

HEN KHÓ ĐIỀU TRỊ Ở TRẺ EM:

Chiến lược điều trị bằng thuốc

TS BS TRẦN ANH TUẤN
TK. HÔ HẤP – BV NHI ĐỒNG 1

NỘI DUNG

I. MỞ ĐẦU

II. TIẾP CẬN HEN KHÓ ĐT Ở TRẺ EM

III. XỬ TRÍ HEN KHÓ ĐIỀU TRỊ Ở TRẺ EM

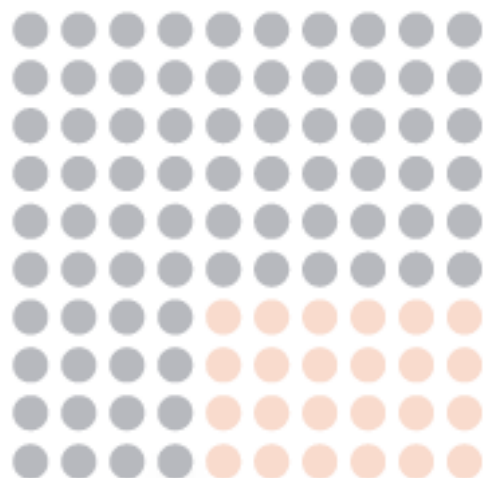
IV. KẾT LUẬN

I. MỞ ĐẦU

Hen nặng có thường gặp?



Box 1. What proportion of adults have difficult-to-treat or severe asthma?



24%

● GINA Step 4-5
treatment



17%

● difficult-to-treat asthma
= GINA Step 4-5 treatment
+ poor symptom control



3.7%

● severe asthma
= GINA Step 4-5 treatment
+ poor symptom control
+ good adherence and
inhaler technique

These data are from a Dutch population survey of people ≥ 18 years with asthma²

Hekking et al, JACI 2015

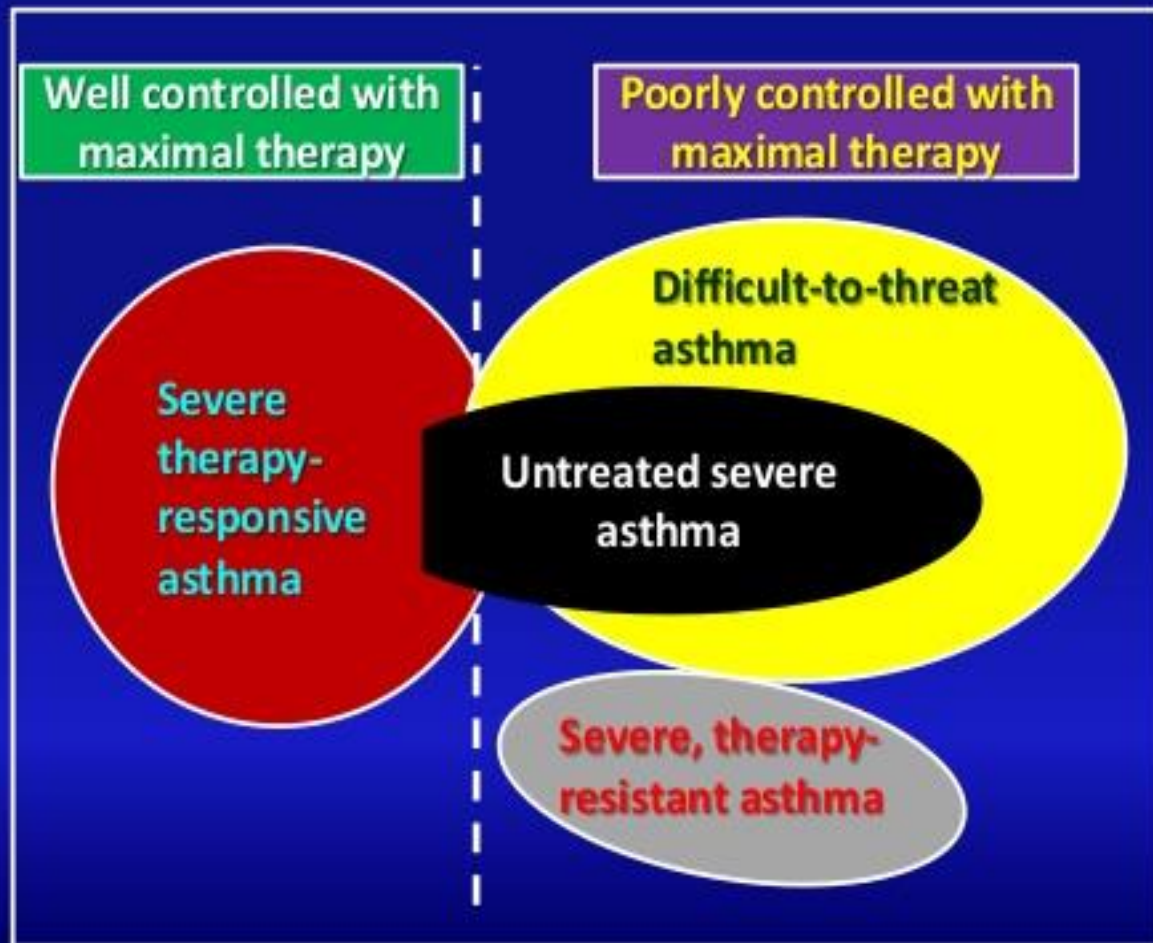
Hen nặng: vấn đề quan trọng

❖ Tần suất:

- 1 - 3% trong dân số chung
- Trẻ em và vị thành niên: < 1% đến 12%
 - Busse WW (2000): 5-10% trẻ hen không kiểm soát được với ĐT thông thường.
 - Lang (2008): 5% tổng số trẻ hen
0,5% dân số trẻ em

❖ Chiếm 60% chi phí chăm sóc y tế do hen
(Godard P-2002, Smith DH – 1997)

Severe Asthma Phenotypes in Childhood



Có thể áp dụng cho hầu hết các trường hợp: trẻ em & người lớn, các nước có mức thu nhập khác nhau.

The WHO definition of severe asthma **2009**



GINA 2019

Hen khó kiểm soát: có 1 hay cả 2 TC sau:

- **Kém kiểm soát triệu chứng** (có các TC thường xuyên hay thường xuyên sử dụng thuốc cắt cơn, giới hạn hoạt động do hen, thức giấc về đêm do hen)
- **Thường xuyên có cơn kịch phát** (≥ 2 /năm) cần phải sử dụng corticosteroids uống, hay cơn nặng (≥ 1 /năm) cần nhập viện.



- **Hen khó điều trị:** hen không kiểm soát dù đã điều trị Bước 4 hay 5 theo HDĐT của GINA (ICS liều TB hay cao kèm thuốc kiểm soát hen thứ hai, OSC duy trì), hay cần điều trị như thế để duy trì kiểm soát tốt YC và giảm nguy cơ cơn hen kịch phát.
- *Không có nghĩa là “bệnh nhân khó trị”:*
 - Trong nhiều cas hen khó trị là do các yếu tố thay đổi được như: kỹ thuật hít, kém tuân trị, hít khói thuốc lá, bệnh đồng mắc, hay do chẩn đoán không đúng.



- **Hen nặng:** là phân nhóm của hen khó điều trị
 - Hen không kiểm soát dù đã tuân thủ điều trị với điều trị tối ưu tối đa & điều trị các yếu tố góp phần, hay xấu đi khi giảm bậc điều trị cao.
 - Thuật ngữ hồi cứu
 - Đôi khi được gọi là hen kháng trị nặng (“severe refractory asthma”) do tương đối kháng trị với ICS liều cao.
 - Với các phương pháp điều trị sinh học, từ “kháng trị” không còn phù hợp nữa.

II. TIẾP CẬN HEN KHÓ ĐT Ở TRẺ EM

Các bước tiếp cận hen nặng

2019

2014

**Xác định bệnh
nhân có bị hen
hay không**

Chẩn đoán
hen không
chính xác

XN giúp chẩn
đoán phân biệt:
- Thường quy
- Chuyên sâu

**Xác định tại
sao hen lại
khó điều trị**

Kỹ thuật hít kém
Kém tuân trị
Bệnh đồng mắc
Chất gây mẫn cảm

-KT đánh giá
-XN chẩn đoán

**Xác định loại
hen nặng**

Kiểu hình
hen

Nội soi – sinh thiết PQ
XN đàm, LBA
FeNO

Hướng dẫn, GDSK.
Điều trị bệnh đồng mắc
Loại trừ yếu tố bất lợi

Điều trị
theo kiểu hình

1. CÓ ĐÚNG LÀ HEN KHÔNG?

- 12-50% bệnh nhân được cho là hen nặng, khi chẩn đoán đúng không phải là hen.

Các yếu tố gợi ý chẩn đoán khác



- Chậm tăng trưởng.
- TC hô hấp khởi phát trong TK sơ sinh hoặc khởi phát **rất sớm** (đặc biệt nếu kết hợp với chậm tăng trưởng).
- **Nôn** kết hợp với các TC hô hấp.
- Khò khè **liên tục**.
- **Không** đáp ứng với điều trị phòng ngừa hen.
- Có tổn thương **khu trú tại phổi** hay có **TC tim mạch** hoặc **ngón tay dùi trống**.

2. TẠI SAO HEN KHÓ ĐIỀU TRỊ?

Các vấn đề thường gặp cần loại trừ trước khi chẩn đoán hen nặng

- Kỹ thuật hít kém (đến **80%** BN ở cộng đồng)
- Kém tuân thủ điều trị
- Chẩn đoán hen không chính xác
- Bệnh đồng mắc và tình huống làm phức tạp hơn: viêm mũi xoang, TNDD-TQ, béo phì, OSA.
- Còn phơi nhiễm với chất gây mẫn cảm/kích thích ở nhà hay môi trường.

3. KIỂU HÌNH HEN KHÓ ĐIỀU TRỊ?

● Các biomarkers:

- Máu: Eosinophil/máu ngoại vi, IgE, IgG4, Periostin, Superoxide dismutase,...
- HH: EBC, FeNO, Eosinophil-Neutrophil/đàm,...
- Nước tiểu: Bromotyrosine, LTE4, F2IsoP,...
- Xác định kiểu hình hen khó điều trị
- Chọn lựa điều trị phù hợp.

“A Real Hope to Better Manage Asthma”

Đặc điểm

HEN TRẺ EM

Triệu chứng

Nhiễm trùng
Viêm

Nhạy cảm
môi trường

Cơn kịch phát
với FEV1 thấp

Type 1: bắt đầu sớm
Dị nguyên k.khí mới
Liều thấp ICS

Biomarker: **FeNO**

Type 2: bắt đầu childhood
Đa dị nguyên
Tăng eosinophil
Liều cao ICS

Biomarker: **FeNO, IgE đặc hiệu
kháng nguyên, Periostin**

Type 3: bắt đầu trẻ
Béo phì
Tăng neutrophil
Kháng ICS
Biomarker: **IL17 A**

endotypes

III. XỬ TRÍ HEN NẶNG Ở TRẺ EM THEO CÁC HDĐT HIỆN NAY

GINA 2019

- Chuyển chuyên khoa.
- Thăm khám – điều trị bổ sung.
- Có thể cần chấp nhận và bàn bạc với BN về **mức độ kiểm soát thỏa hiệp** để tránh ĐT quá mức vô ích (tăng chi phí & tác dụng phụ) (chứng cứ D).





Mục tiêu điều trị hen nặng

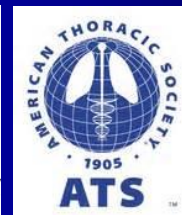
- Giảm thiểu các cơn kịch phát và nhu cầu can thiệp y tế do cấp cứu trong khi đạt được mức KS TC càng cao càng tốt.
- Càng ít bị gián đoạn hoạt động, càng ít TC hàng ngày & càng ít TD phụ càng tốt.

CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ

1. Sử dụng các thuốc hiện có
2. Những phương pháp đặc thù đối với hen nặng
3. Những liệu pháp thử nghiệm dựa trên phân tử



2017



ERS/ATS - 2014

CHIẾN LƯỢC SỬ DỤNG CÁC THUỐC HIỆN CÓ

Adults & adolescents 12+ years



Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol *

Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †

As-needed low dose ICS-formoterol *

STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #

As-needed low dose ICS-formoterol ‡

STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #

STEP 5

High dose ICS-LABA

Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

1. CORTICOID

- Rất ít BN hoàn toàn kháng corticoid.
- Không phải là corticoid hoàn toàn không có hiệu quả, mà kém hiệu quả đối với người hen nặng và cần sử dụng liều cao hơn.



2019



ERS/ATS - 2014

a. ICS

Vẫn là **thành phần quan trọng nhất** đối với hen khó điều trị.

Tối ưu hóa liều dùng ICS:

- Một số BN đáp ứng với **liều ICS** cao hơn so với mức thường được khuyến cáo (chứng cứ B).
 - Lưu ý nguy cơ **tác dụng phụ** toàn thân.
- Sau vài tháng, nên hạ bậc dần mỗi 3-6 tháng (chứng cứ D).

TĂNG LIỀU ICS

- Hiệu quả cao khi có bằng chứng cho thấy nền viêm qua trung gian Eosi. còn mạnh:
 - Tăng Eosi/máu ngoại vi ($>400/\text{mm}^3$)
 - Eosi/đàm $> 3\%$
 - FeNO > 35 ppb (trẻ em)

Tăng liều ICS

Liều ICS tối đa có thể sử dụng?

- Gấp **4 lần** liều thông thường.
- Hen nặng: có thể điều trị thử trong 3-6 tháng với liều cao ICS đến 2000mcg/ng.
 - Nếu có đáp ứng:
giảm liều dần + theo dõi đều đặn.



Phun khí dung ICS



- Thường không khuyến cáo hàng đầu trong phòng ngừa hen nói chung.
- Hen nặng ở **trẻ nhỏ**: giúp cải thiện hiệu quả điều trị khi trẻ không thể sử dụng ICS qua buồng đệm – mặt nạ.
 - **Budesonide** (1mgx2/ng) (cho phép từ 6 th)
 - Fluticasone liều cao.

ICS – Các giải pháp khác

- Sử dụng ICS siêu mịn giúp thuốc vào đường HH xa, tăng lắng đọng (Ciclesonide)
- Sử dụng 1 lần/ngày (cải thiện tuân trị): Ciclesonide, Fluticasone furoate, Mometasone furoate.
- Vilanterol/fluticasone furoate: ít có bằng chứng.

Tuổi có thể sử dụng dụng cụ hít đúng cách

Phương pháp	Tuổi tối thiểu (năm)
Phun khí dung	≤ 2
pMDI	> 5
pMDI + buồng đệm	> 4
pMDI + buồng đệm + mặt nạ	≤ 4
Breath-actuated MDI	> 5
Hít bột khô	> 4

Chiến lược bảo đảm sử dụng dụng cụ hít hiệu quả



CHỌN LỰA (CHOOSE)



KIỂM TRA (CHECK)



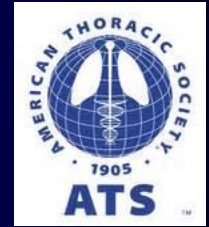
CHỈNH SỬA (CORRECT)



CỦNG CỐ (CONFIRM)



b. Corticoid uống



- Một số BN có lợi với OCS duy trì liều thấp (chứng cứ D).
- Lưu ý tác dụng phụ khi sử dụng liều cao, nhất là ở trẻ em & cần theo dõi cẩn thận.
- Nếu ĐT ≥ 3 tháng: tư vấn lối sống phù hợp, ĐT phòng ngừa loãng xương.

Corticoid uống

Điều chưa biết rõ:

- Thời điểm cho thêm
- Nên duy trì liều điều trị thấp thời gian dài hay
- Nên sử dụng liều cao hơn từng đợt đều đặn.



2. LABA

LABA hít

- Không được chỉ định một mình.
 - Phải phối hợp với ICS.

ICS+LABA

- Ở BN không kiểm soát tốt với ICS:
(LABA+ICS) giúp kiểm soát hen tốt hơn:

- Tăng liều ICS gấp 2
- Phối hợp LTRA
- Phối hợp Theophylline

Bảng
chứng
A

- **Phối hợp ICS/LABA - PP SMART.**
 - GINA 2017: chấp nhận ở trẻ lớn, người lớn.

Hạn chế của ICS+LABA

- Không được chỉ định ở trẻ **< 4 tuổi**.
 - Salmeterol: từ 4 tuổi trở lên.
 - Formoterol: từ 12 tuổi trở lên.
- Hiện tượng “**lờn thuốc**” (tachyphylaxis):
 - Trở nên kém hiệu quả
 - Mất khả năng bảo vệ PQ
 - Giảm đáp ứng với SABA
- *Nhất là khi dùng LABA một mình, quá mức.*

Hạn chế của ICS+LABA

- Nhiều NC cho thấy LABA/ICS giúp kiểm soát hen tốt ở khoảng **70%** BN mà thôi.
- FDA khuyến cáo:
 - Không dùng LABA kéo dài, ngay cả khi có phối hợp với ICS.
 - Cần giải pháp thay thế khác.

3. Thuốc biến đổi leukotriene

- Cải thiện CN phổi khi phối hợp với ICS.
- Lợi ích trong: hen kèm VMDU, béo phì, hít khói thuốc lá thụ động, hen mẫn cảm Aspirine, **trẻ em**.
- Uống: dễ sử dụng, dễ tuân thủ.
- An toàn (Montelukast)

Ưu điểm của phối hợp ICS-LTRA

- NC Badger:
(ICS+LTRA) $\neq$ (ICSx2) < (ICS+LABA).
- Không cần phân biệt kiểu hình
- Lợi điểm cho trẻ < 4 tuổi:
 - Không thể chỉ định LABA
 - Tránh tăng liều ICS – tránh tác dụng phụ
 - Dễ sử dụng, tuân thủ điều trị tốt hơn

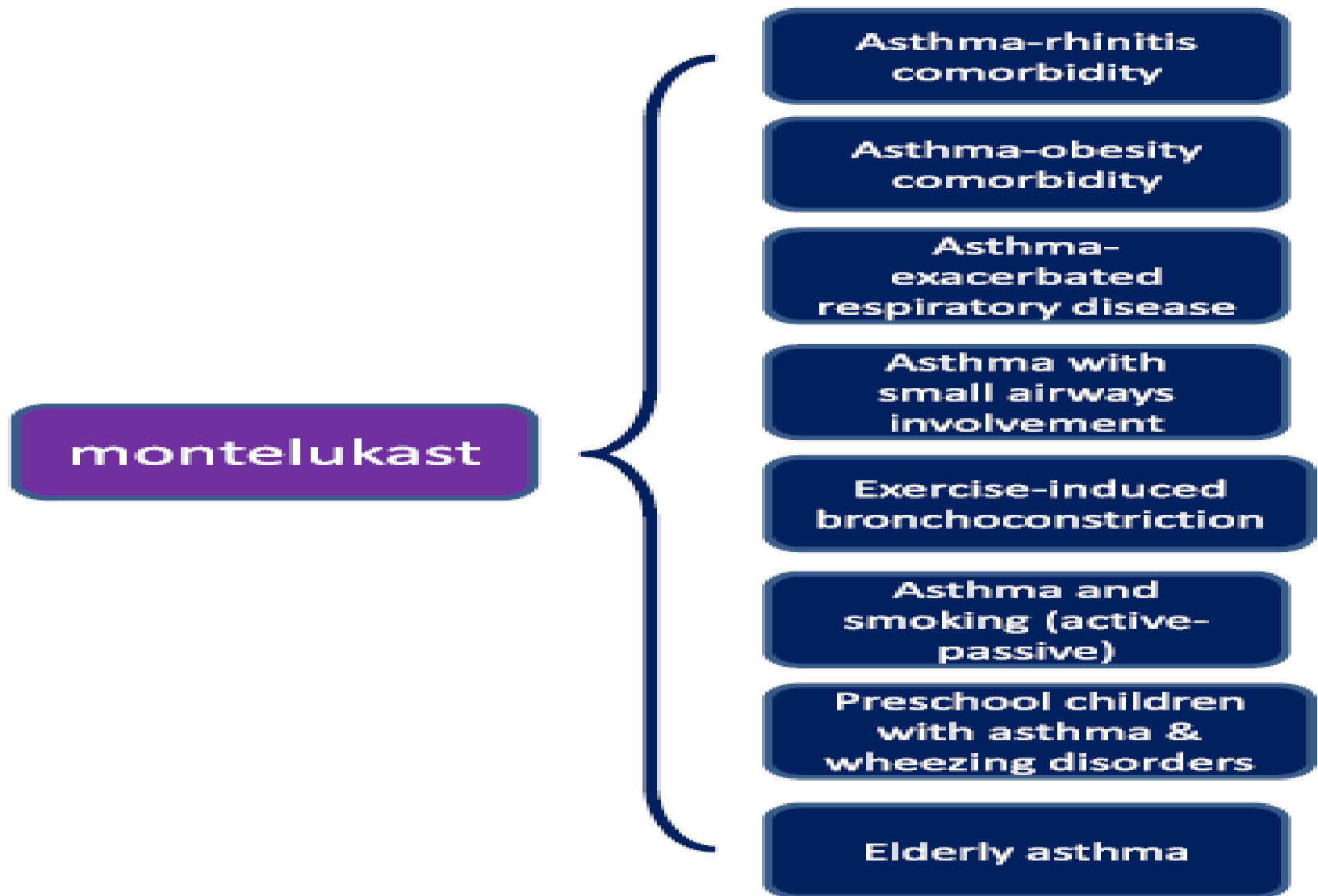


Fig. 1 Possible relationships between Montelukast and asthma phenotypes/endotypes on the basis of controlled clinical trials and real-life studies

4. Theophylline

- Theophyllin TD kéo dài (retard, SR, LA, LP,...): 8-10 mg/kg/ng
 - Rẻ tiền.
 - ĐT thêm vào không cần kiểu hình.
 - Bệnh nhân hen trung bình: theophylline cải thiện kiểm soát hen khi sử dụng cùng với ICS.
- Tác dụng kháng viêm (5-7mg/kg/ng)

KẾT HỢP VỚI THEOPHYLLINE

- Tác dụng kháng viêm: tốt cho hen ở BN hít khói thuốc lá:
 - Hít khói thuốc lá làm viêm trong hen kém đáp ứng với ICS.
 - Theophylline liều thấp có thể kích hoạt men HADC2 bị ức chế bởi stress oxy hóa khi hút thuốc lá.
- Chưa có NC đánh giá ở người hen nặng.
- Tác dụng phụ, khoảng an toàn hẹp.
- GINA-2017: không khuyến cáo / 6-11 tuổi.

5. *Anticholinergic tác dụng kéo dài* (LAMA)

TIOTROPIUM BROMIDE

- Dẫn xuất ammonium bậc 4, có liên quan với ipratropium.
- Ưu điểm chính:
 - Thời gian tác dụng kéo dài: **9h (LAMA)**
 - Tính chất dược động chọn lọc với M3 receptors
 - Góp phần tốt cho phòng ngừa hen, đặc biệt là hen nặng.

TIOTROPIUM

- Chứng cứ LS hiện nay: Tiotropium hiệu quả trên hen không kiểm soát độc lập với:
 - Giới, tuổi, BMI, thời gian mắc bệnh hen.
 - Hít khói thuốc lá
 - Kiểm soát hen & đợt cấp phải nhập viện trước đó
 - Nhu cầu dùng OSC
 - Eosi/máu, IgE/ máu, CĐ LS cơ địa dị ứng
 - Đáp ứng với test GPQ, FEV1 sau test
- Lợi ích tối đa có thể đạt được sau 4-8 tuần.

Điều trị phổi hợp Tiotropium

- Thêm Tiotropium hiệu quả tương đương với thêm Salmeterol, và cả 2 hiệu quả hơn tăng liều ICS gấp 2 trong cải thiện chức năng phổi và kiểm soát hen.
- Tiotropium hơn Salmeterol trong cải thiện PEF buổi chiều và FEV₁ trước GPQ.

Peters et al. N Engl J Med 2010;363:1715-26

Yếu tố dự đoán đáp ứng:

FEV₁ thấp, đáp ứng với GPQ ?

Peters, JACI 2013

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol *

Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †

As-needed low dose ICS-formoterol *

STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #

As-needed low dose ICS-formoterol ‡

STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA

STEP 5

High dose ICS-LABA

Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

STEP 4, 5

Kiểu hình nào nên chỉ định Tiotropium?

Nên ưu tiên cho:

- Có tiền sử đợt cấp
- FeNO thấp
- Tác nghẽn nặng, cố định

Tiotropium ở trẻ em

- Tiotropium dung nạp tốt và là ĐT phối hợp hiệu quả với ICS / ICS+LABA / ICS+LTRA ở trẻ hen trung bình – nặng
 - 12 – 18 tuổi (FDA: 09/2015)
 - 6 – 11 tuổi (FDA: 02/2017)
 - (1 – 5 tuổi) (?)

Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P. Respir Med (2014);108;1268-1276.

Vogelberg C et al. Respiratory Research (2015) 16:20. DOI 10.1186/s12931-015-0175-9

Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Annals of Allergy, Asthma and Immunology (2015);115:3;211-6

6. Omalizumab

- Có thể ĐT thử ở người **hen dị ứng nặng**.
- Chỉ định: ≥ 12 tuổi.
- Bất lợi:
 - Tiêm
 - Sốc phản vệ
 - Giá cả



6. Omalizumab



What factors may predict good response to anti-IgE?

- Blood eosinophils $\geq 260/\mu\text{l}$ ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

7. Các liệu pháp hiện không khuyến cáo

- Methotrexate, cyclosporin, azathioprine.
- Macrolides.
- Thuốc kháng nấm.
- Immunoglobuline

8. Những liệu pháp trên phân tử: thuốc của tương lai cho trẻ em

- Đang ở giai đoạn đầu tiên
- Tập trung vào việc xác định tốt hơn các loại kiểu hình khác nhau để cá nhân hóa phương pháp điều trị.



Table 5. Potential phenotype-targeted therapies in severe asthma¹.

Characteristic	Associations	Specifically-targeted treatments
Severe allergic asthma	Blood and sputum eosinophils High serum IgE High FeNO	Anti-IgE (adults & children) Anti-IL4/IL-13 Anti-IL4 Receptor
Eosinophilic asthma	Blood and sputum eosinophils Recurrent exacerbations High FeNO	Anti-IL5, Anti-IL-4/-13 Anti-IL-4Receptor
Neutrophilic asthma ²	Corticosteroid insensitivity Bacterial infections	Anti-IL-8 CXCR2 antagonists Anti-LTB4 (adults and children) Macrolides (adults and children)
Chronic airflow obstruction	Airway wall remodelling as increased airway wall thickness	Anti-IL13 Bronchial thermoplasty
Recurrent exacerbations	Sputum eosinophils in sputum Reduced response to ICS ± OCS	Anti-IL5 Anti-IgE (adults and children)
Corticosteroid insensitivity	Increased neutrophils in sputum ²	p38 MAPK inhibitors Theophylline (adults and children) Macrolides (adults and children)

Thuốc của tương lai cho trẻ em

- Mepolizumab: kháng IL-5
 - Trẻ >12 tuổi, không đủ dữ kiện ở trẻ em
- Reslizumab: kháng IL-5
 - Trẻ >12 tuổi, không đủ dữ kiện ở trẻ em
- Lebrikizumab: anti-IL-13
 - Không có dữ kiện ở trẻ em
- Dupilumab: kháng IL-4
 - Không có dữ kiện ở trẻ em

Table 4. U.S. Food and Drug Administration–approved biologic drugs for pediatric severe asthma

Drug	Mechanism of Action	Dosing (Route)	Applicable Population	Clinical Outcomes	Potential Serious Side Effects
Omalizumab (Xolair) FDA approved 2002	Anti-IgE mAb Binds IgE Fc region Prevents binding to mast cells/basophils	150, 225, 300, or 375 mg Q2W or Q4W (SC); based on weight and IgE	Age $\geq$ 6 yr Moderate to severe asthma and perennial aeroallergen sensitization IgE 30–700 (age $\geq$ 12) yr IgE 30–1,300 (age 6–11) yr	↓ Exacerbation frequency ↓ Symptoms ↓ ICS dose ↑ FEV ₁ ↑ QOL	Anaphylaxis (up to 0.2%) Not associated with malignancy in postmarketing safety study (92)
Mepolizumab (Nucala) FDA approved 2015	Anti-IL-5 mAb Inhibits IL-5 binding to α -subunit of IL-5 receptor complex on eosinophils Inhibits growth, differentiation, recruitment, activation, and survival of eosinophils	100 mg Q4W (SC)	Age $\geq$ 12 yr Severe eosinophilic asthma Blood eosinophil count $\geq$ 150 cells/ μ l within 6 wk or $>$ 300 in past 12 mo	↓ Exacerbation frequency ↓ Symptoms ↓ OCS dose $\pm$ FEV ₁ ↑ QOL	Hypersensitivity reactions Herpes zoster
Reslizumab (Cinqair) FDA approved 2016	Anti-IL-5 mAb Inhibits IL-5 binding to α -subunit of IL-5 receptor complex on eosinophils Inhibits growth, differentiation, recruitment, activation, and survival of eosinophils	3 mg/kg Q4W (IV)	Age $\geq$ 18 yr Severe eosinophilic asthma Blood eosinophil count $\geq$ 400 cells/ μ l*	↓ Exacerbation frequency ↓ Symptoms ↑ FEV ₁ ↑ QOL	Anaphylaxis (0.3%) Transient $\uparrow$ CPK Note: patients aged 12–18 yr had higher rate of exacerbations than placebo
Benralizumab (Fasenra) approved 2017	Anti-IL-5 mAb Simultaneously binds Fc receptor on NK cells depleting eosinophils by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and apoptosis	30 mg Q4W $\times$ 3 doses, then Q8W (SC)	Age $\geq$ 12 yr Severe eosinophilic asthma Blood eosinophil count $\geq$ 300 in past 12 mo and two or more exacerbations*	↓ Exacerbation frequency ↓ Symptoms ↓ OCS dose ↑ FEV ₁	Patients with Helminth infections excluded from clinical trials—may interfere with infection clearance Hypersensitivity reactions

Definition of abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; Fc = fragment crystallizable; FDA = U.S. Food and Drug Administration; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroids; IgE = immunoglobulin E; IV = intravenous; mAb = monoclonal antibody; NK cell = natural killer cell; OCS = oral corticosteroids; QOL = quality of life; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; SC = subcutaneous.

*Phase III trial entry criteria, not part of labeled indication definition.

Bold text indicates key clinical findings. This is a corrected version posted on April 30, 2018.

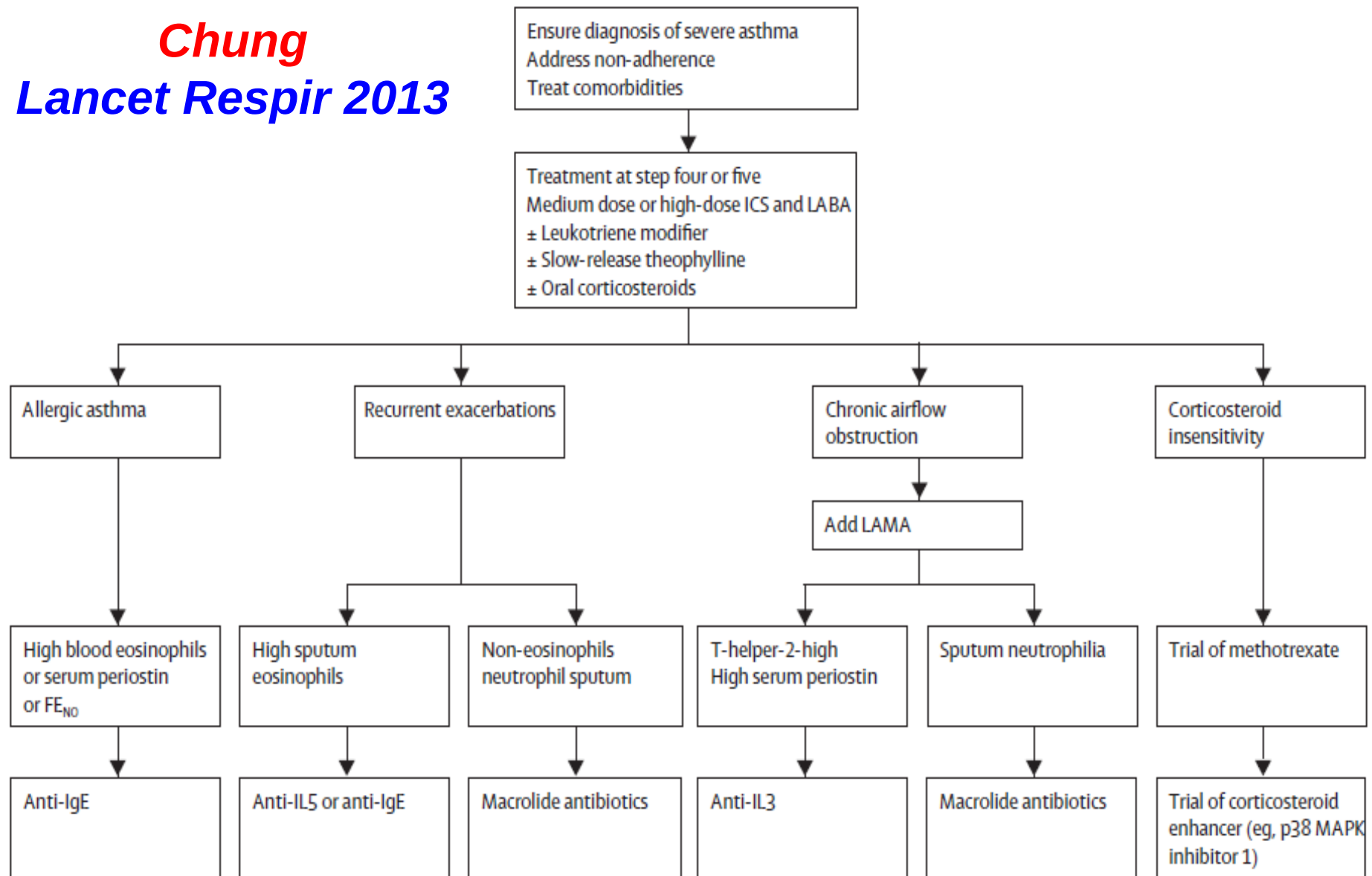


***If add-on Type 2 biologic therapy
is NOT available/affordable***

- Consider higher dose ICS, if not used
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, tiotropium, LM/LTRA, macrolide*)
- Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Stop ineffective add-on therapies

Lựa chọn điều trị cộng thêm cho hen nặng

Chung
Lancet Respir 2013



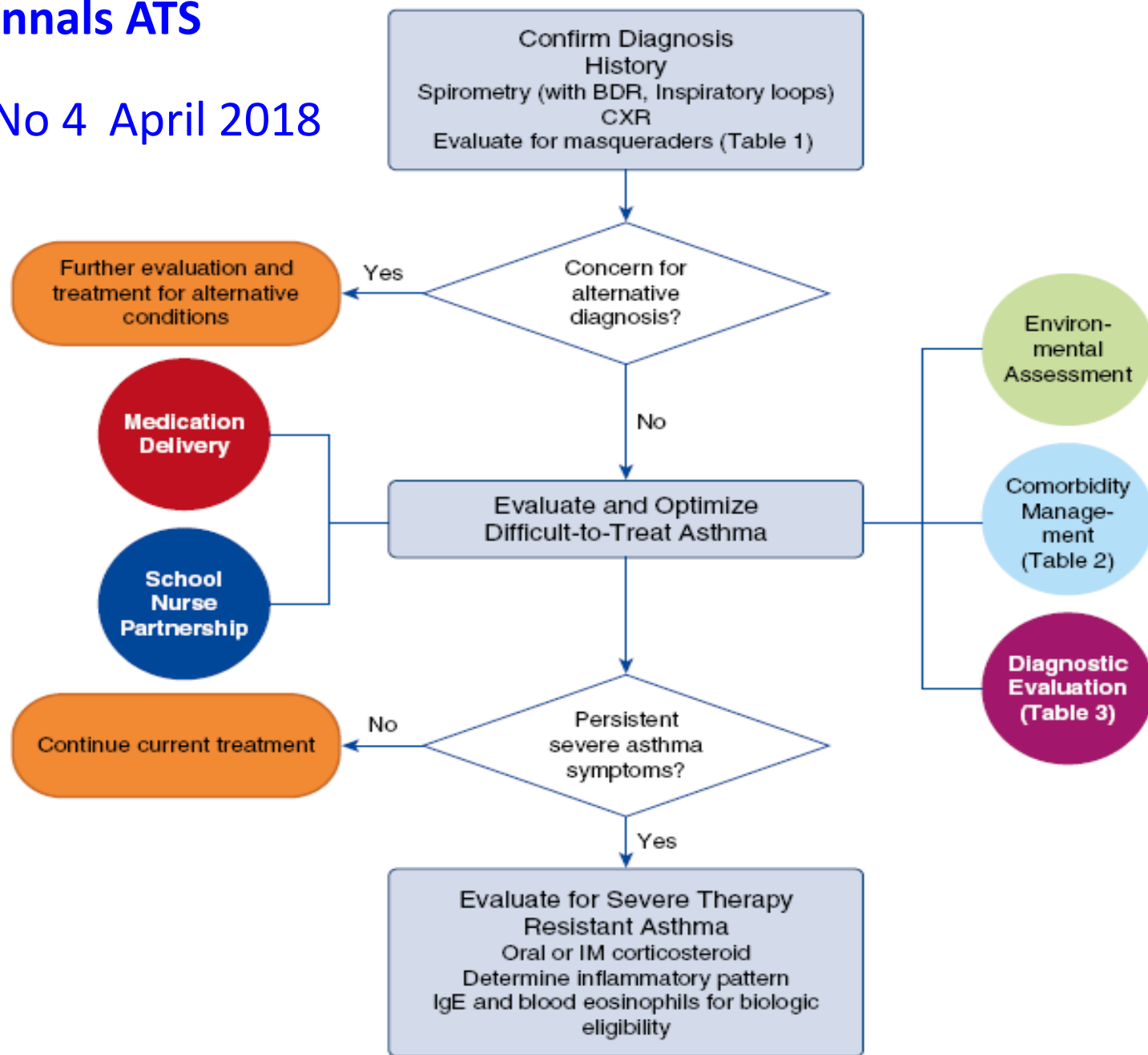


Figure 1. Step-wise algorithm for the evaluation and management of the pediatric patient with severe asthma. BDR = bronchodilator response; CXR = chest X-ray; IgE = immunoglobulin E; IM = intramuscular.



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

**in adolescent and
adult patients**

Diagnosis and Management

*A GINA Pocket Guide
For Health Professionals*

November 2018

© Global Initiative for Asthma, 2018 www.ginasthma.org



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

**in adolescent and
adult patients**

Diagnosis and Management

*A GINA Pocket Guide
For Health Professionals*

V2.0 April 2019

© Global Initiative for Asthma, 2019 www.ginasthma.org

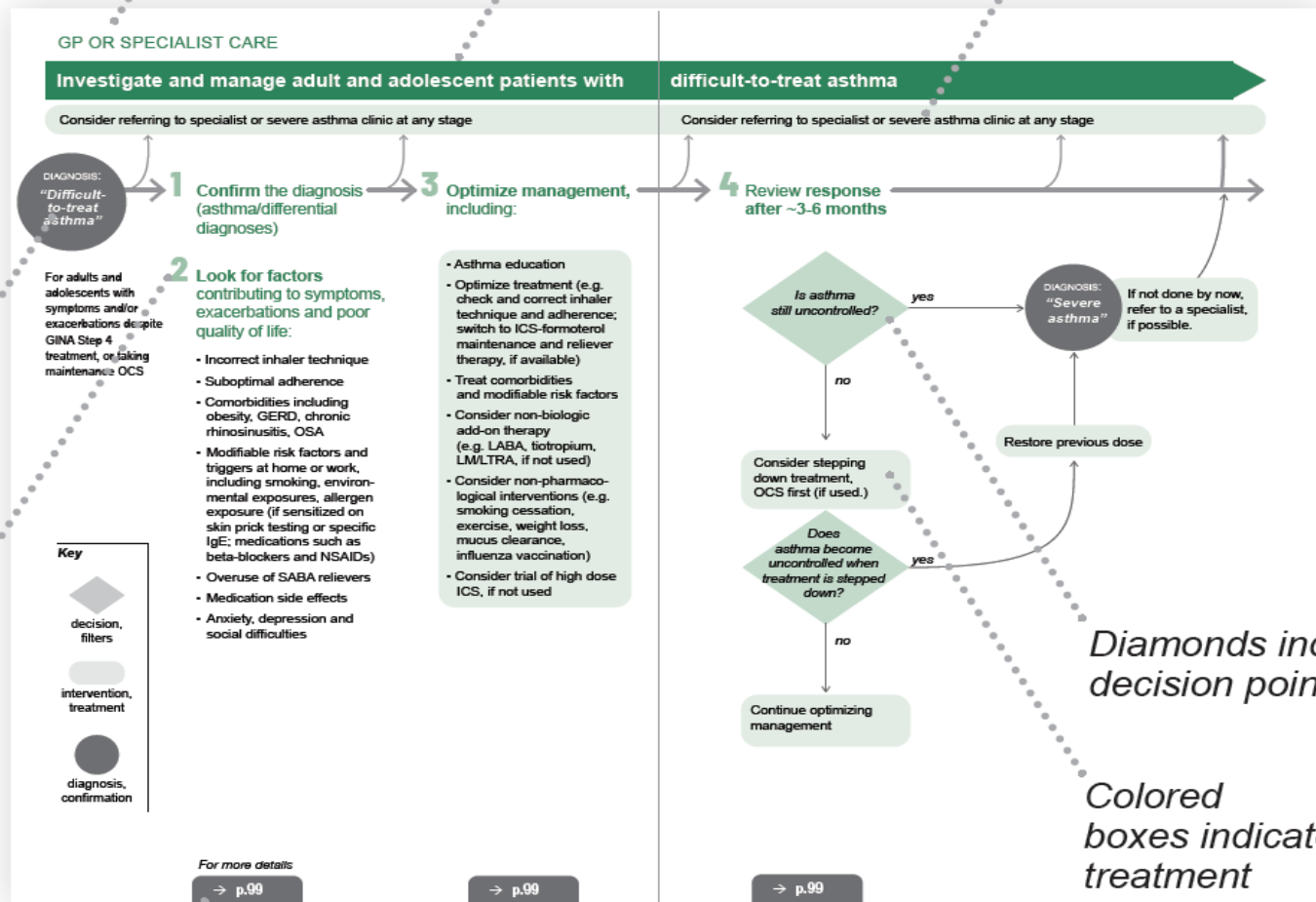
Locus of care:
GP or specialist

Overall aim of
the sections on
this double page

Reminders about
ongoing issues

Circles indicate
diagnosis

Key section of
the decision
tree, numbered



Diamonds indicate
decision points

Colored
boxes indicate
treatment

Page number
for more details

IV. KẾT LUẬN

Hen khó điều trị ở trẻ em:

- Không thường gặp.
- Cần xác định chính xác.
- Vấn đề có ý nghĩa quan trọng.
- Cần có chiến lược sử dụng thuốc phù hợp nhất là ở trẻ em.

Xin chân thành cảm ơn