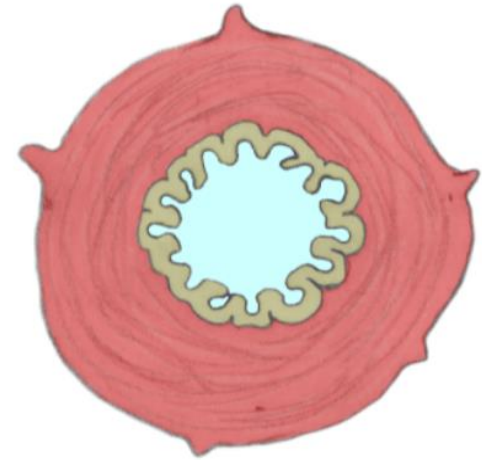
FULLY DILATED BRONCHIOLE

ASTHMA EPISODE



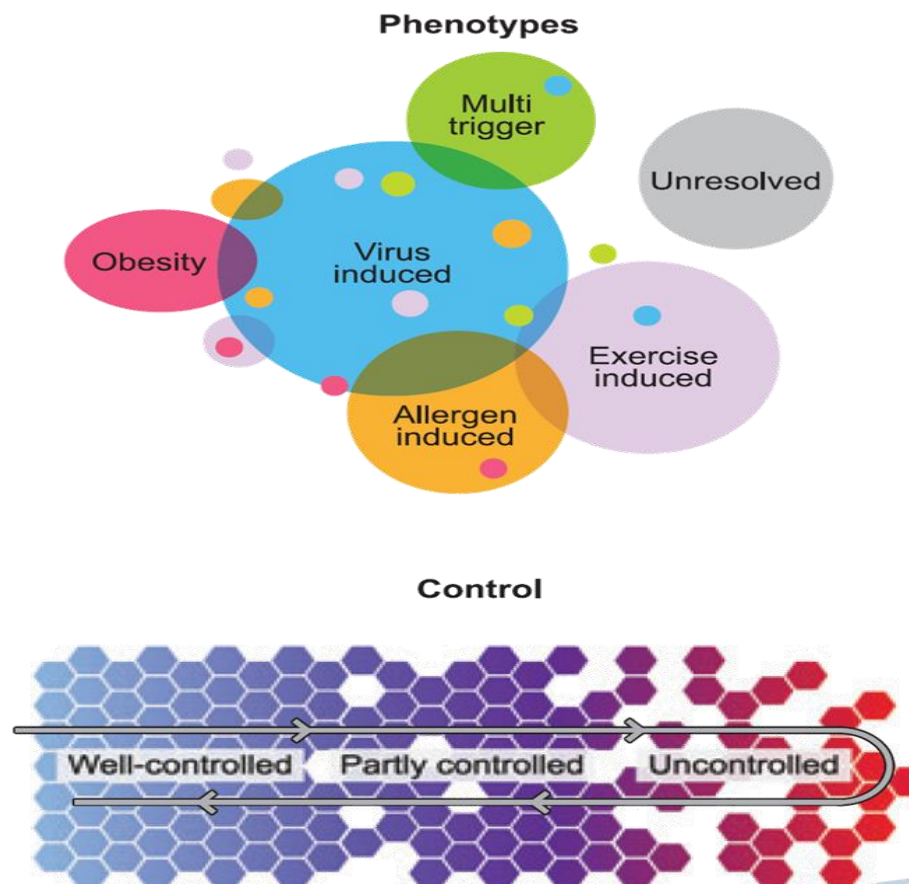
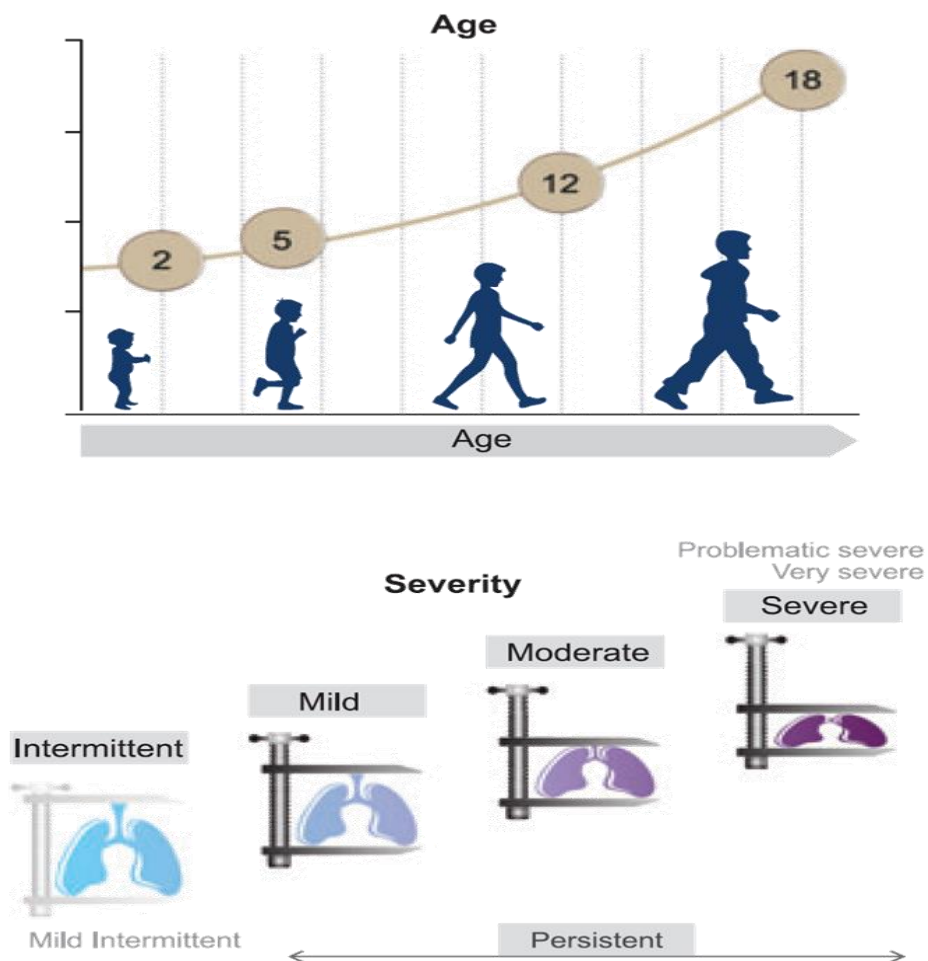
20% DIAMETER REDUCTION

ASTHMA EMERGENCY

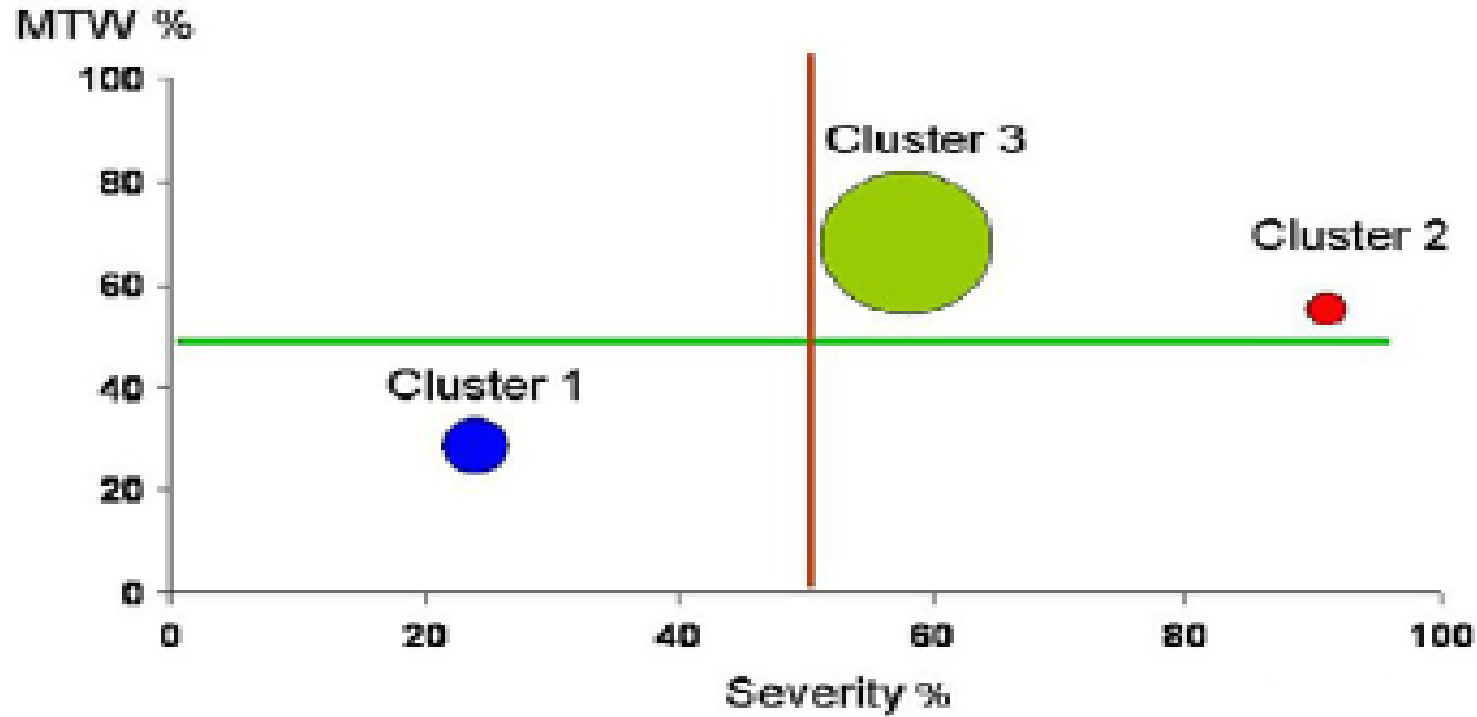


50% DIAMETER REDUCTION

TÍNH “ĐA DẠNG” CỦA HEN TRẺ EM



MÔ HÌNH KHÒ KHÈ



CLUSTER - NHÓM DẤU HIỆU

3 kiểu hình khò khè

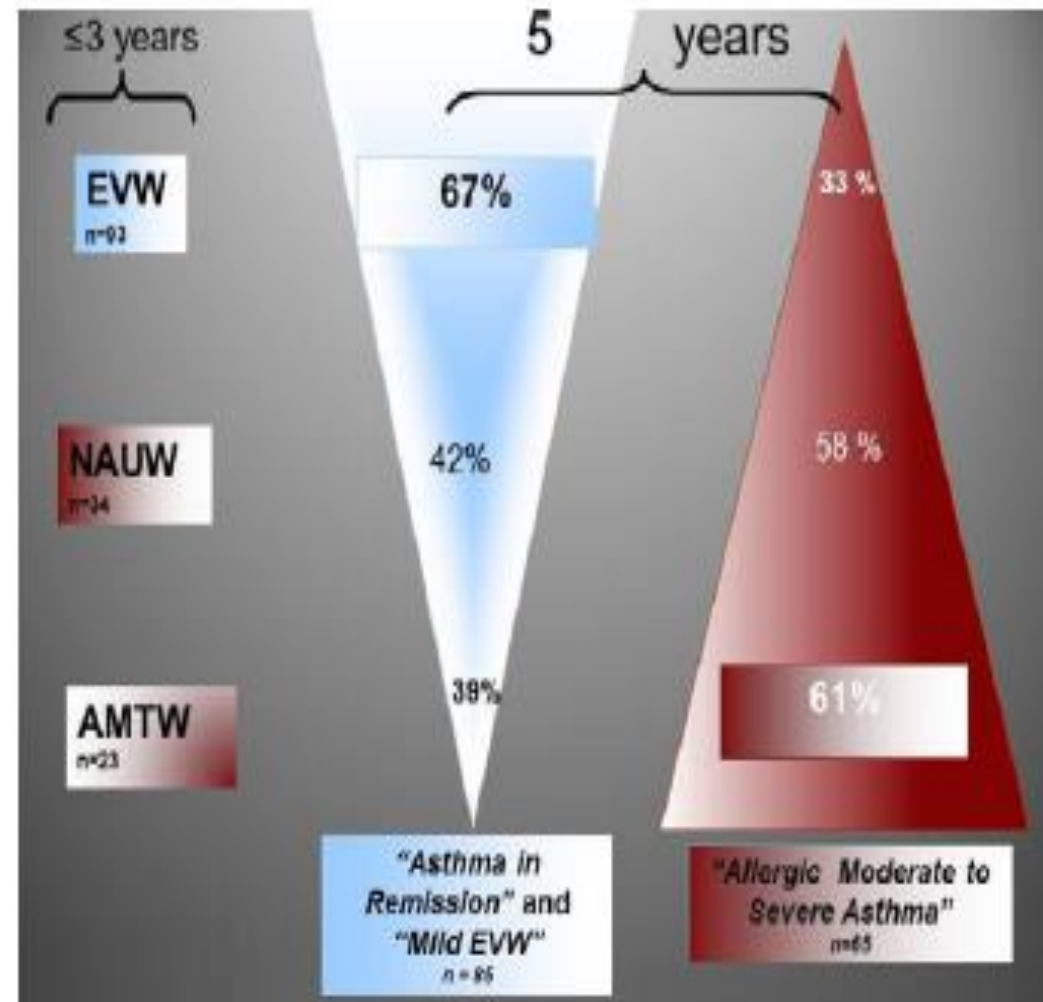
- Khò khè từng đợt nhẹ (mild EVW)
- Khò khè nhiều yếu tố khởi phát trên cơ địa dị ứng (atopic MTW)
- Khò khè khó kiểm soát không có cơ địa dị ứng: nonatopic uncontrolled wheeze (NAUW)

Lazic et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 111 (2013) 256e261



TIẾN TRIỂN KIỂU HÌNH KHÒ KHÈ

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





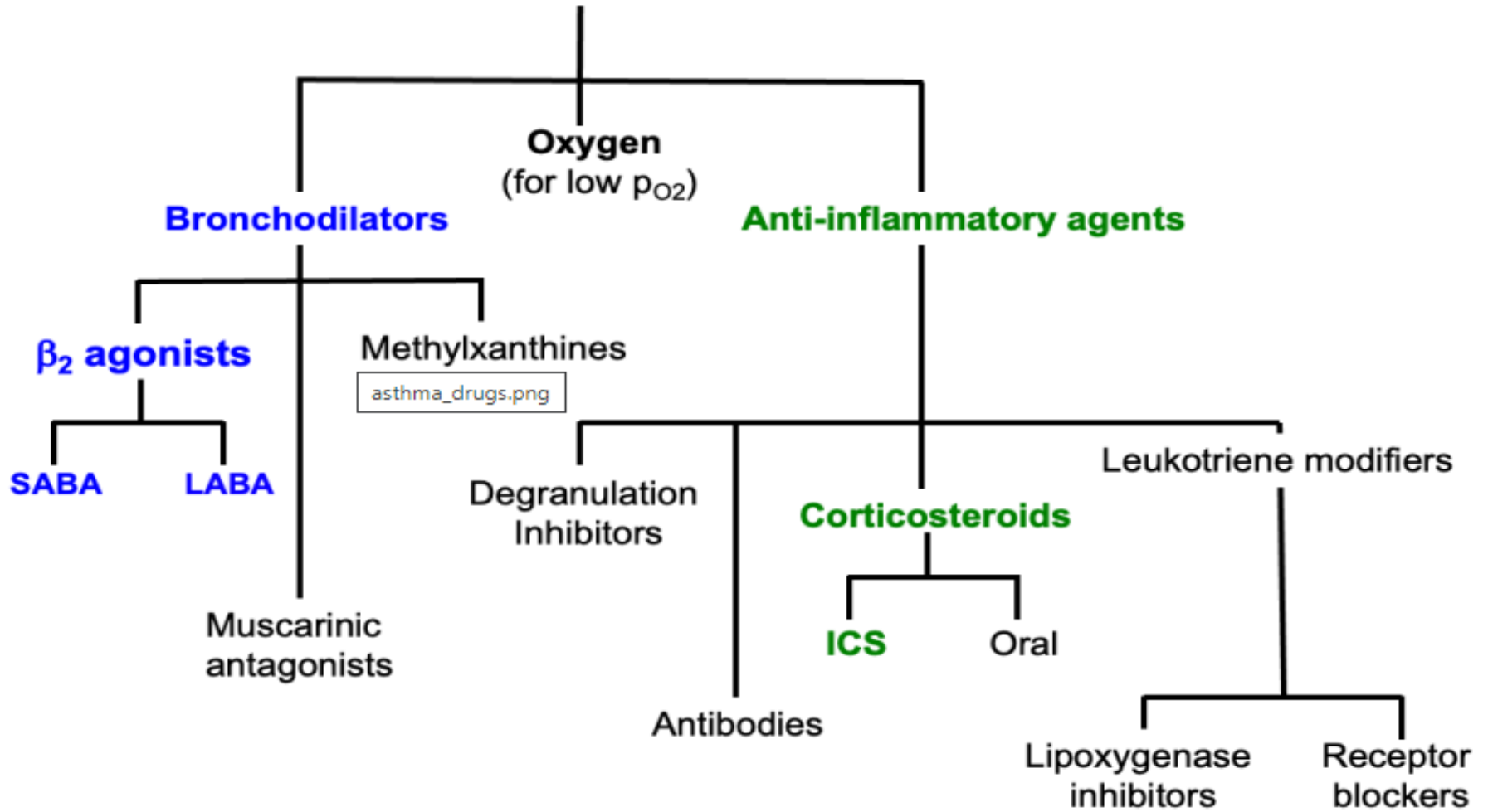
MIỀN DỊCH LÂM SÀNG
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Hội nghị thường niên 2023

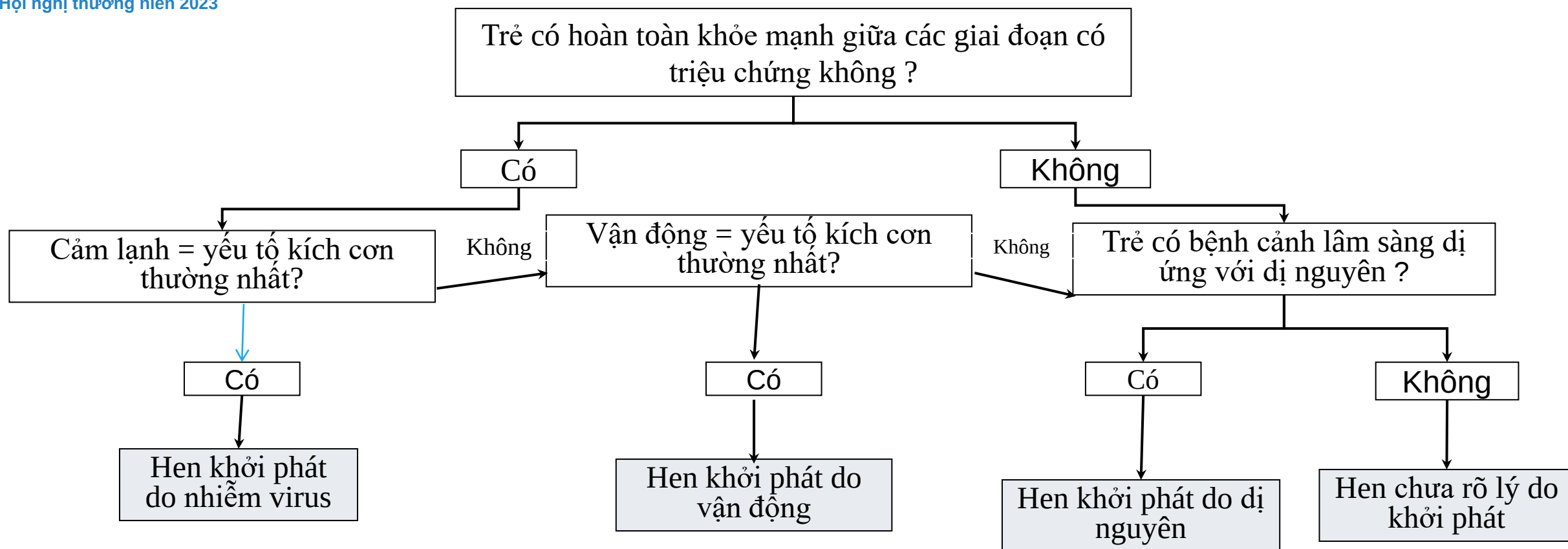
TÍNH CÁ THỂ HÓA



Drugs Used In Asthma



XÁC ĐỊNH CÁC KIỂU HÌNH HEN TRẺ EM



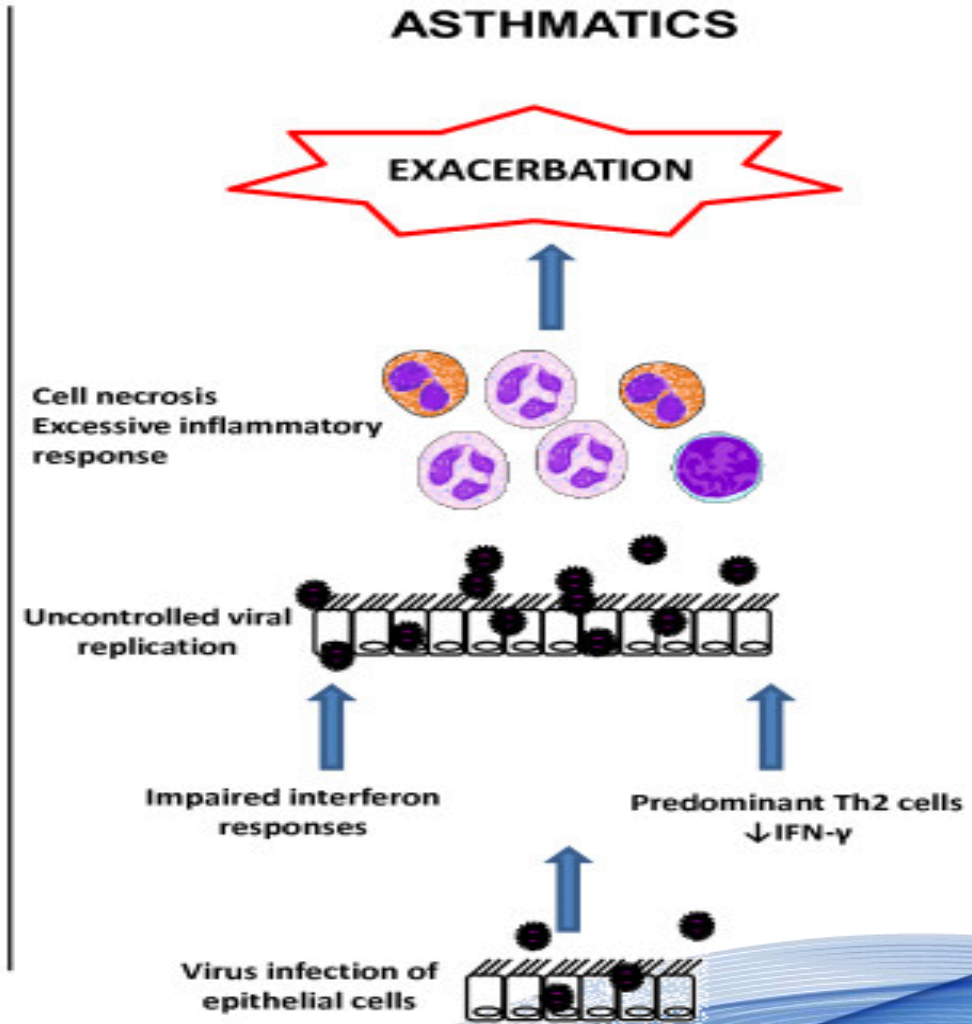
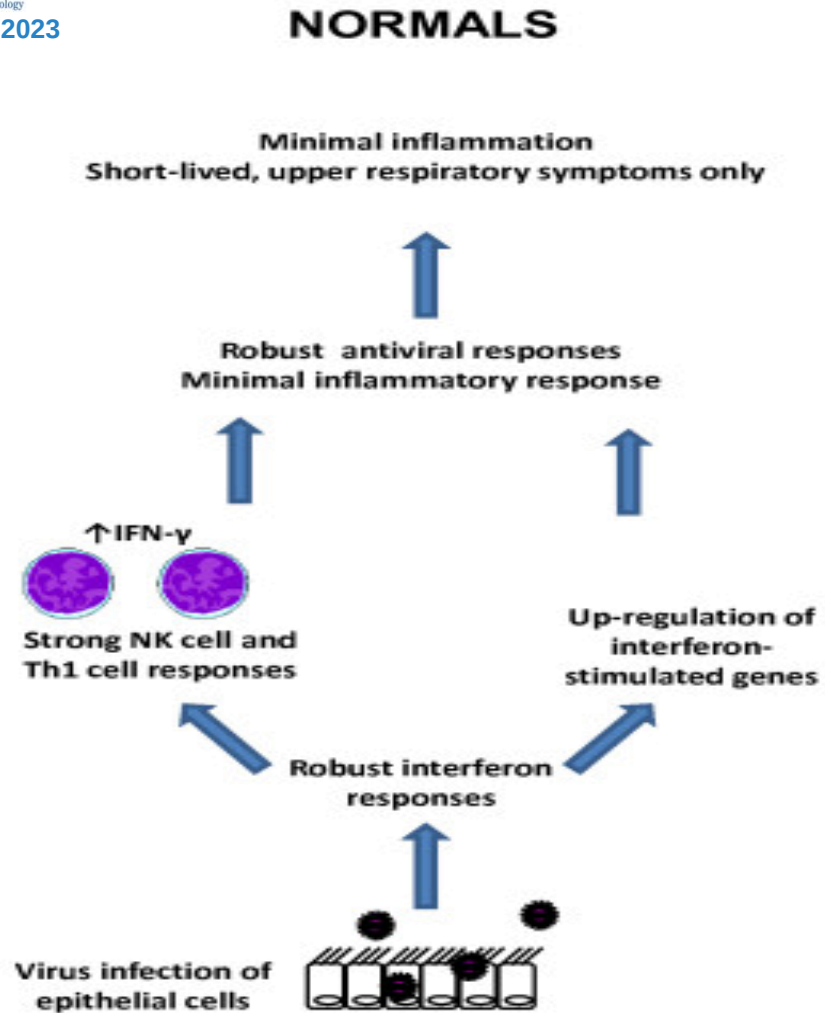


KHÒ KHÈ/ HEN KHỞI PHÁT DO VIRUS



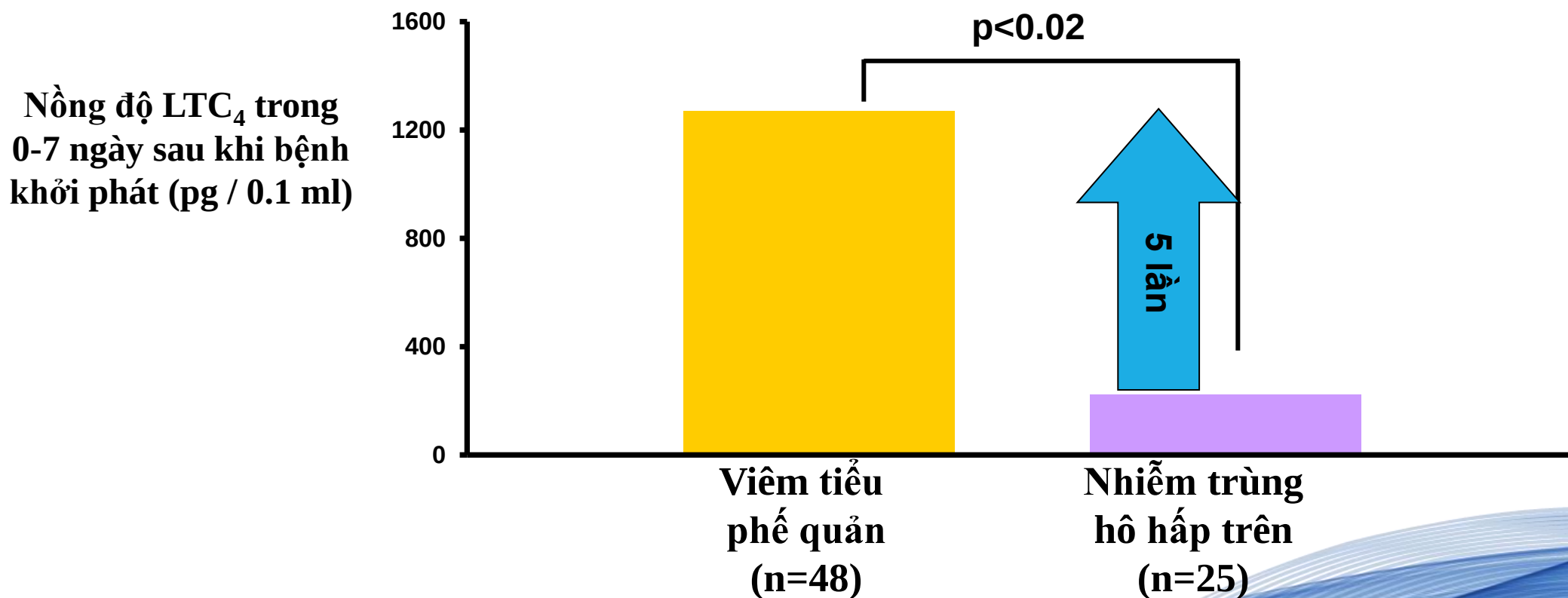
CƠ CHẾ HEN KHỞI PHÁT DO VIRUS

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



NỒNG ĐỘ *Leukotriene* TĂNG CAO Ở TRẺ KHỎ KHÈ DO VIRUS

Nghiên cứu trên 73 trẻ cho thấy nồng độ leukotriene C₄ (LTC₄) cao gấp 5 lần ở trẻ viêm tiểu phế quản do RSV so với trẻ bị nhiễm trùng hô hấp trên không có khò khè



Increased production of IFN- γ and **cysteinyl leukotrienes** in **virus-induced wheezing**

Nghiên cứu 82 trẻ nhỏ trong giai đoạn cấp nhiễm virus gây khởi phát khò khè
47 trẻ nhiễm virus không gây khò khè
18 trẻ khỏe mạnh

Trẻ nhiễm virus có triệu chứng khò khè có nồng độ LTs cao hơn hẳn nhóm trẻ nhiễm virus không có triệu chứng khò khè ($P = 0.003$).

(van Schaik - J Allergy Clin Immunol 1999;103:630-6)



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

Hội nghị thường niên 2023

Lựa chọn thuốc điều trị theo khuyến nghị HỘI HÔ HẤP CHÂU ÂU ERS 2008 – cập nhật năm 2014

Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008



Paul L.P. Brand^{1,2}, Daan Caudri³, Ernst Eber⁴, Erol A. Gaillard⁵, Luis Garcia-Marcos⁶, Gunilla Hedlin⁷, John Henderson⁸, Claudia E. Kuehni⁹, Peter J.F.M. Merkus¹⁰, Soren Pedersen¹¹, Arunas Valiulis¹², Göran Wennergren¹³ and Andrew Bush¹⁴

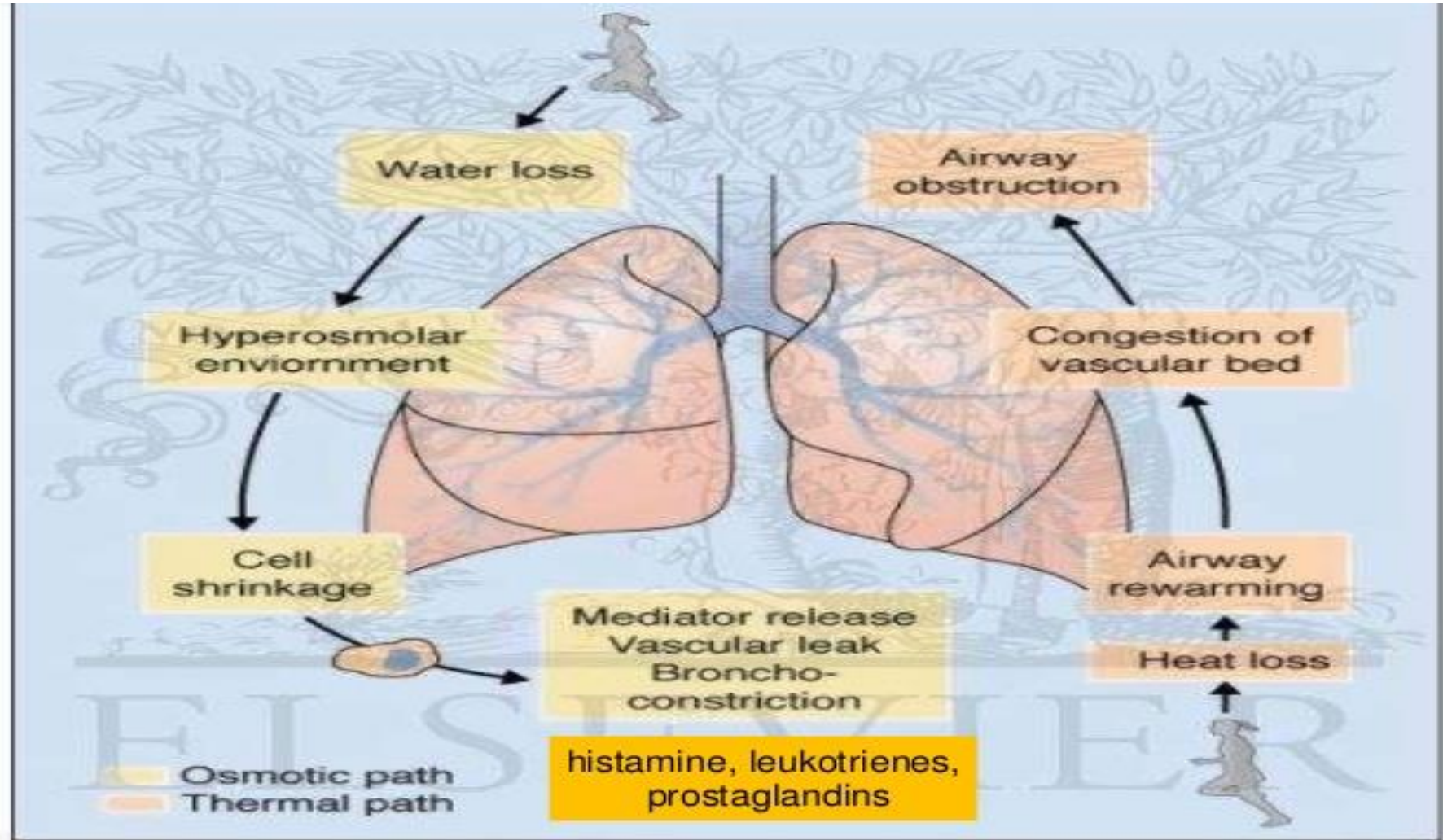
Kiểu hình	Kiểu triệu chứng	Lựa chọn đầu tay
Khò khè gián đoạn do Virus	Khò khè từng đợt riêng biệt, thường đi kèm với bằng chứng lâm sàng cảm lạnh nhiễm virus Giữa các đợt khò khè trẻ không có triệu chứng	MONTELUKAST (Ngưng điều trị khi trẻ hết triệu chứng trong 3 tháng)



HEN DO GẮNG SỨC



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



©ELSEVIER, INC. – ELSEVIERIMAGES.COM

Sử dụng Montelukast hàng ngày **có ý nghĩa thực tế hơn** là các loại thuốc hít trong phòng ngừa EIB **ở trẻ em** do trẻ thường có những giai đoạn gắng sức không đoán trước được khi chơi đùa.

Bufford JD, Lemanske RF. Exercise-Induced Asthma. In: Clinical Asthma 1st ed.2008



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



HEN VÀ BÉO PHÌ

HEN & BÉO PHÌ

Mô mỡ sản xuất nhiều chất trung gian tiền viêm, trong đó có CysLTs.

Mức độ sản xuất LTE₄ ở người hen có liên quan với BMI (Shore SA – 2008).

Đáp ứng với ICS giảm khi BMI tăng, trong khi đáp ứng với Montelukast ổn định (Peters-Golden– 2006).

Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics

Obese patients had significant higher values of LTE_4 /creatinine in urine compared with pre-obese and normal range ones. In a linear regression model, the only significant associations were those between BMI and LTE_4 /creatinine in urine. Using the same model, log leptin and log adiponectin presented positive and negative associations, respectively with LTE_4 /creatinine in urine. No other significant associations were observed in both patients and healthy subjects.

Paschalina Giouleka et al Vol 41, Issue 1, pp 30-38 - 2011



KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ CHO TRẺ 0 – 2 TUỔI

β_2 (+) gián đoạn	Chọn lựa đầu tiên mặc dù có các chứng cứ mâu thuẫn
LTRA	Điều trị kiểm soát hàng ngày cho khò khè do virus (điều trị ngắn hay dài hạn)
Corticoids hít hay phun khí dung	Điều trị kiểm soát hàng ngày cho hen dai dẳng. Điều trị đầu tay khi có bằng chứng cơ địa dị ứng / dị ứng thực sự
Corticoid uống	Đợt tắc nghẽn tái phát thường xuyên và cấp tính

Bacharier LB, et al. *Allergy*. 2008;63(1):5–34.

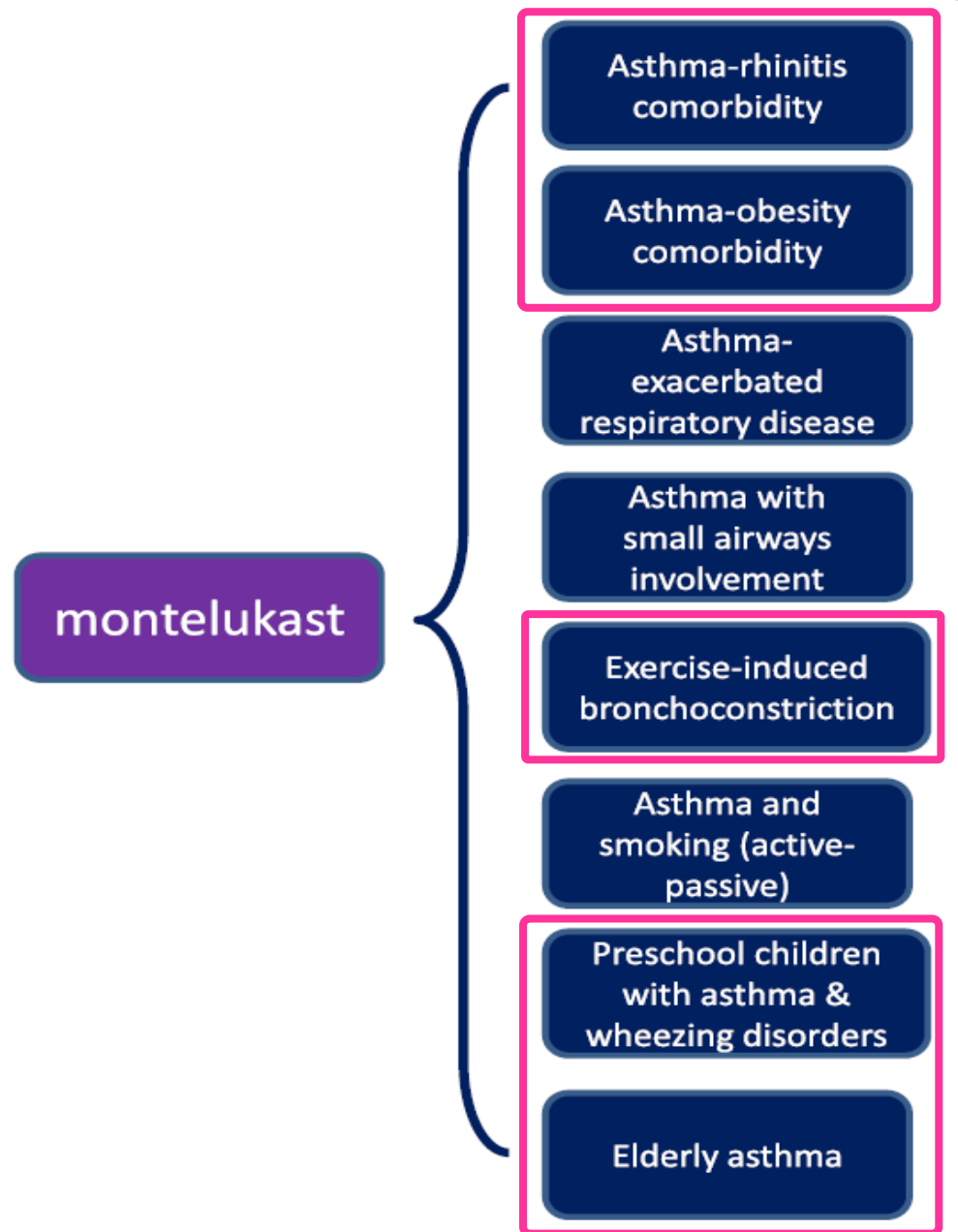


Fig. 1 Possible relationships between Montelukast and asthma phenotypes/endotypes on the basis of controlled clinical trials and real-life studies

Các kiểu hình hen phù hợp với Montelukast

Marcello and Carlo *Asthma Research and Practice* (2016) 2:11
DOI 10.1186/s40733-016-0026-6

Asthma Research and Practice

REVIEW

Open Access



Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast

Cottini Marcello^{1*} and Lombardi Carlo²

Adapted from:

Marcello and Carlo - **Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast** - *Asthma Research and Practice* (2016) 2:11

Hen dạng ho (CVA: cough variant asthma)

CVA: hen có ho là biểu hiện nổi bật hay độc nhất, với co thắt PQ tối thiểu.

ĐT khuyến cáo: GPQ, ICS. hoặc Montelukast

Giảm có ý nghĩa triệu chứng ho và ức chế viêm đường dẫn khí
(Takemura M, Niimi A, Matsumoto H – 2012).

RESEARCH

Open Access



Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma

Fang Yi[†], Chen Zhan[†], Baojuan Liu, Hu Li, Jianmeng Zhou, Jiaman Tang, Wen Peng, Wei Luo, Qiaoli Chen and Kefang Lai^{*}



MIỀN DỊCH LÂM SÀNG

HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Hội nghị thường niên 2023

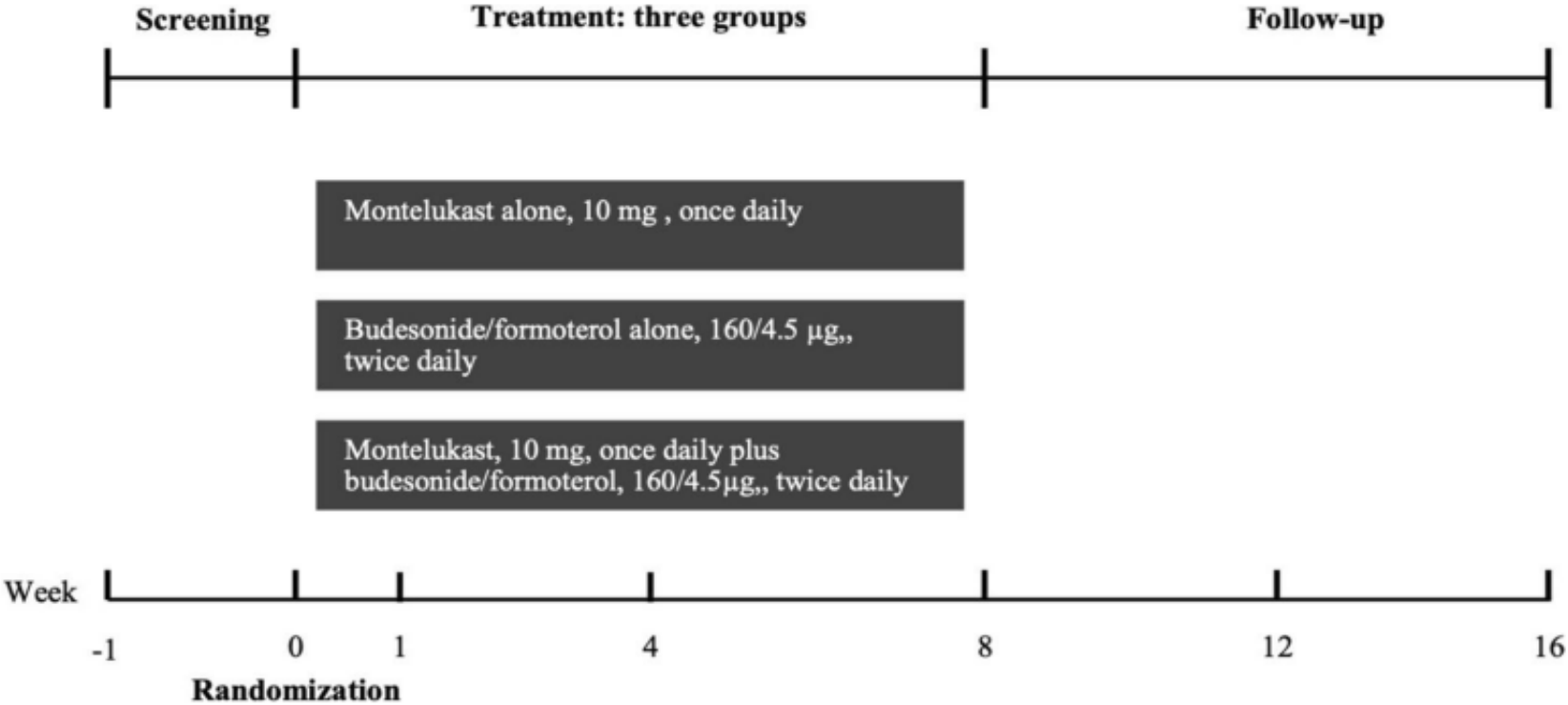


Fig. 1 Summary of study design and visits

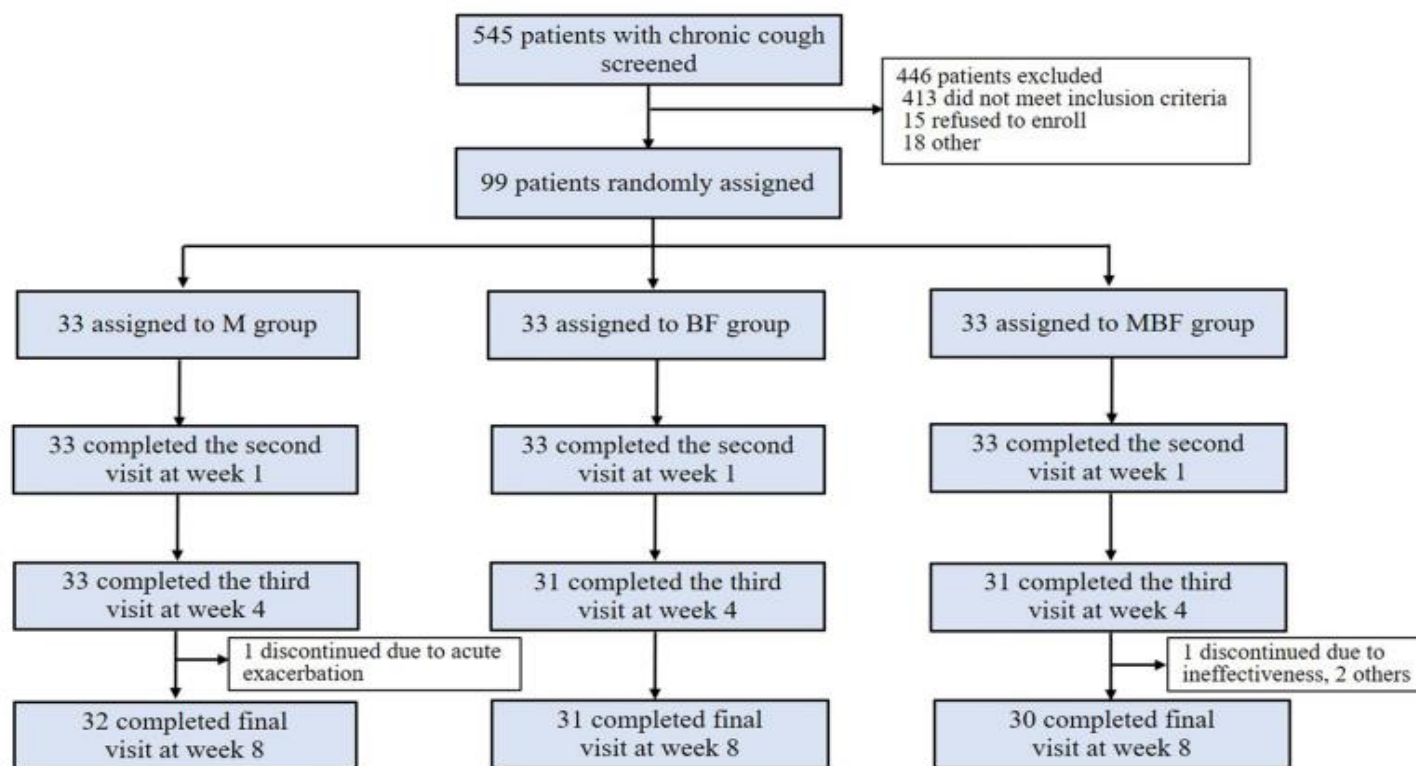


Fig. 2 Trial profile. Full analysis set included all randomly assigned patients who had taken at least one dose of study medication and provided at least one baseline and one post-baseline primary endpoint observation during the treatment period. M: montelukast alone; BF: budesonide/formoterol alone; MBF: montelukast plus budesonide/formoterol

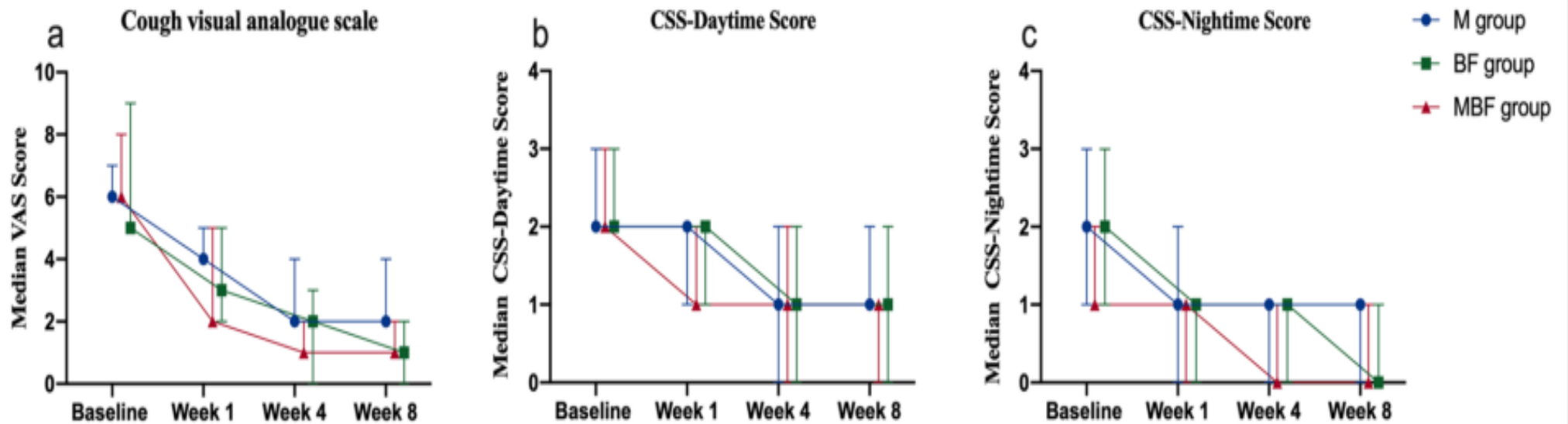
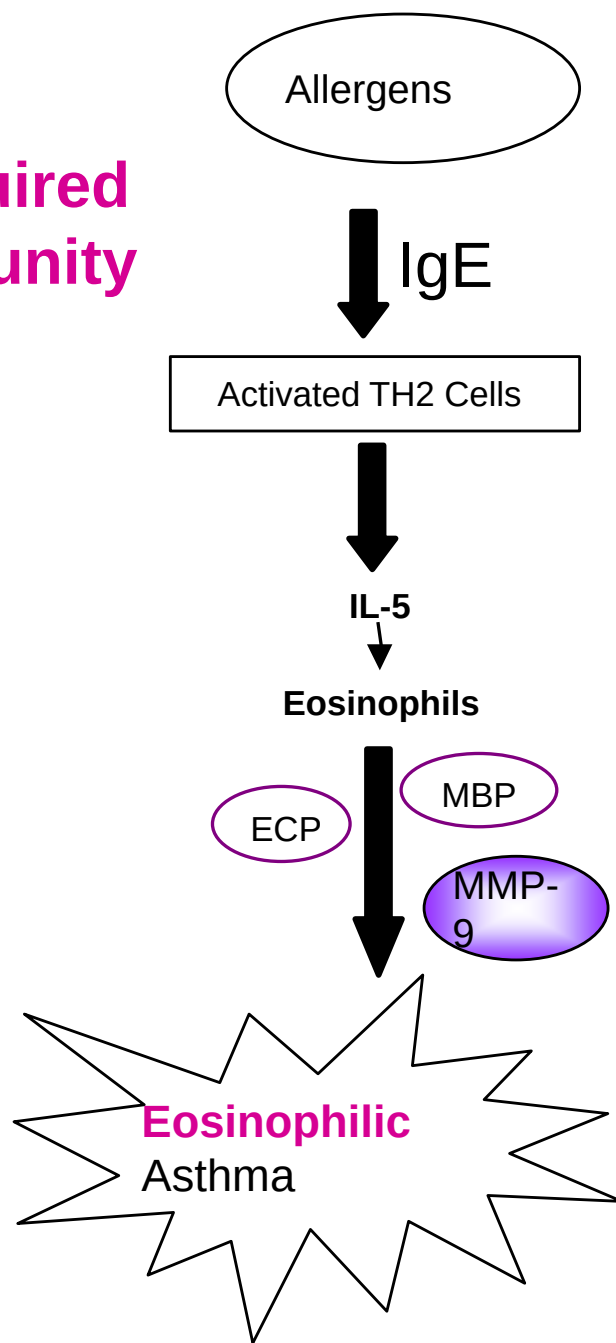
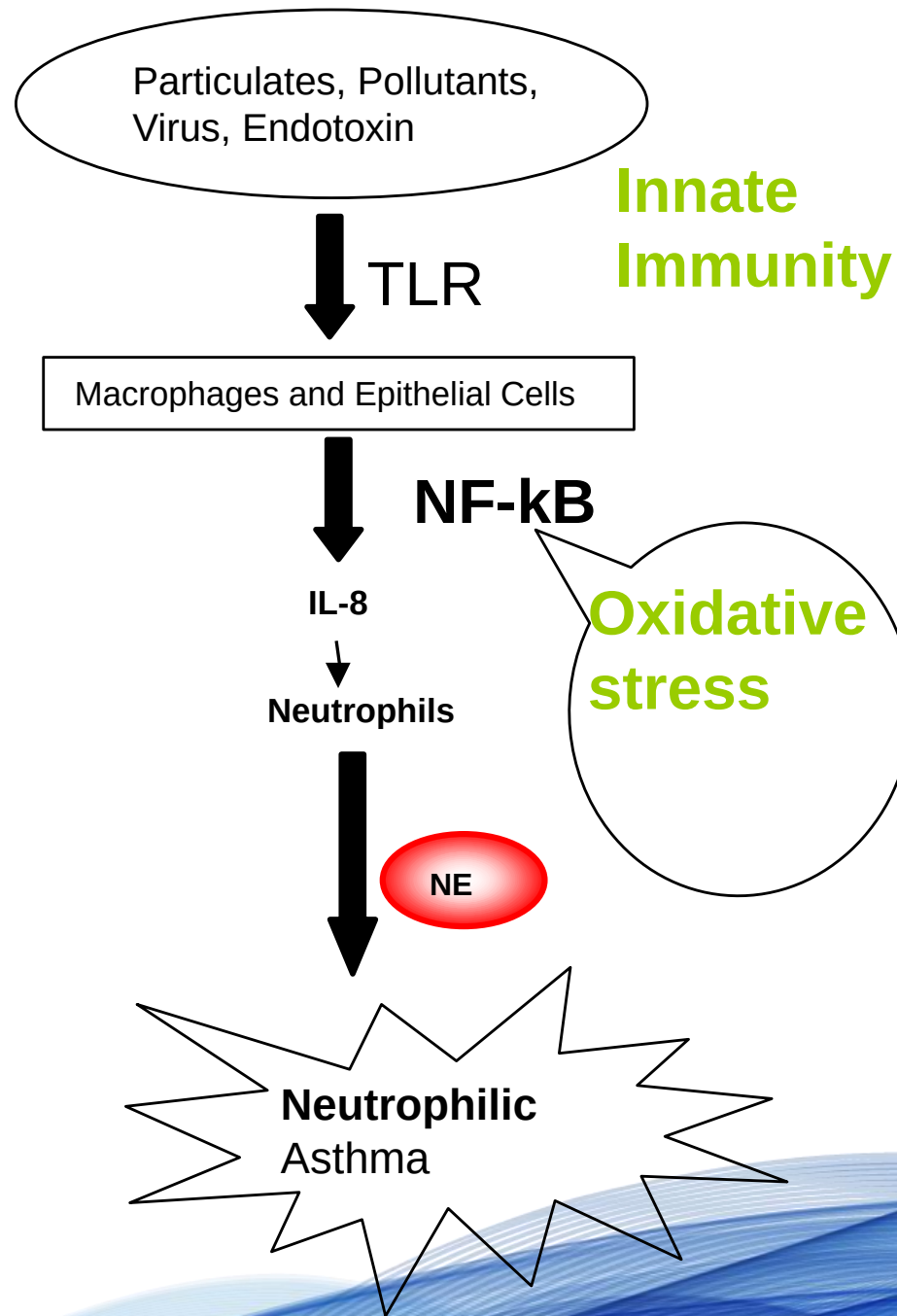


Fig. 3 Median changes from baseline to week 1, week 4, and week 8 in VAS score (a), daytime CSS (b) and night-time CSS (c) of the patients in three groups. M: montelukast alone; BF: budesonide/formoterol alone; MBF: montelukast plus budesonide/formoterol; VAS: visual analog scale; CSS: cough symptoms score. Error bars indicate IQR

Acquired Immunity



Innate Immunity



**Acquired
Immunity**

Allergens



Activated TH2 Cells



**Eosinophilic
Asthma**

Particulates, Pollutants, Virus,
Endotoxin, Bacteria



Macrophages and Epithelial Cells



**Neutrophilic
Asthma**

**Innate
Immunity**

Inflammatory cell activation
Remodelling: ASM, mast cells



hyperresponsiveness

HEN KHÓ KIỂM SOÁT

Cai nhận thấy BC ái toan trong đờm vẫn tăng cao mặc dù bệnh nhân dùng ICS liều cao

Wenzel cũng chỉ ra tăng BC ái toan trong máu dù bệnh nhân dùng ICS liều cao

Hen tăng bạch cầu trung tính thường nặng, dai dẳng, không đáp ứng với điều trị bằng corticosteroids

Những thể hen trên là hen kháng corticosteroids hay hen khó kiểm soát

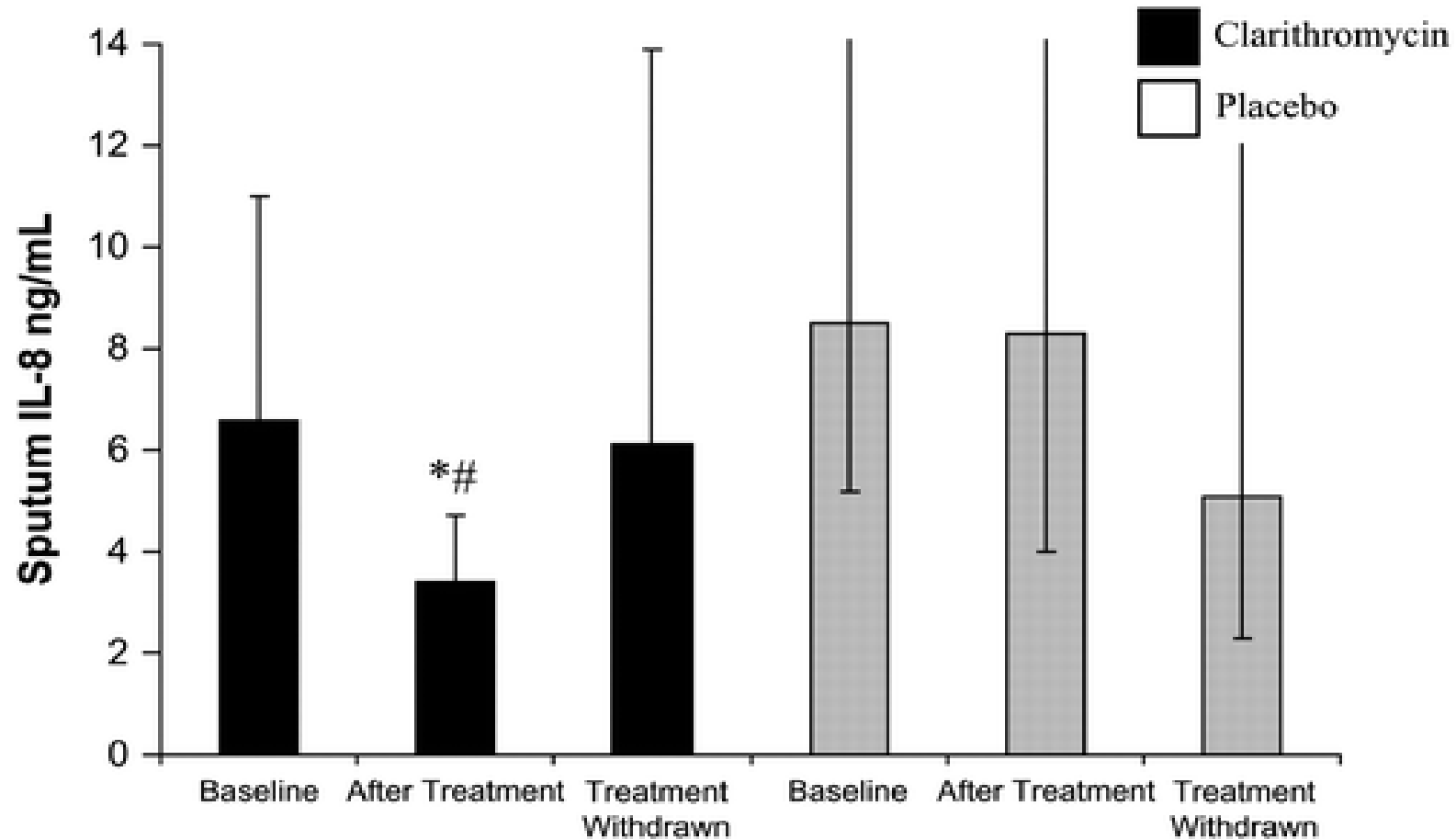
ĐIỀU TRỊ

KHÁNG SINH

Simpson tiến hành nghiên cứu trên 45 người lớn hen nặng và dai dẳng bằng thử nghiệm ngẫu nhiên 2 nhóm: một nhóm được dùng clarithromycin (500mg /2 lần/ngày) và một nhóm dùng giả dược trong 8 tuần

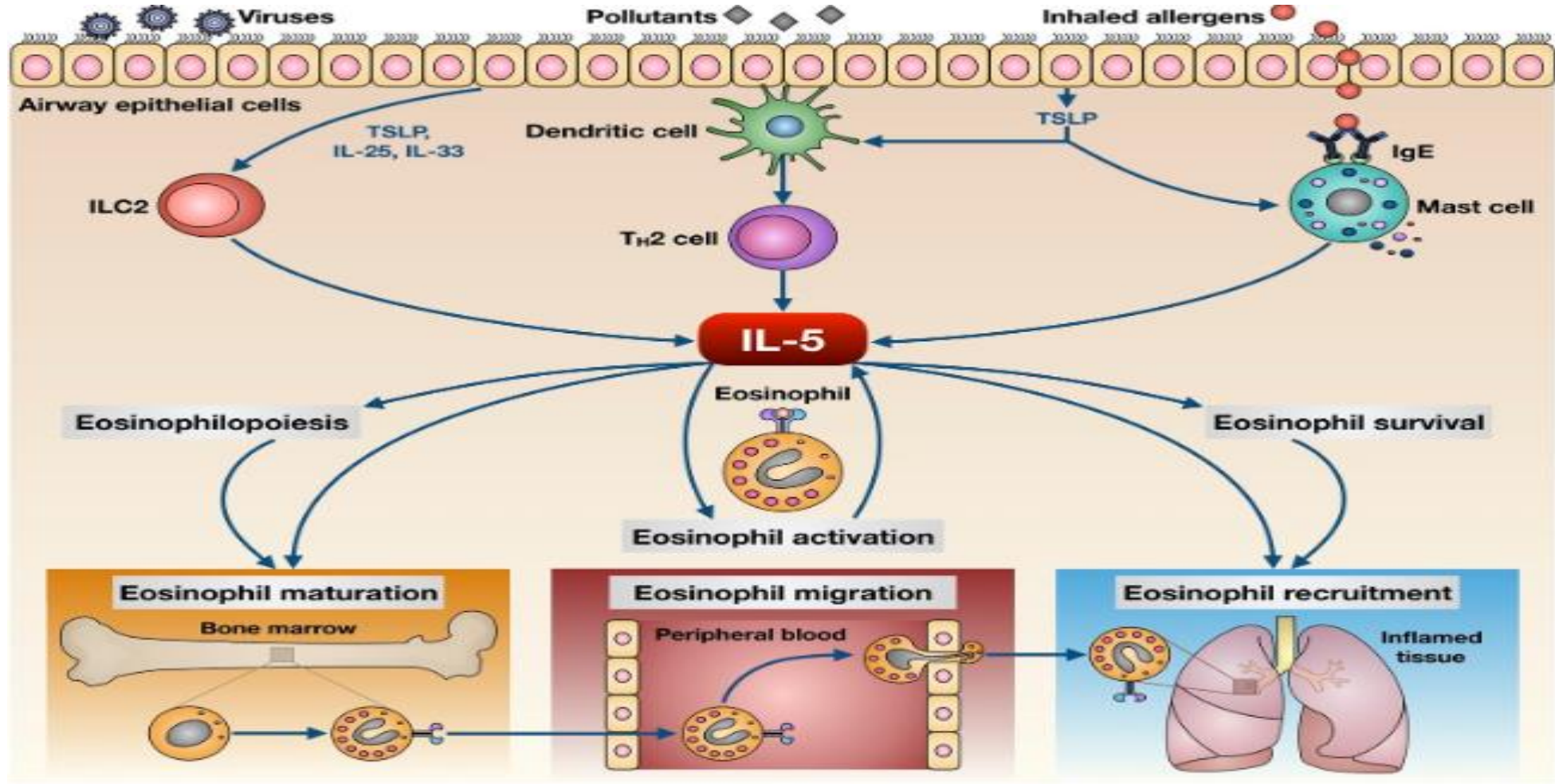
Clarithromycin làm giảm IL-8 và BC đa nhân trung tính đường thở

Cải thiện chất lượng cuộc sống



Sputum IL-8 concentrations before treatment, after 8 weeks' treatment with clarithromycin and placebo, and after treatment withdrawal in participants with noneosinophilic asthma. * $P = 0.0046$ versus before treatment; # $P = 0.0096$ after treatment was withdrawn.

VAI TRÒ CÁC INTERLEUKIN



	Benralizumab (Fasenra)	Mepolizumab (Nucala)	Reslizumab (Cinqair)
FDA approval date	Nov. 14, 2017	Nov. 4, 2015	March 23, 2016
Mechanism of action	IL-5 receptor blocker	IL-5 antagonist	IL-5 antagonist
Ages approved for	≥ 12 years	≥ 12 years	≥ 18 years
Route of administration	Subcutaneous	Subcutaneous	Intravenous
Dose/frequency	30 mg every 4 weeks for 3 doses, then every 8 weeks	100 mg every 4 weeks	3 mg/kg every 4 weeks
Eosinophilic phenotype criteria	≥ 150 eosinophils/ μ L at time of visit/within the previous 6-12 weeks of visit or ≥ 300 eosinophils/ μ L at any point in the past 12 months	≥ 150 eosinophils/ μ L at time of visit/within the previous 6-12 weeks of visit or ≥ 300 eosinophils/ μ L at any point in the past 12 months	≥ 400 eosinophils/ μ L within 4 weeks of initiating therapy



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

Hội nghị thường niên 2023

Erasmus MC
Erasmus

TABLE II. Endotype-driven treatment in type 2 immune response-driven asthma

Predictive biomarker	Drug	Target	Effects
Blood eosinophils Periostin FENO	Omalizumab	IgE	Reduces exacerbations Improves symptoms and quality of life
Blood/sputum eosinophils FENO	Mepolizumab	IL-5	Reduces eosinophil counts, exacerbations, and OCS Improves FEV ₁
Blood eosinophils	Reslizumab	IL-5	Reduces eosinophil counts, exacerbations Improves FEV ₁
Blood eosinophils	Benralizumab	IL-5R α	Reduces eosinophil and basophil counts, exacerbations Improves FEV ₁
Blood eosinophils	Dupilumab	IL-4R α	Reduces exacerbations Improves FEV ₁ Improves symptoms and quality of life
Periostin DPP-4	Tralokinumab	IL-13	Reduces eosinophil counts and exacerbations Improves FEV ₁
Periostin	Lebrikizumab	IL-13	Reduces exacerbations Improves FEV ₁

Muraro et al. JACI 2016.

KẾT LUẬN

Hen là bệnh không đồng nhất

Bệnh có yếu tố khởi phát khác nhau và tiến triển khác nhau

Cần cá thể hóa điều trị từng cá thể

Lưu ý tính an toàn khi sử dụng thuốc lâu dài ở trẻ em