HEN TRẺ EM &
NHIỄM TRÙNG HÔ HẤP
DO VIRUS, TÁC NHÂN KHÔNG ĐIỂN HÌNH

TS BS TRẦN ANH TUẤN
BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

NỘI DUNG

I. MỞ ĐẦU

II. NHIỄM VIRUS VÀ HEN TRẺ EM

III. NHIỄM TÁC NHÂN KHÔNG ĐIỂN HÌNH VÀ HEN TRẺ EM

IV. KẾT LUẬN

I. MỞ ĐẦU

Nhiều yếu tố góp phần trong cơ chế bệnh sinh, cơn hen kịch phát, mức độ nặng của bệnh hen.

- Tính mẫn cảm của ký chủ
- Cơ địa dị ứng
- Yếu tố môi trường
- Nhiễm trùng hô hấp

Viral and bacterial pathogens most commonly involved in infectious asthma.

Viruses	Rhinoviral species
	Respiratory syncytial virus
Bacteria	*Haemophilus influenza*
	Streptococcus pneumoniae
	Moraxella catarrhalis
	Mycoplasma pneumoniae
	Chlamydia pneumoniae

Darveaux JI, Lemanske RF. Infection Related Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2(6): 658–663.

- Virus (rhinovirus, coronavirus, RSV, hMpV) thường được phát hiện ở BN đang có cơn hen & được xem là yếu tố khởi phát thường gặp nhất.
- Phát sinh nhiều bằng chứng gợi ý các TNKĐH (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae) có liên quan đến cơn hen kịch phát, hen mạn tính & mức độ nặng của bệnh hen.

Allergy 2011;66: 458–468.

Allergy

REVIEW ARTICLE

Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations - A GA²LEN-DARE* systematic review

N. G. Papadopoulos[1,†], I. Christodoulou[1], G. Rohde[2], I. Agache[3], C. Almqvist[4], A. Bruno[5], S. Bonini[6], L. Bont[7], A. Bossios[8], J. Bousquet[9], F. Braido[10], G. Brusselle[11], G. W. Canonica[10], K. H. Carlsen[12], P. Chanez[9], W. J. Fokkens[13], M. Garcia-Garcia[14], M. Gjomarkaj[5], T. Haahtela[15], S. T. Holgate[16], S. L. Johnston[17], G. Konstantinou[1], M. Kowalski[8], A. Lewandowska-Polak[18], K. Lødrup-Carlsen[12], M. Mäkelä[15], I. Malkusova[19], J. Mullol[20], A. Nieto[21], E. Eller[22], C. Ozdemir[23], P. Panzner[19], T. Popov[24], S. Psarras[25], E. Roumpedaki[1], M. Rukhadze[26], A. Stipic-Markovic[27], A. Todo Bom[28], E. Toskala[29], P. van Cauwenberge[11], C. van Drunen[13], J. B. Watelet[11], M. Xatzipsalti[1], P. Xepapadaki[1] & T. Zuberbier[30]

Table 1 Reported prevalence of individual microbial agents in AAE, according to data from the literature reviewed in this manuscript

	Prevalence (%) in AAE			
Pathogen	Infants and pre-school-age children	Children (6–17 years)	Adults	Higher frequency in AAE than control populations
Rhinovirus	17–78 (33)	42–82 (55)	8–65 (29)	Yes
Enterovirus	12–25 (18)	5–16 (7)	?	?
Coronavirus	0–5 (2)	0–13 (1)	4–21 (12)	No
Influenza virus	1–20 (3)	0–7 (2.5)	8–25 (23)	Yes (adults only)
Parainfluenza virus	4–12 (7.5)	0–7 (2)	0–18 (0)	No
Respiratory Syncytial virus	2–68 (19)	1.5–12 (4)	0–39 (3)	Yes (infants only)
Metapneumovirus	1.5–9 (4)	4–7.5 (4.5)	?	?
Adenovirus	1.5–8 (4.5)	0–71 (0)	1–3 (2)	No
Bocavirus	7.5–19 (11)	?	?	?
Chlamydophila Pn	0–45 (4)	4–23 (11)	0–73 (13)	?
Mycoplasma Pn	1–10 (2)	0–50 (14)	0–8 (4)	Yes (children only)

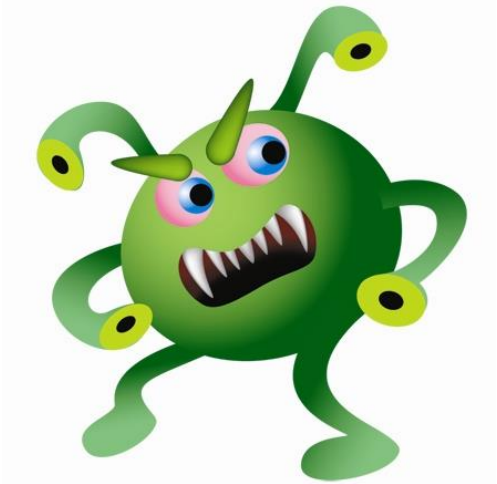
II. NHIỄM VIRUS VÀ HEN TRẺ EM

1. NHIỄM VIRUS HÔ HẤP & PHÁT SINH BỆNH HEN

Viêm tiểu phế quản do RSV và hen

Mối quan hệ giữa viêm tiểu phế quản do RSV và hen ở trẻ em.

- Mc Intosh: 50% trẻ VTPQ do RSV diễn tiến thành hen



Tỷ lệ trẻ mắc bệnh hen sau VTPQ

Tác giả	Tỷ lệ mắc hen sau đó
Kuikka L (1994)	25%
Kneyber MCJ (2000)	40%
Sigurs N (2000)	30%
Martin Mateos MA (2001)	77,3%
Sly PD (1989)	92%

Mối liên hệ có liên quan với mức độ nặng của VTPQ

TẦN SUẤT HEN HIỆN TẠI Ở TRẺ CÓ TS NHIỄM RSV

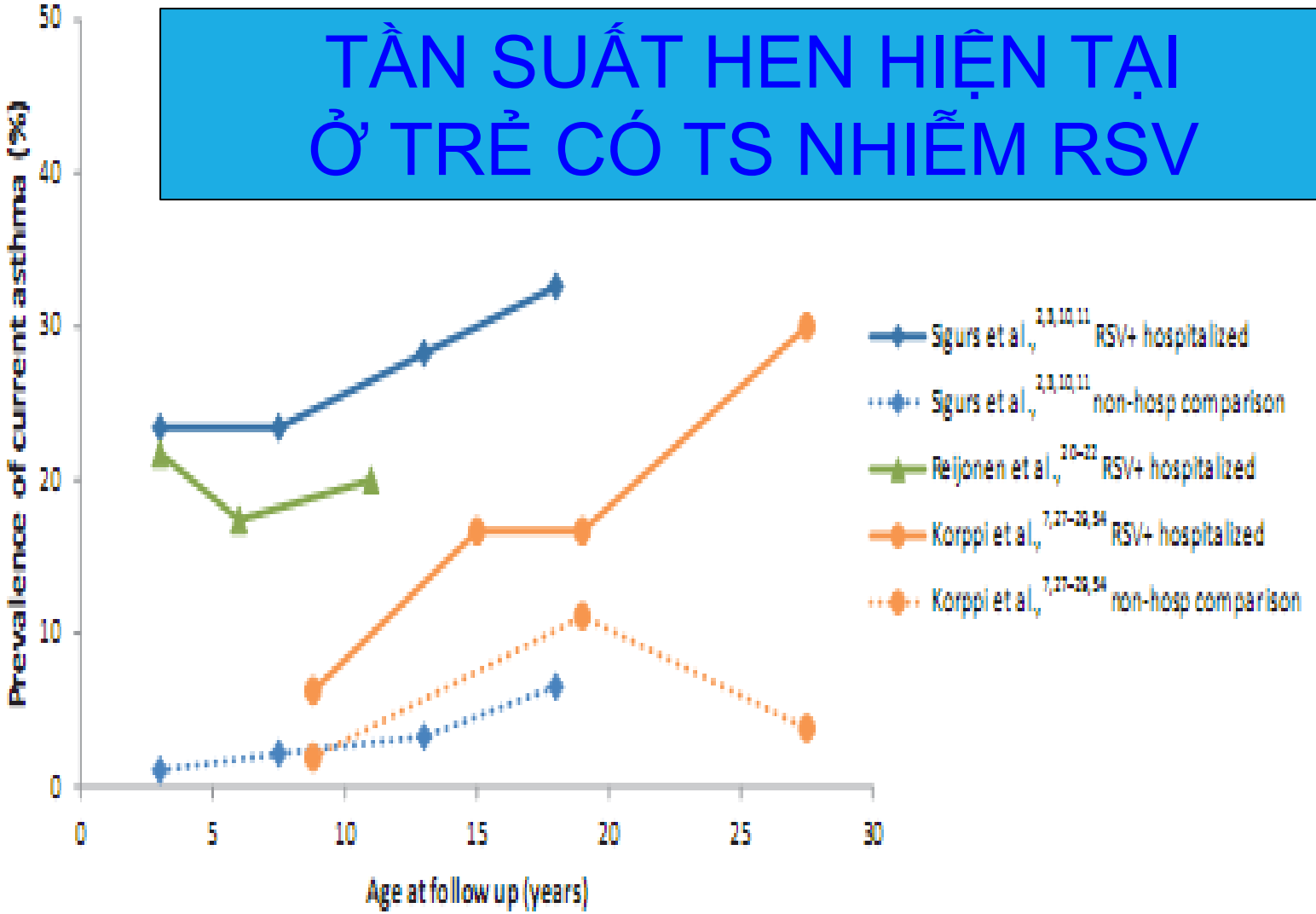


Figure 4. Prevalence estimates of current asthma, from three longitudinal studies. *Only longitudinal studies that defined asthma consistently were plotted. For the Korppi et al. series, data from Kulkka 1994 [26] were not plotted as a different asthma definition was used compared with the other three publications from that series.[7,27–28]

Szabo SM, Levy AR, Gooch KL. Paediatr Respir Rev (2012);13(S 2): S9–S15

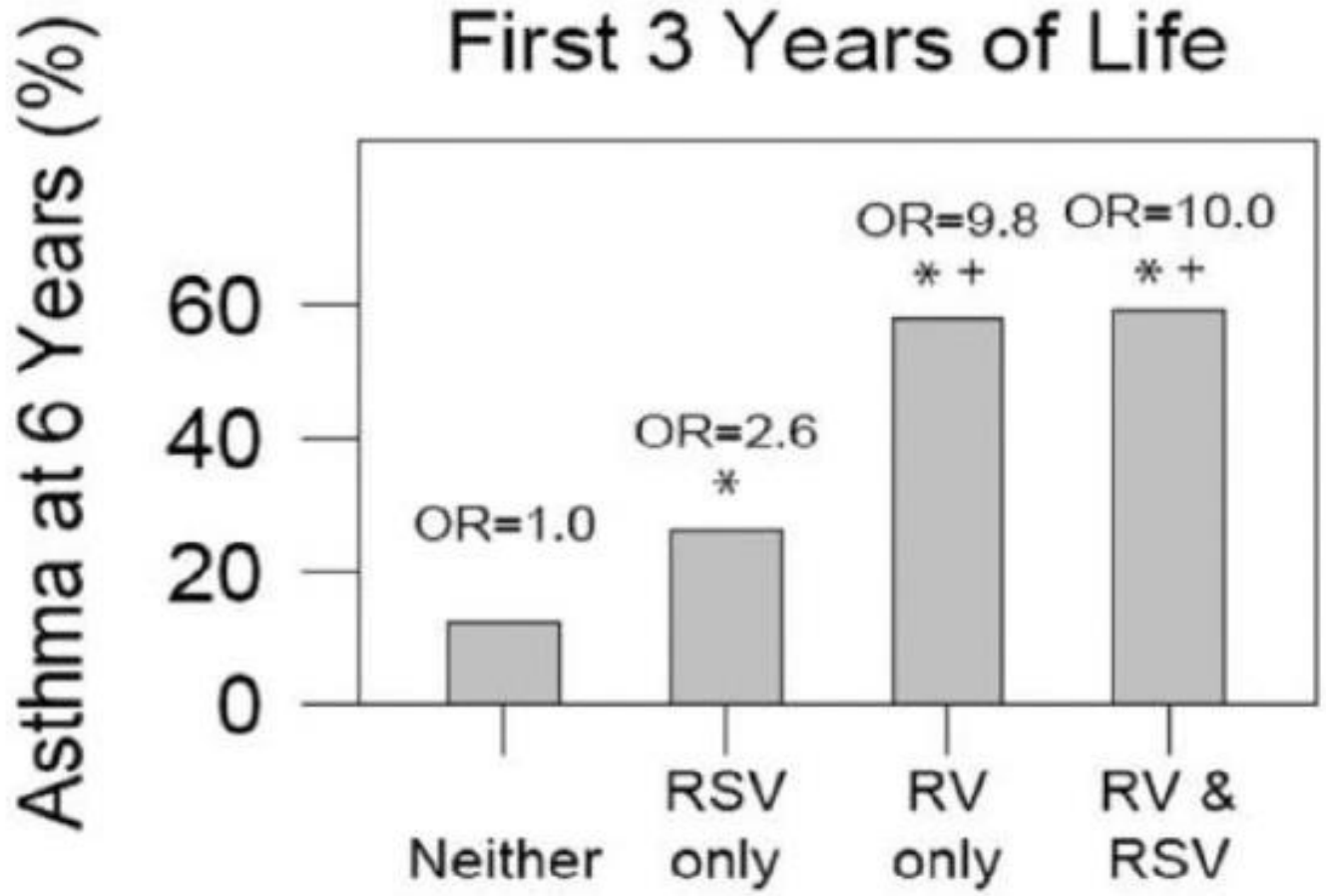
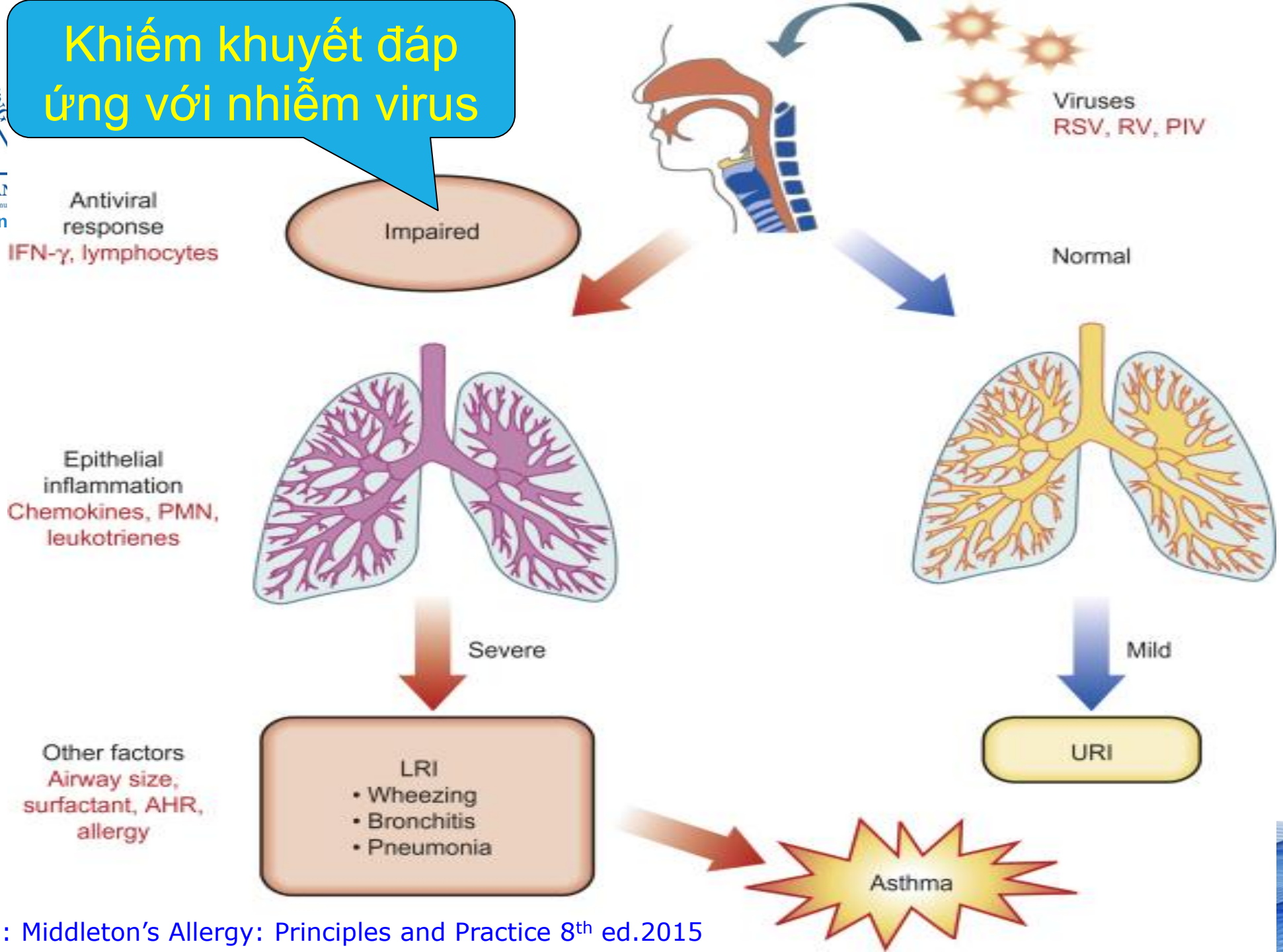


Figure 3.
Risk of asthma at age 6 years in children who wheezed during the first 3 years of life with rhinovirus (RV), respiratory syncytial virus (RSV), or both (*P, 0.05 vs. Neither; $^{+}P < 0.05$ vs. RSV only). OR = odds ratio. (Reprinted with permission, Jackson, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 667–672.)

MIỄN DỊCH LÂM SÀ
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immu
Hội nghị thường niên

Khiếm khuyết đáp ứng với nhiễm virus

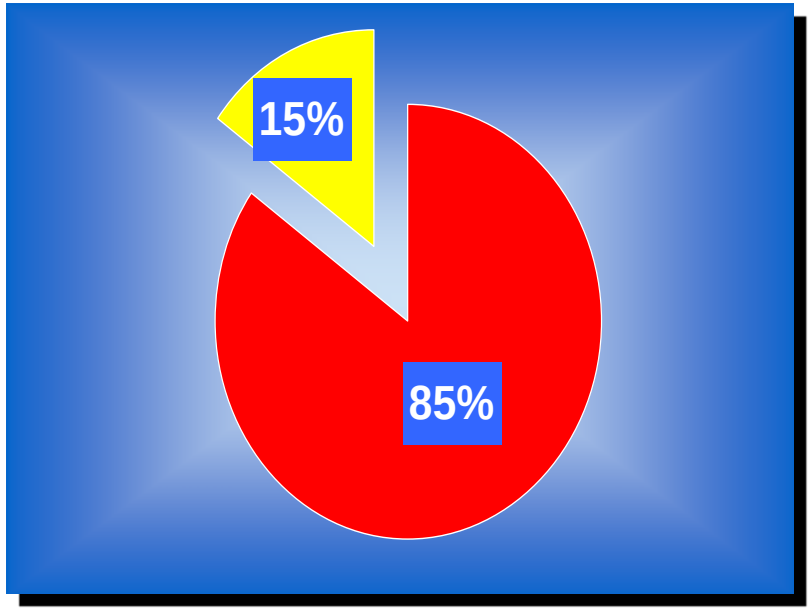


Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice 8th ed.2015

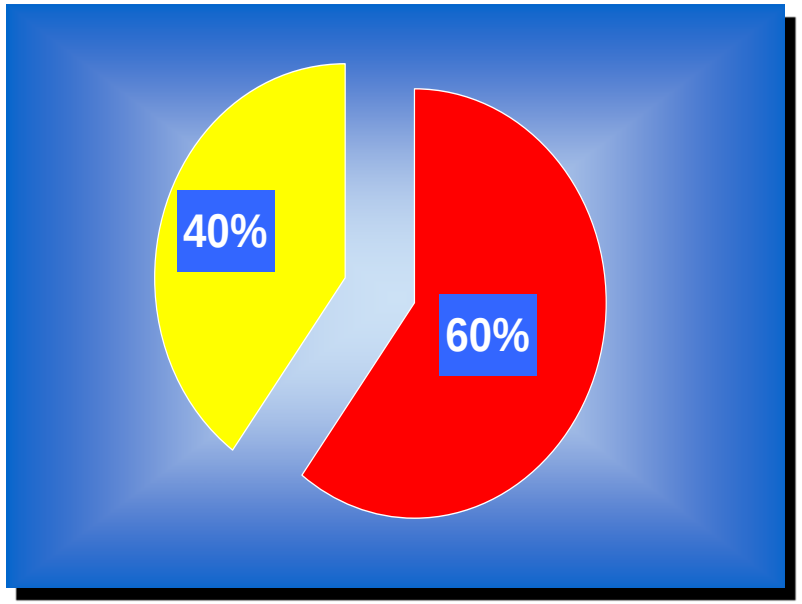
2. NHIỄM VIRUS & CƠN HEN CẤP

Sự phối hợp giữa virus và cơn hen kịch phát

Trẻ em



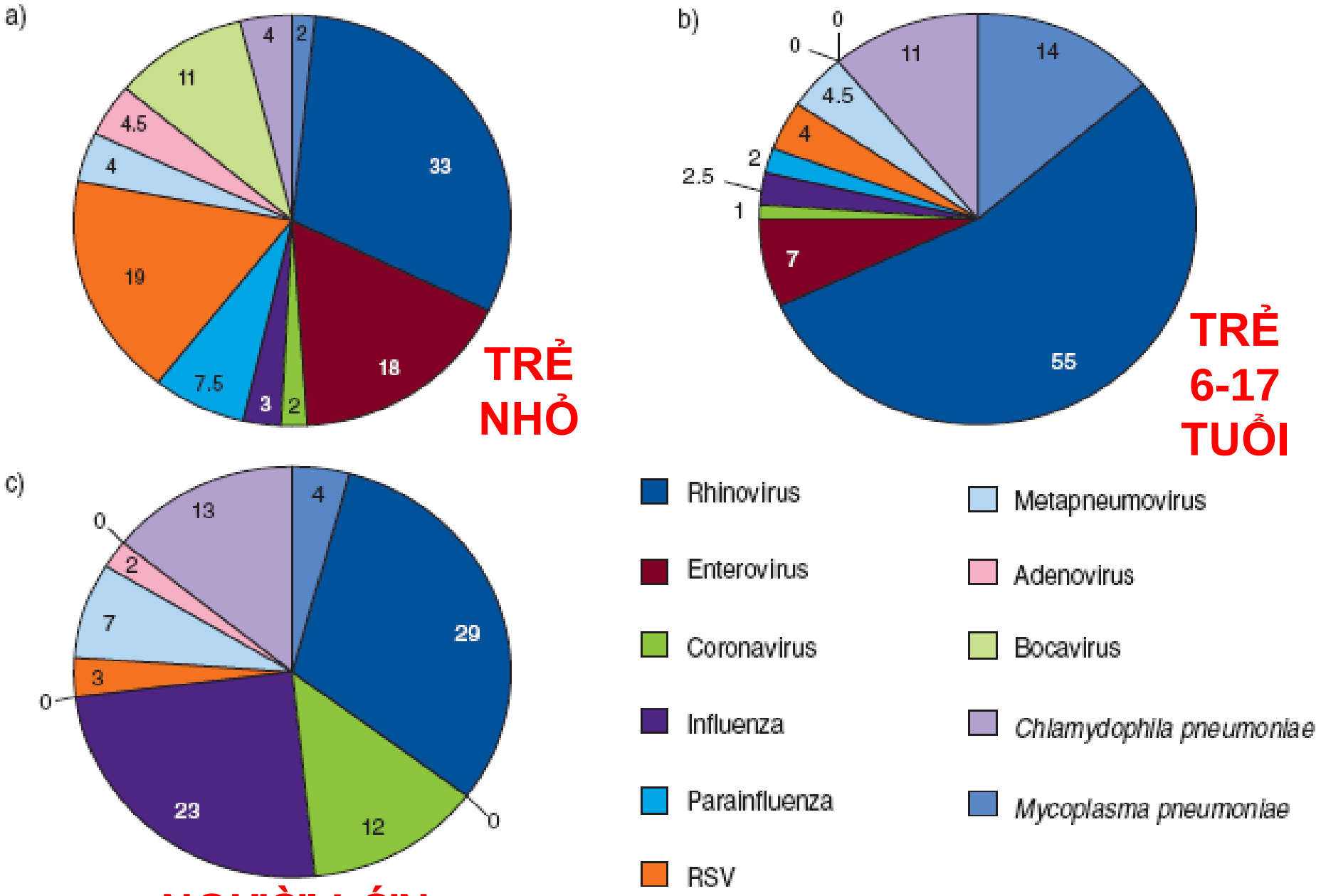
Người lớn



Positive virus detection

No virus detected

Johnston et al. BMJ(1995)310:1225
Nicholson et al. BMJ(1993)307:982



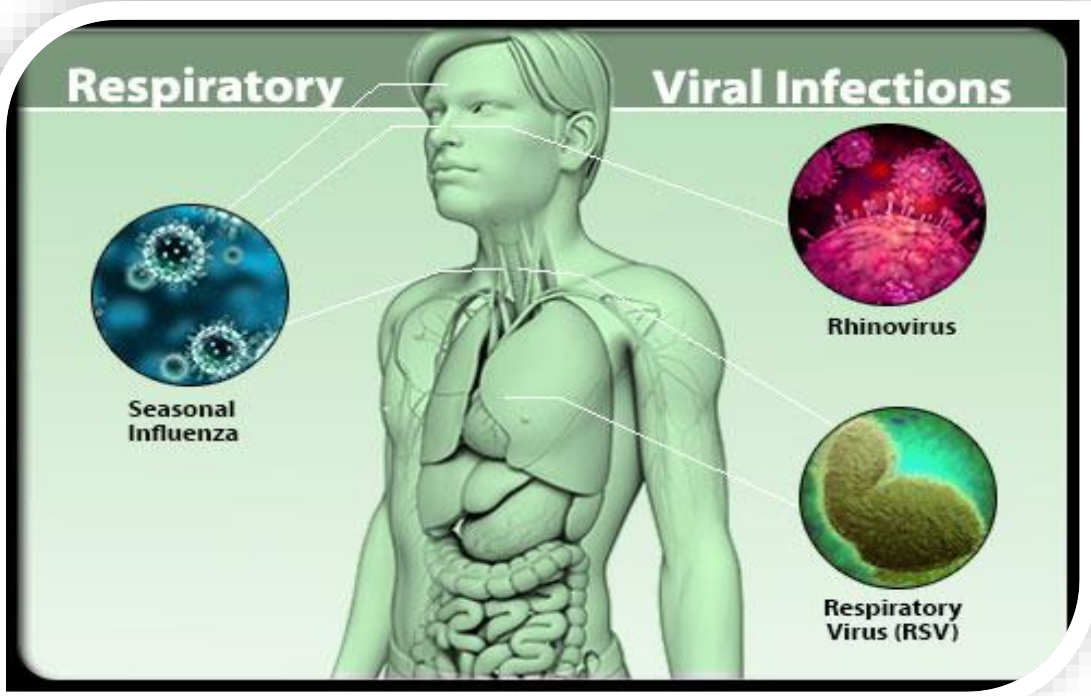
Virus phân lập được trong cơn hen cấp

AAP Journals & Periodicals

Copyright © 2018 American Academy of Pediatrics

Asthma + Respiratory Viral Infection = A Bad Combination

by Lewis First MD, MS, Editor in Chief, Pediatrics



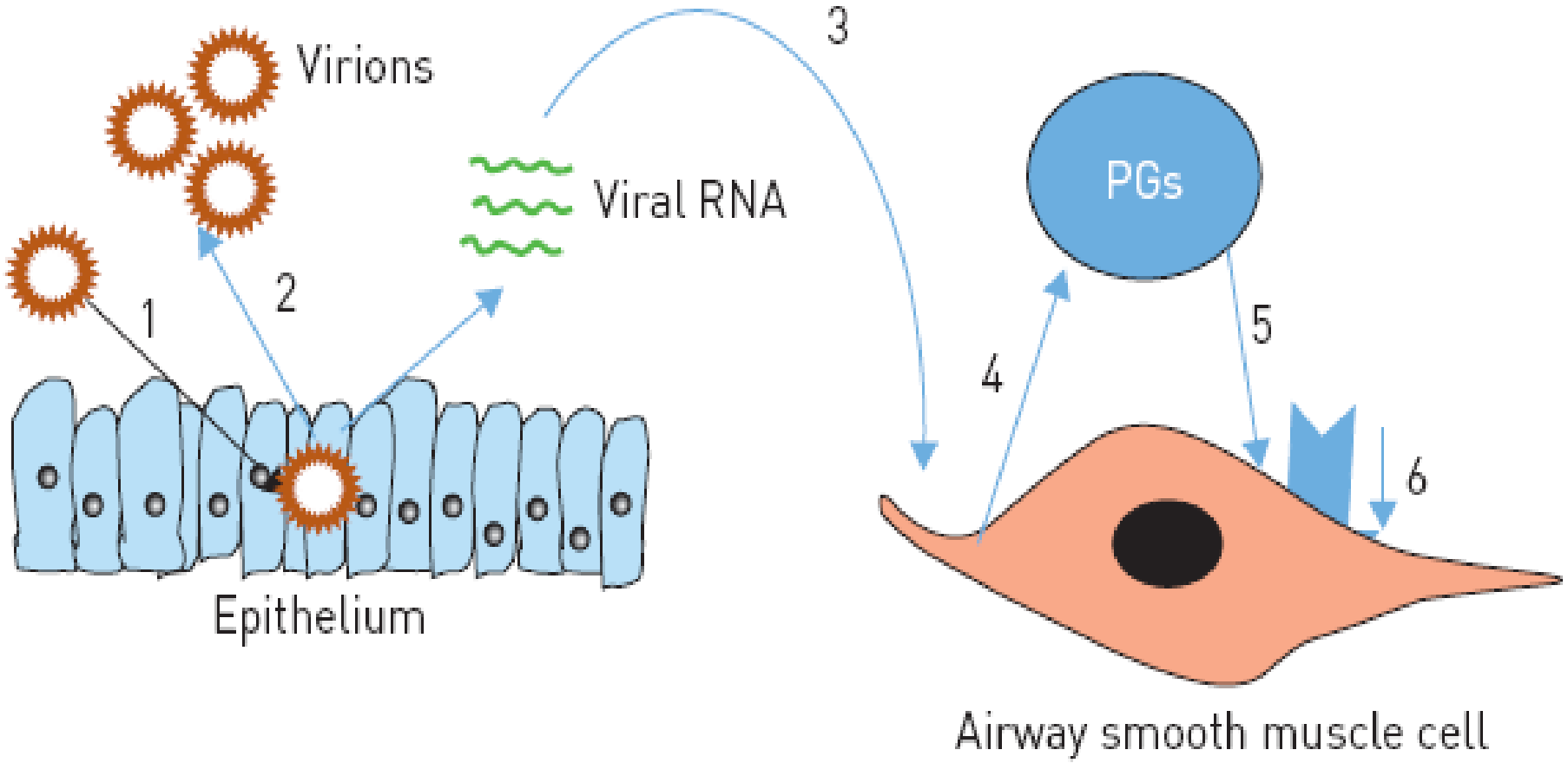
NHIỄM VIRUS VÀ ĐỘ NẶNG CƠN HEN

Nhiễm virus có liên quan với độ nặng của cơn hen

- Nhiễm hRV có kèm gia tăng độ nặng cơn hen
- hay kém đáp ứng với điều trị hen

- Nhưng chưa khẳng định chắc chắn.

Giảm nhạy cảm ß$_2$-adrenoceptor do Rhinovirus



HEN DỊ ỨNG
TP. HCM
MIỄN DỊCH LÂM SÀNG
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
Hội nghị thường niên 2023

TÁC ĐỘNG QUA LẠI GIỮA NHIỄM VIRUS – CƠ ĐỊA DỊ ỨNG TRONG HEN

Tác động qua lại của Virus – Cơ địa dị ứng trong hen

Quan hệ giữa cơ địa dị ứng và nhiễm virus: tác động 2 chiều, có tính động

- CĐDƯ có thể ảnh hưởng lên đáp ứng của đường hô hấp dưới với nhiễm virus
- Nhiễm virus có thể ảnh hưởng đến quá trình mẫn cảm hóa với dị ứng nguyên.

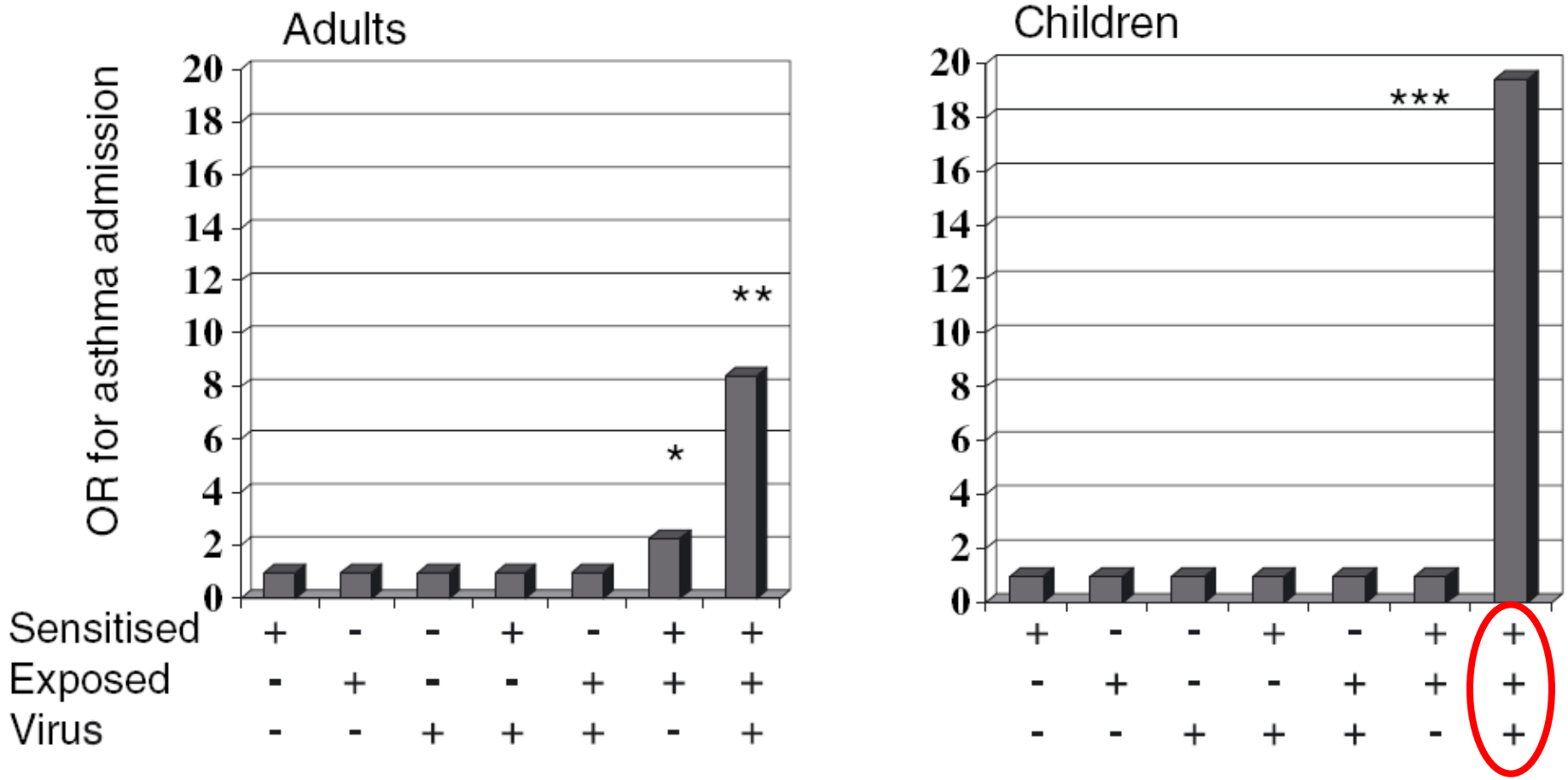
Có thể xảy ra tác động qua lại khi BN tiếp xúc đồng thời với dị ứng nguyên và virus

Tác động hiệp đồng của Virus–Dị nguyên trong cơn hen kịch phát và hen dai dẳng

Virus & Dị nguyên có thể có tác động hiệp đồng gây tổn thương biểu mô HH:

- Nhiễm virus làm tổn thương chức năng hàng rào BV của BMHH – đưa đến gia tăng hấp thu dị nguyên
- Trong hen: BMHH bị tổn thương – Virus tăng sao chép – có khả năng làm bệnh cảnh LS nặng hơn.

Tác động đồng vận giữa mẫn cảm với dị nguyên, phơi nhiễm dị nguyên, và nhiễm virus trong gia tăng nguy cơ nhập viện vì hen ở trẻ em



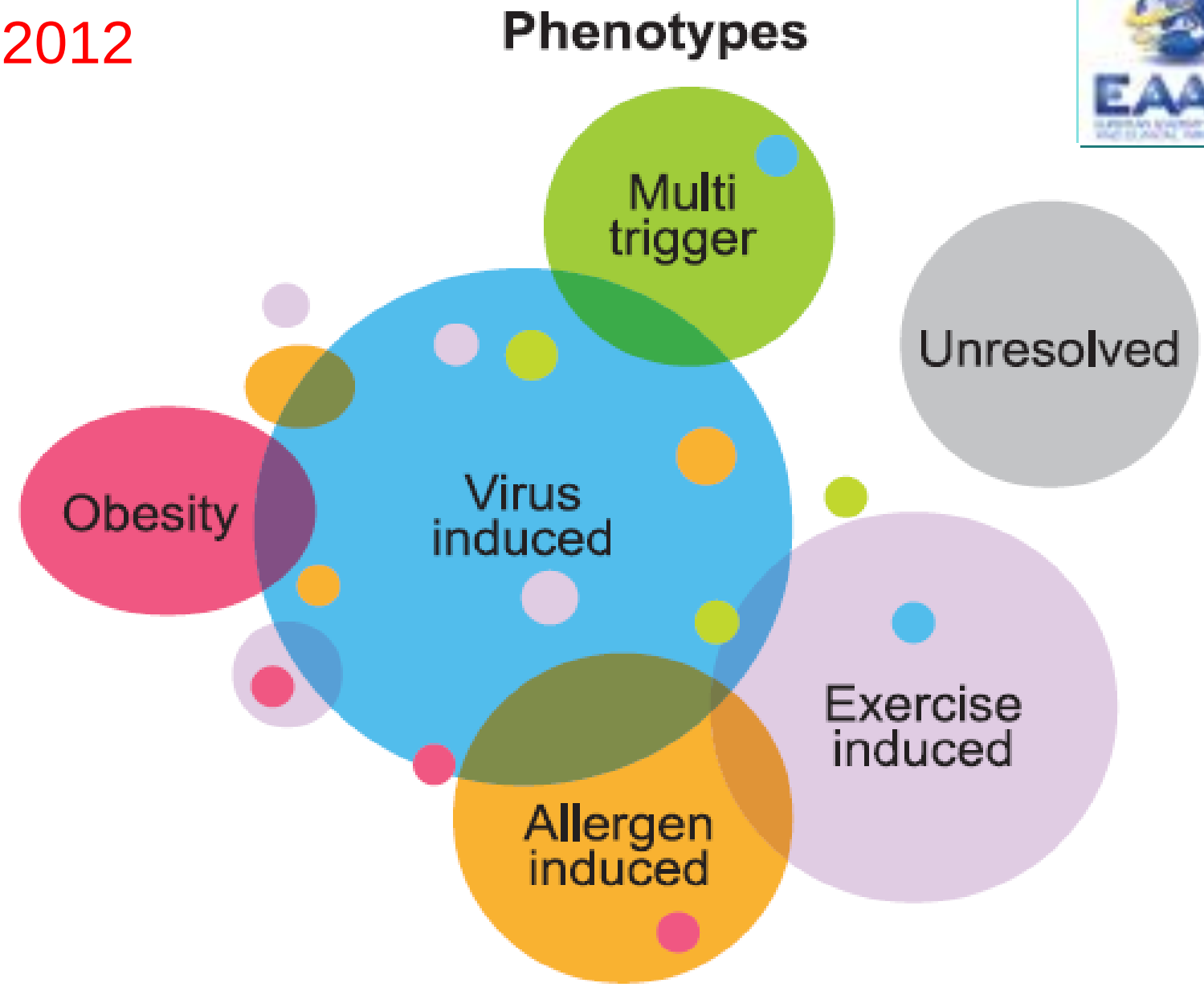
* P=0.05, ** P<0.01, ** P<0.001

Murray CS, Poletti G, Kebadze T. Thorax 2006;61:376–382.

3. ĐIỀU TRỊ KHÒ KHÈ/HEN DO VIRUS THÚC ĐẨY:

các khuyến cáo hiện nay

2012

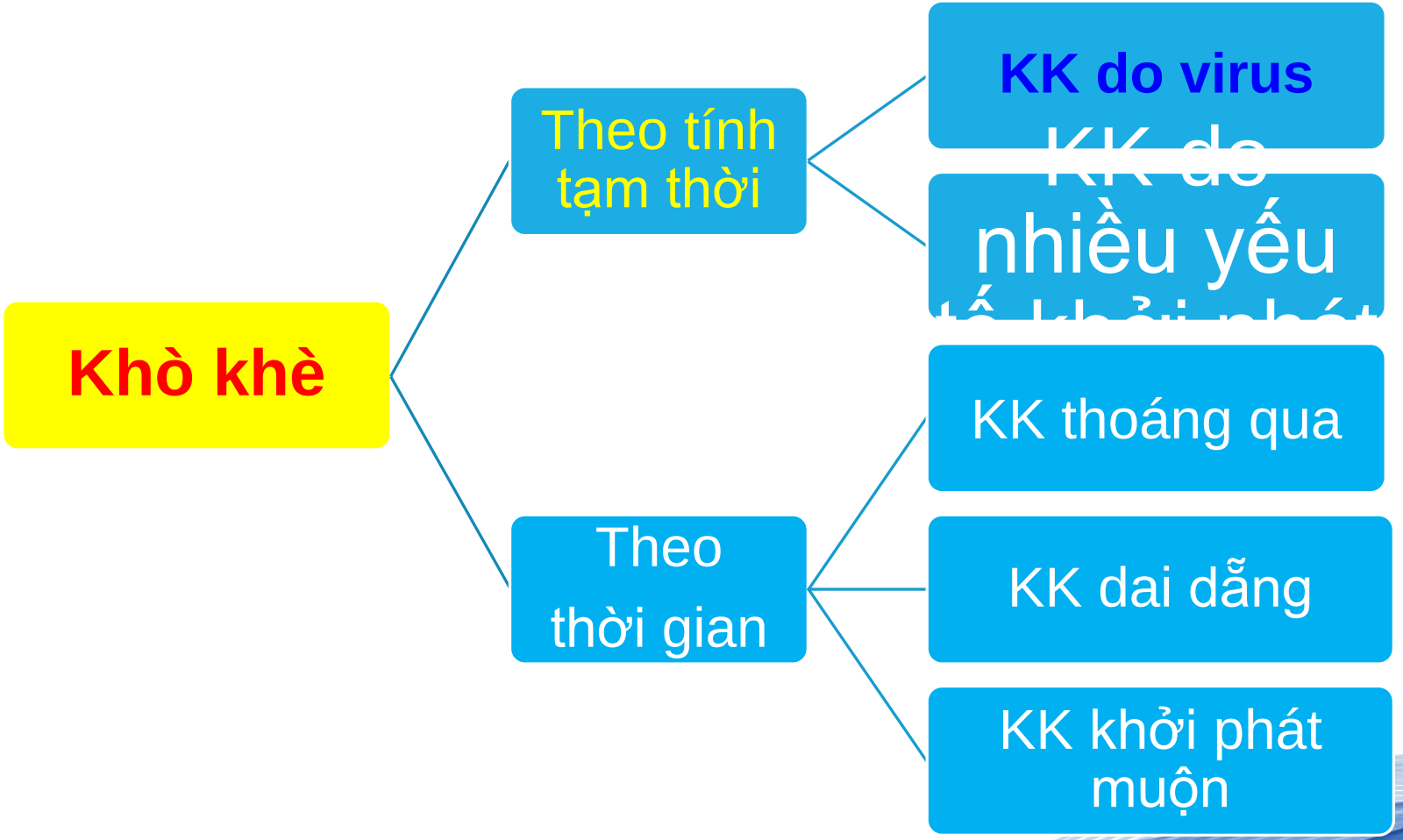


International consensus on (ICON) pediatric asthma

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

CÁC KIỂU HÌNH KHÒ KHÈ THEO ERS - 2008

European Respiratory Society



REVIEW
PRESCHOOL WHEEZING

Eur Respir J 2014; 43: 1172–1177
DOI: 10.1183/09031936.00199913

Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008

Paul L.P. Brand[1,2], Daan Caudri[3], Ernst Eber[4], Erol A. Gaillard[5], Luis Garcia-Marcos[6], Gunilla Hedlin[7], John Henderson[8], Claudia E. Kuehni[9], Peter J.F.M. Merkus[10], Soren Pedersen[11], Arunas Valiulis[12], Göran Wennergren[13] and Andrew Bush[14]

Episodic viral wheeze (EVW)

Multiple trigger wheeze (MTW)

Brand PLP, Caudri D, Eber E. Eur Respir J 2014; 43: 1172–1177
DOI: 10.1183/09031936.00199913

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

HEN DO VIRUS THÚC ĐẨY

European Respiratory Society

Khò khè từng cơn (do virus):

- Khò khè xảy ra thành từng đợt riêng biệt.
- Lâm sàng có bằng chứng kết hợp với cảm lạnh do virus
- Không có khò khè giữa các đợt
- Các cơn lặp đi lặp lại thành khuynh hướng theo mùa

ERS Task Force. Eur Respir J 2008; 32:1096-1110

HEN DO VIRUS THÚC ĐẨY

- Hầu hết chỉ liên quan với trẻ nhỏ:
  85% trẻ hen do virus là 1-3 tuổi
- Trẻ 4-6 tuổi: xu hướng chuyển sang hen do nhiều yếu tố khởi phát.
- Triệu chứng giảm dần đến 6 tuổi.

Ducharme FM, Krajinovic M. Paediatric Respiratory Reviews 2011, 12: 170–176

UpToDate 2023

- **Chưa xác định được điều trị tối ưu** cho khò khè do virus ở trẻ nhũ nhi & tuổi tiền học đường
  - *một phần do kiểu hình khò khè không đồng nhất*
- **Cần cá nhân hóa điều trị** cho mỗi BN tùy độ nặng TC và đáp ứng trước đó với ĐT sẵn có.

ĐIỀU TRỊ
HEN SAU NHIỄM VIRUS

Điều quan trọng là
tối ưu hóa kiểm soát hen
để giới hạn ảnh hưởng của
nhiễm virus, đặc biệt
trước các mùa nhiễm virus.

CHỈ ĐỊNH VÀ LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ

Quyết định bắt đầu ĐT dự phòng trước tiên dựa trên độ nặng & tần suất các đợt khò khè.

- MTW: ICS = lựa chọn hàng đầu.
- **EVW**:
  - Có thể chỉ định **ICS** hay **montelukast**.
  - Cần *ĐT thử & theo dõi đều đặn* để đánh giá đáp ứng (chính yếu).
    - Nếu không đáp ứng sau 2-3 tháng: ngưng, đánh giá lại.
    - Nếu có đáp ứng: hiệu quả của thuốc hay do diễn tiến thuận lợi tự nhiên.

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

ERS TASK FORCE

Eur Respir J 2008; 32:1096-1110

European Respiratory Society

Điều trị duy trì cho khò khè từng cơn do virus:

1. Cần điều trị bằng Montelukast
2. Có thể điều trị thử 1 đợt với ICS ở trẻ tuổi tiền học đường khò khè từng cơn do virus, đặc biệt khi khò khè xảy ra thường xuyên hay có tiền căn hen trong gia đình

Hen khởi phát do nhiễm virus

- Dùng montelukast bắt đầu khi có bắt đầu có triệu chứng hen hay khi có triệu chứng đầu tiên của VHHT ở trẻ hen do virus.

➢ Dùng buổi tối khi đi ngủ ít nhất 7 ngày hoặc cho đến khi hết triệu chứng 48 giờ, tối đa 20 ngày.

Robertson CF, Price D, Henry R. Am J Respir Crit Care Med 2007,175:323–329.

GINA 2023 - Step 1

Lựa chọn hàng đầu: SABA khi cần

Lựa chọn khác: ở trẻ khò khè gián đoạn do nhiễm virus - không có TC giữa các cơn, đặc biệt trẻ có cơ địa dị ứng (mAPI+):
nếu *ĐT SABA hít không đủ hiệu quả*,
có thể xem xét ICS liều cao, gián đoạn.

- *Do nguy cơ tác dụng phụ của ICS*
  nên chỉ xem xét nếu BS tin rằng
  ĐT này sẽ được dùng một cách phù hợp.

HEN DỊ ỨNG TP. HCM
MIỄN DỊCH LÂM SÀNG
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
Hội nghị thường niên 2023

GINA 2023 - Step 2

Lựa chọn hàng đầu: ICS liều thấp + SABA khi cần

Ở trẻ nhỏ khò khè tái phát, gián đoạn sau nhiễm virus: các NC gần đây cho thấy cả LTRA gián đoạn lẫn thường xuyên không giúp giảm được cơn hen kịch phát cần dùng OCS (CCớ A).

HEN DỊ ỨNG TP. HCM
MIỄN DỊCH LÂM SÀNG
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
Hội nghị thường niên 2023

GINA 2023 - Step 2

Ở trẻ tiền học đường khò khè sau nhiễm virus thường xuyên & có TC giữa các cơn:

- Có thể xem xét chỉ định ICS khi cần hay từng đợt, nhưng cần chỉ định ICS thường xuyên trước tiên.
- Hiệu quả của ICS từng đợt liều cao hay ICS dùng đều đặn trên cơn hen kịch phát tương tự nhau.

ORIGINAL ARTICLE

Preemptive Use of High-Dose Fluticasone for Virus-Induced Wheezing in Young Children

Francine M. Ducharme, M.D., Chantal Lemire, M.D., Francisco J.D. Noya, M.D., G. Michael Davis, M.D., Nathalie Alos, M.D., Hélène Leblond, M.D., Cheryl Savdie, M.Sc., Jean-Paul Collet, M.D., Ph.D., Lyudmyla Khomenko, Ph.D., Georges Rivard, M.D., and Robert W. Platt, Ph.D.

Vì khả năng sử dụng ICS liều cao quá mức, không nên áp dụng cách dự phòng này trong thực hành lâm sàng cho đến khi các tác dụng phụ lâu dài được làm sáng tỏ

Ducharme et al. NEJM 2009;360;339-353.

III. NHIỄM TRÙNG DO TNKĐH VÀ HEN TRẺ EM

1. NHIỄM TNKĐH & CƠN HEN CẤP

- Nhiều NC: TNKĐH dương tính / cơn hen cấp.
- Johnston, Martin (2004) phân tích gộp 12 NC: 9/12 NC cho thấy có kết hợp giữa cơn hen cấp và nhiễm TNKĐH (M pneumoniae, C pneumoniae)

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

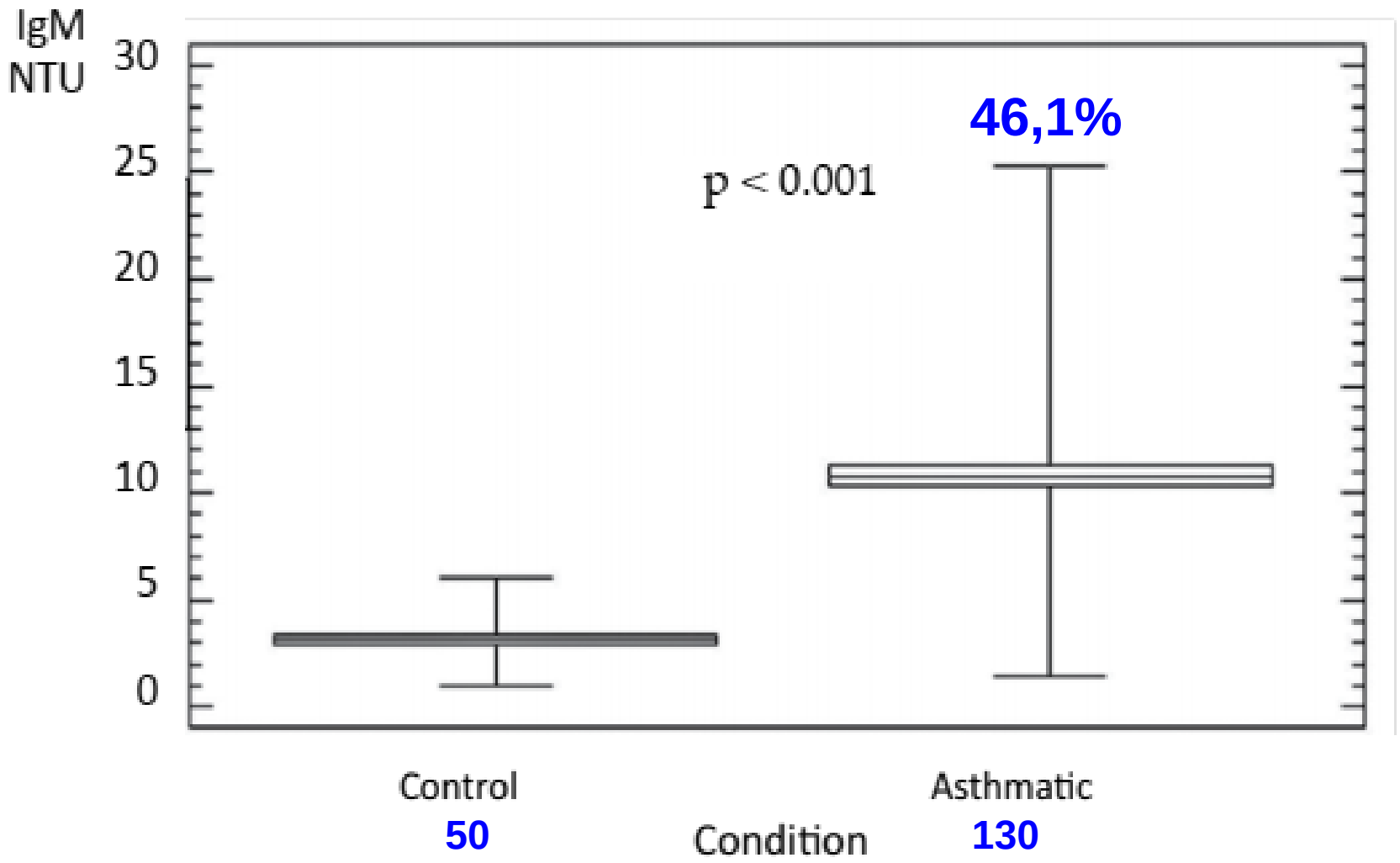
Mycoplasma pneumoniae & cơn hen cấp ở trẻ em

Tỷ lệ Mp(+) trong cơn hen cấp ở trẻ em:

- Freymuth F (1999): 3% ở trẻ > 2 tuổi
- Biscardi S (2004): 20% ở trẻ 2–15 tuổi
- Maffey AF (2010): 6.6% ở trẻ 4–16 tuổi
- Wood PR (2013): 64%
- Kassisse E (2018): 46%

Wood PR, Hill VL, Burks ML et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 110(5): 328–334
Freymuth F, Vabret A, Brouard J et al. J Clin Virol. 1999; 13:131–9.
Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C et al. Pediatr Pulmonol. 2010; 45:619–25.
Biscardi S, Lorrot M, Marc E et al. Clin Infect Dis. 2004; 38:1341–6.
Kassisse E, García H, Prada L, et al. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):179-185

Immunoglobulin M levels. Comparison between asthmatic patients and control



Kassisse E, García H, Prada L, et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):179-185

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

Nhiễm Mycoplasma pneumoniae và hen nguy kịch ở trẻ em

Hồi cứu tất cả BN nhập PICU vì cơn hen nguy kịch ở BV ĐH Tampa, Florida, USA:
44 BN trong vòng 12 th

- **42%** Mp (+)
- *Không khác biệt có ý nghĩa* về TG nằm viện, TG nằm PICU, TG cần phun KD albuterol liên tục, số ngày cần thở oxygen giữa 2 nhóm Mp (+) và Mp (-) (P>0.05).

➢ KL: *Nhiễm Mp đóng vai trò có ý nghĩa trong cơn hen & cơn hen nguy kịch ở trẻ em.*

Hanhan U, Orlowski J, Fiallos M. The Open Respiratory Medicine Journal, 2008, 2, 35-38

Chlamydia pneumoniae
& cơn hen cấp ở trẻ em

Vai trò của Cp trong cơn hen cấp ở trẻ em kém nổi bật hơn Mp:

- Tỷ lệ nhiễm Cp ở trẻ em ít hơn ?
- Vai trò thật sự của Cp ?

Bicardi S (2004): 119 trẻ hen 2-15 tuổi

- Nhiễm trùng cấp trong cơn hen cấp do Mp: 20%, Cp: 3.4%
- 51 trẻ có cơn hen đầu: Nhiễm trùng cấp do Mp: 50%, Cp: 8.3%.

Biscardi S, Lorrot M, Marc E et al. Clin Infect Dis 2004; 38(10): 1341-1346

Respiratory Research

Cosentini R, Tarsia P, Canetta C et al. Respiratory Research 2008, 9:48

Research

Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection

Table 3: Lung function in the two different groups of patients with acute atypical infection (AAI) and patients without AAI during the study period.

	Patients with AAI (22)	Patients without AAI (36)	p
PEF predicted (L/min)	546.9 ± 85.4	509.8 ± 101.9	0.159
PEF admission (L/min)	205.9 ± 104.1	276.9 ± 117.3	0.023
PEF % of predicted on admission	38.3 ± 18.3	55.3 ± 19.5	0.002
FEV1% on admission	39.73 ± 19.64 (11 pts)	58.53 ± 20.43 (19 pts)	0.02
FEV1% Visit 1 (2–4 days)	70.91 ± 25.6	89.14 ± 17.07	0.002
FEV1% Visit 2 (10–14 days)	76.30 ± 24.54	92.91 ± 13.89	0.002
FEV1% Visit 3 (4–8 weeks)	85.05 ± 19.13	92.26 ± 14.44	0.114
Acute severe attack (number of patients)	15	12	0.01 OR 4.29, 95% CI 1.38–13.32

2. NHIỄM TNKĐH VÀ HÌNH THÀNH BỆNH HEN

Kém rõ ràng

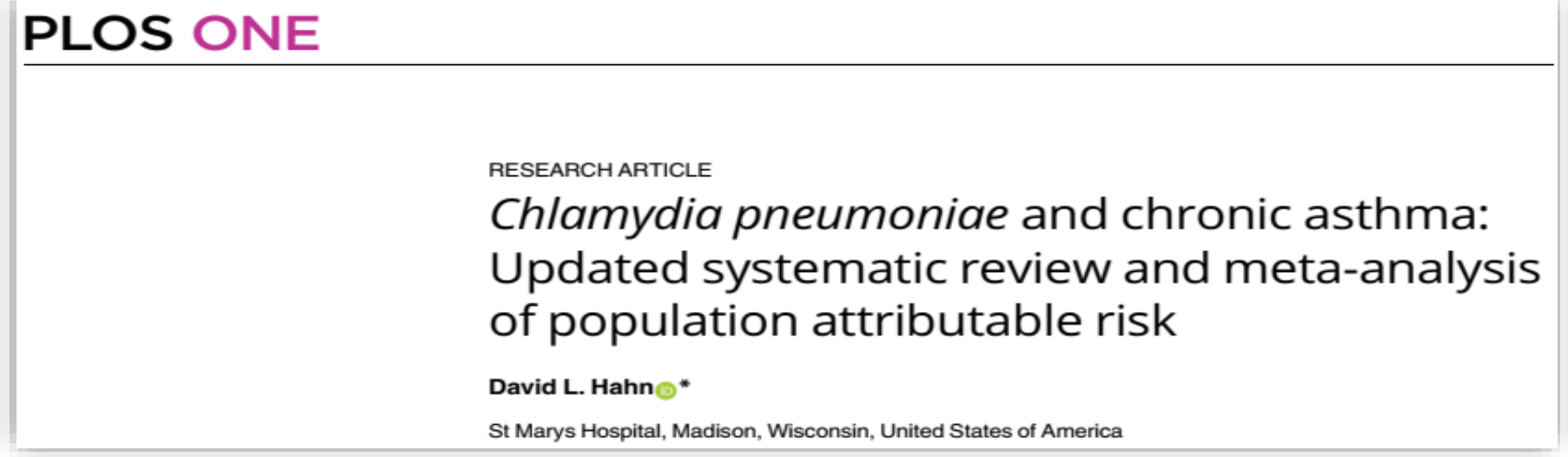
Vai trò của C pneumoniae trong hình thành bệnh hen ở trẻ em

Zaitsu(2009) so sánh 103 trẻ nhũ nhi & trẻ em khò khè lần đầu với 64 trẻ khỏe mạnh (nhóm chứng).

- Huyết thanh chẩn đoán (+) với C pneumoniae cao hơn ở trẻ khò khè so với nhóm chứng (44.7% vs 17.2%).
- Trẻ khò khè có C pneumoniae (+) có nguy cơ tiến triển thành hen cao hơn trẻ (-) (RR = 2.9).

Zaitsu M. J Asthma. 2009 Nov;46(9):967-8.

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


PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Chlamydia pneumoniae and chronic asthma: Updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk

David L. Hahn*

St Marys Hospital, Madison, Wisconsin, United States of America

Tổng quan hệ thống các NC từ 2000 đến 2020:

- Tiến cứu dài hạn về nhiễm Cp và hen
- Các NC cỡ mẫu không lớn
  - Khoảng ½ NC bệnh chứng cho thấy có ít nhất 1 biomarkers nhiễm Cp (+) ở BN hen mạn tính.
  - Một số NC báo cáo về độ nặng của hen: biomarkers Cp (+) kết hợp có ý nghĩa với mức độ nặng của bệnh hen (P<0.00001)

Hahn DL.
PLoS ONE (2021)
16(4): e0250034

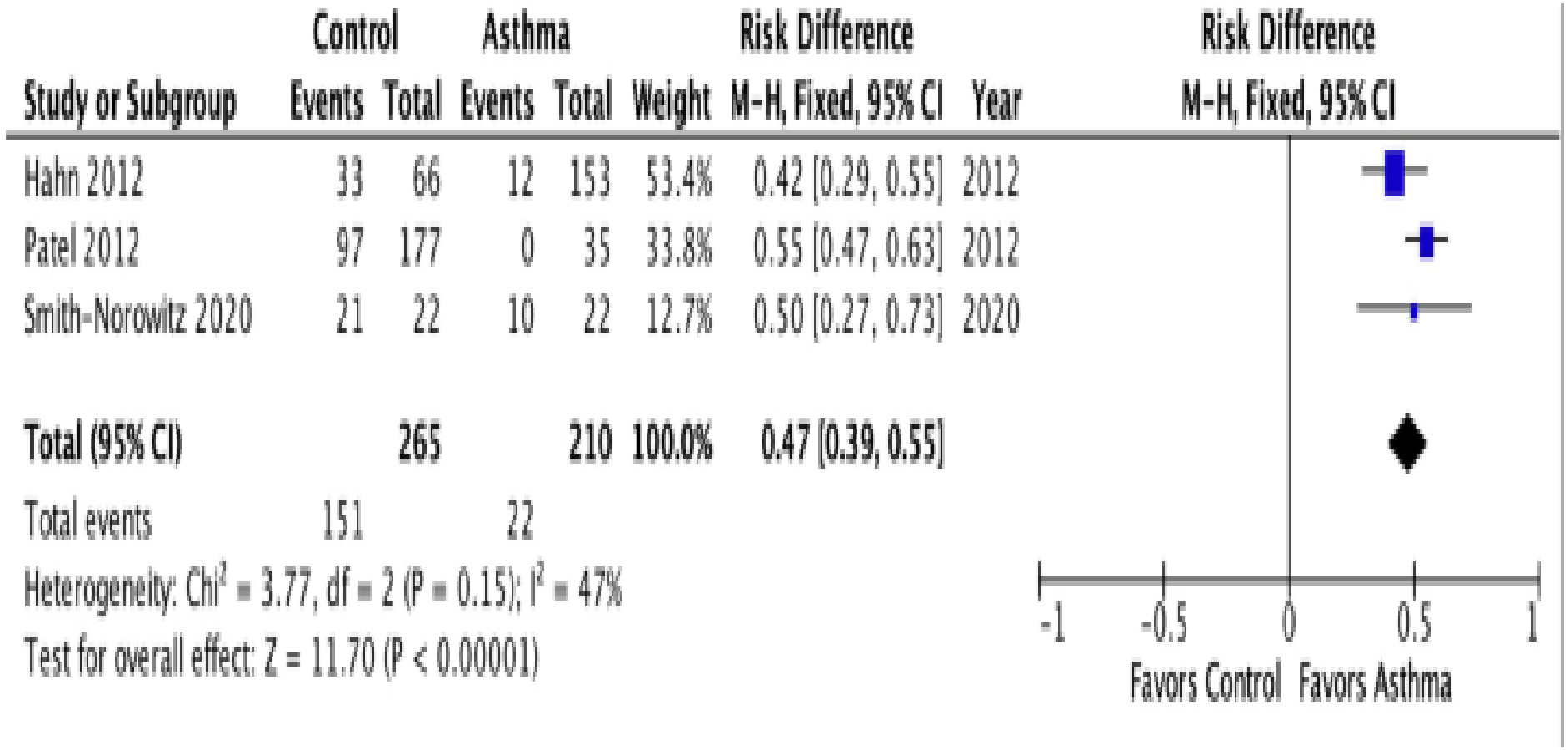
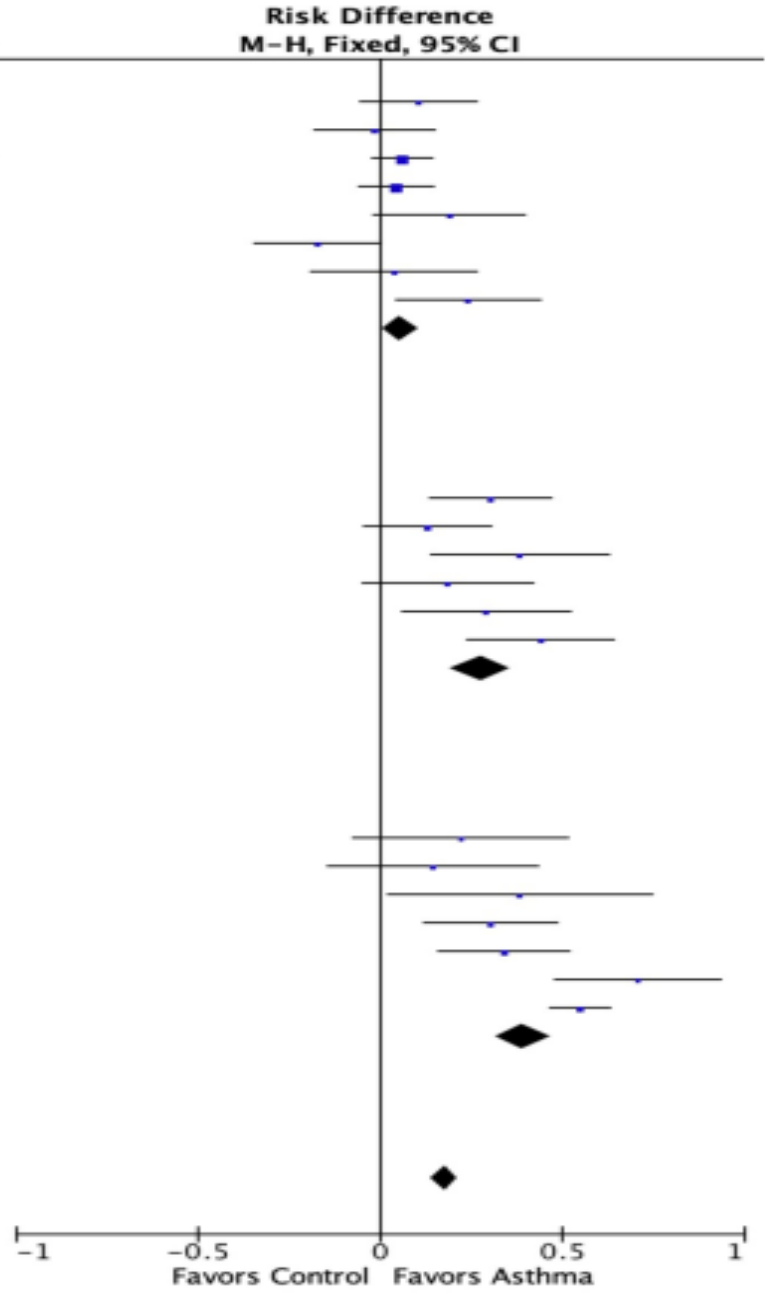


Fig 4. Meta-analysis of population attributable risk for *C. pneumoniae*-specific IgE in pediatric and adult asthma combined. Pediatric asthma: Patel 2012. Adult asthma: Hahn 2020 & Smith-Norowitz 2020. Population attributable risk varies from 0 (0%: contributes to none of the disease) to 1 (100%: contributes to all of the disease).

Study or Subgroup	Asthma Events	Asthma Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
5.1.1 Mild/Controlled							
von Hertzen 2002 IgA	13	49	8	50	4.6%	0.11 [-0.05, 0.27]	2002
von Hertzen 2002 IgG	11	49	12	50	4.6%	-0.02 [-0.18, 0.15]	2002
Paldanius 2007 IgA	28	123	66	393	17.4%	0.06 [-0.02, 0.14]	2007
Paldanius 2007 IgG	61	123	178	394	17.4%	0.04 [-0.06, 0.15]	2007
Wazir 2007 IgG	8	26	4	34	2.7%	0.19 [-0.02, 0.40]	2007
Specjalski 2011 IgA	3	25	17	58	3.2%	-0.17 [-0.35, -0.00]	2011
Specjalski 2011 IgG	10	25	21	58	3.2%	0.04 [-0.19, 0.27]	2011
Hahn 2012 IgE	8	25	4	51	3.1%	0.24 [0.04, 0.44]	2012
Subtotal (95% CI)		**445**		**1088**	**56.4%**	**0.05 [0.00, 0.10]**	
Total events	142		310				
Heterogeneity: $Chi^2 = 12.88$, df = 7 (P = 0.08); $I^2 = 46\%$							
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)							
5.1.2 Moderate/Partly Controlled							
von Hertzen 2002 IgA	25	54	8	50	4.8%	0.30 [0.14, 0.47]	2002
von Hertzen 2002 IgG	20	54	12	50	4.8%	0.13 [-0.04, 0.31]	2002
Wazir 2007 IgG	10	20	4	34	2.3%	0.38 [0.14, 0.63]	2007
Specjalski 2011 IgA	11	23	17	58	3.1%	0.19 [-0.05, 0.42]	2011
Specjalski 2011 IgG	15	23	21	58	3.1%	0.29 [0.06, 0.52]	2011
Hahn 2012 IgE	14	27	4	51	3.3%	0.44 [0.24, 0.64]	2012
Subtotal (95% CI)		**201**		**301**	**21.4%**	**0.28 [0.19, 0.36]**	
Total events	95		66				
Heterogeneity: $Chi^2 = 6.61$, df = 5 (P = 0.25); $I^2 = 24\%$							
Test for overall effect: Z = 6.50 (P < 0.00001)							
5.1.3 Severe/Uncontrolled							
von Hertzen 2002 IgA	6	13	12	50	1.9%	0.22 [-0.07, 0.52]	2002
von Hertzen 2002 IgG	5	13	12	50	1.9%	0.14 [-0.15, 0.43]	2002
Wazir 2007 IgG	4	8	4	34	1.2%	0.38 [0.02, 0.75]	2007
Specjalski 2011 IgA	28	47	17	58	4.8%	0.30 [0.12, 0.49]	2011
Specjalski 2011 IgG	33	47	21	58	4.8%	0.34 [0.16, 0.52]	2011
Patel 2012 IgE	11	14	4	51	2.0%	0.71 [0.48, 0.93]	2012
Hahn 2012 IgE	97	177	0	35	5.4%	0.55 [0.47, 0.63]	2012
Subtotal (95% CI)		**319**		**336**	**22.2%**	**0.39 [0.32, 0.47]**	
Total events	184		70				
Heterogeneity: $Chi^2 = 26.47$, df = 6 (P = 0.0002); $I^2 = 77\%$							
Test for overall effect: Z = 10.21 (P < 0.00001)							
Total (95% CI)		**965**		**1725**	**100.0%**	**0.18 [0.14, 0.21]**	
Total events	421		446				
Heterogeneity: $Chi^2 = 155.53$, df = 20 (P < 0.00001); $I^2 = 87\%$							
Test for overall effect: Z = 9.30 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 60.04$, df = 2 (P < 0.00001), $I^2 = 96.7\%$							



Hahn DL.
PLoS ONE (2021)
16(4): e0250034

Fig 5. Meta-analysis of population attributable risk for *C. pneumoniae-specific* IgG, IgA & IgE in pediatric and adult asthma by severity subgroups. Pediatric asthma: Patel 2012. Adult asthma: All others. Population attributable risk varies from 0 (0%: contributes to none of the disease) to 1 (100%: contributes to all of the disease).

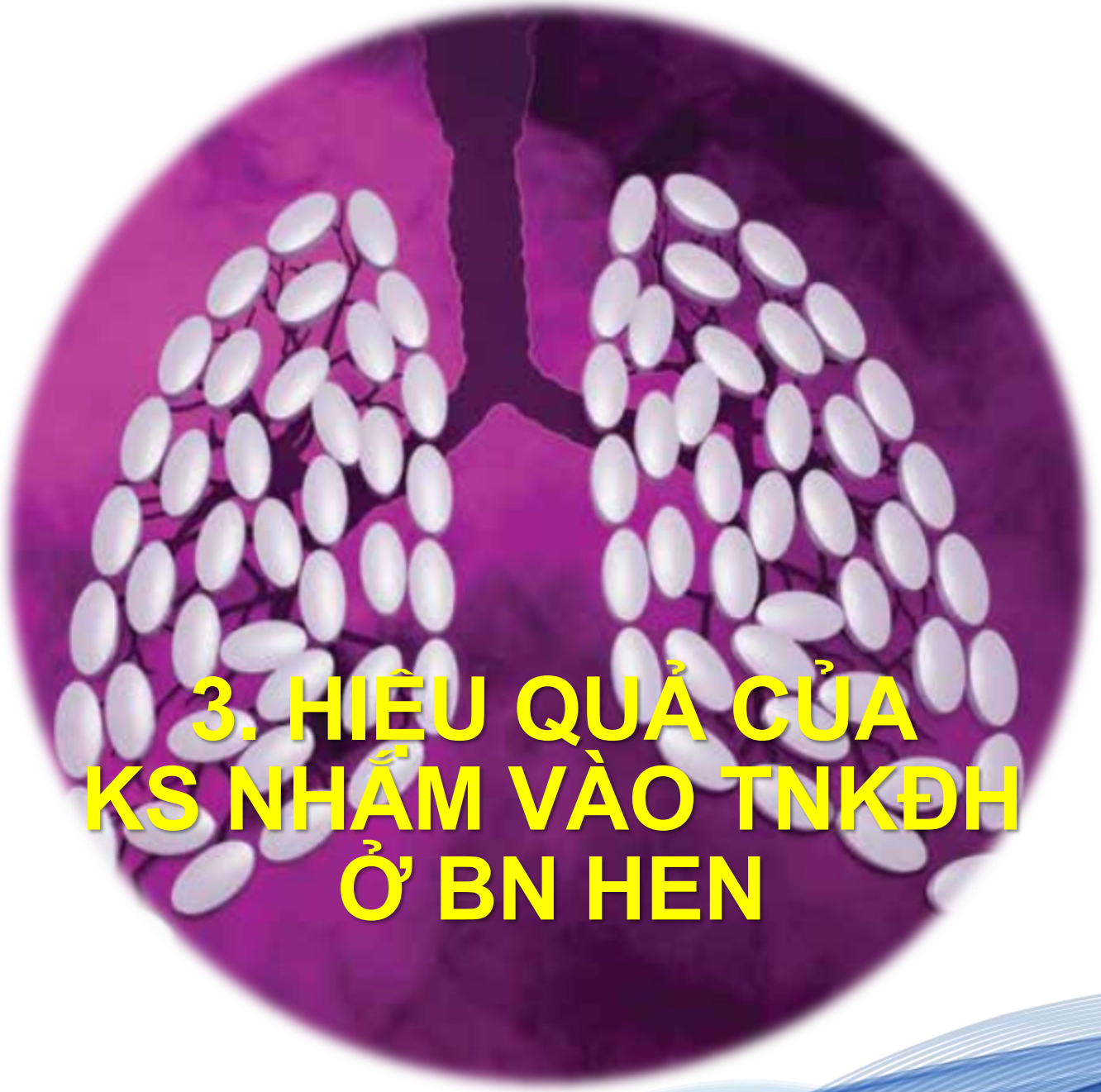
Vai trò của nhiễm Cp nội bào mạn tính và bệnh sinh hen

Webley WC, Hahn DL.
Respiratory Research 2017,18:98

Vai trò của M pneumoniae
trong hình thành bệnh hen

- Không rõ ràng
- Kim (2000): NC 38 trẻ nhập viện vì VP do M pneumoniae so với 17 trẻ nhiễm trùng hô hấp trên do Mp (không tổn thương phổi) (nhóm chứng)
  - HRCT 1.0-2.2 năm sau nhiễm trùng.
  - 37% trẻ nhiễm Mp so với 12% nhóm chứng có bất thường: dày thành PQ, bẩy khí đưa đến tắc nghẽn đường dẫn khí.

HEN DỊ ỨNG
TP. HCM
MIỄN DỊCH LÂM SÀNG
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
Hội nghị thường niên 2023



3. HIỆU QUẢ CỦA KS NHẮM VÀO TNKĐH Ở BN HEN

Tác dụng trên hen của macrolides

- Dù nhiều NC gợi ý vai trò của TNKĐH trong cơn hen cấp, hen mạn tính, mức độ nặng của bệnh hen, việc SD KS như **macrolides** vẫn còn NC và *chưa được khuyến cáo thường quy*.
- Cơ chế tác dụng trên hen của macrolides chưa được biết rõ & nhiều khả năng do nhiều yếu tố trực tiếp / gián tiếp: tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm / điều hòa miễn dịch, hay cả 2.

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

Efficacy of Macrolides on Acute Asthma or Wheezing Exacerbations in Children with Recurrent Wheezing: A Systematic Review and Meta-analysis

RCT so sánh macrolides với placebo hay ĐT chuẩn trong ĐT cơn cấp ở trẻ < 18 tuổi – cơn hen / khò khè tái phát.

Chỉ 03 NC hội đủ TC NC (n = 334 trẻ, 410 đợt cấp)

- Không khác biệt về TG NV, về TG đến cơn cấp tái phát khác giữa các nhóm (HR 0.96; 95% CI 0.71–1.28; I = 0%; p = 0.77).
- 01 NC: trẻ ĐT macrolides có TG lui bệnh ngắn hơn, giảm có ý nghĩa độ nặng các TC, giảm nhu cầu SD salbutamol

➢ KL: Ít có bằng chứng ủng hộ việc SD macrolide ở trẻ có cơn hen cấp hay khò khè cấp tái phát.

Pincheira MA, Bacharier LB, Castro-Rodriguez JA. Pediatric Drugs **22**, 217–228 (2020)

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

Journal of Clinical Medicine

MDPI

Article

Effects of Macrolide Treatment during the Hospitalization of Children with Childhood Wheezing Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Chien-Yu Lin [1], Tzu-Lin Yeh [2,3], Shu-Jung Liu [4], Hsin-Hui Lin [5], Yu-Jyun Cheng [1], Hua-His Hung [1], Mu-Chieh Tsai [1], Jui-Ming Liu [6,7] and Wei-Te Lei [1,8,*]

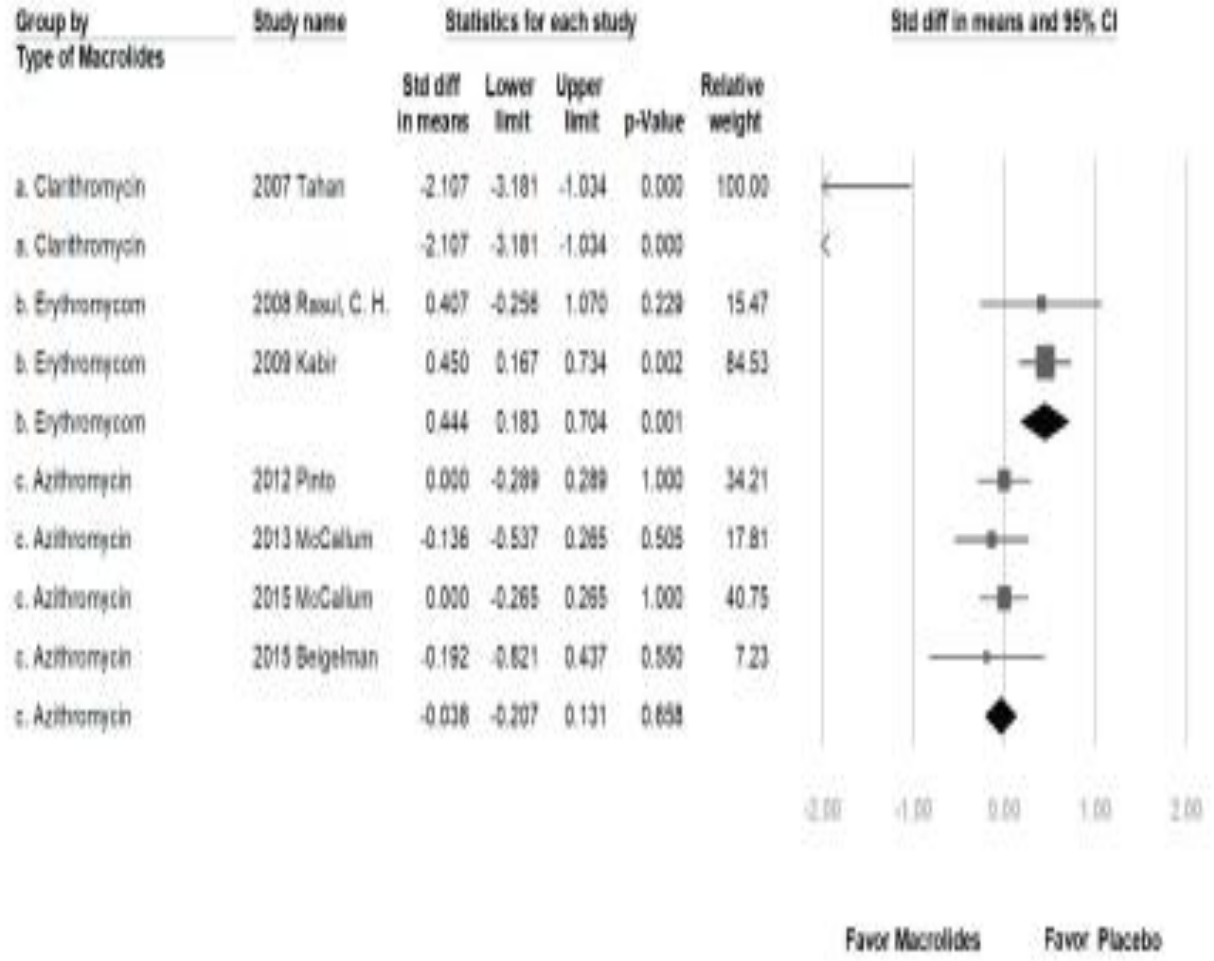
23 NC – trẻ < 5 tuổi.

Azithromycin (13/23),Clarithromycin (6/23).

Dù lợi ích của macrolide được báo cáo ở vài NC nhưng nhìn chung: không khác biệt về TG NV, TG thở oxygen, TC – DH suy hô hấp, tỷ lệ tái nhập viện ở BN ĐT macrolides.

- Không khuyến cáo SD thường quy macrolides ở BN nhập viện vì hen / khò khè cấp

Lin CY, Yeh TL, Liu SJ et al. *J. Clin. Med.* **2018**, *7*, 432



Forrest plot of the LOS in the macrolide-treated and placebo group

Forrest plot of the duration of oxygen demand in the macrolide-treated and placebo group

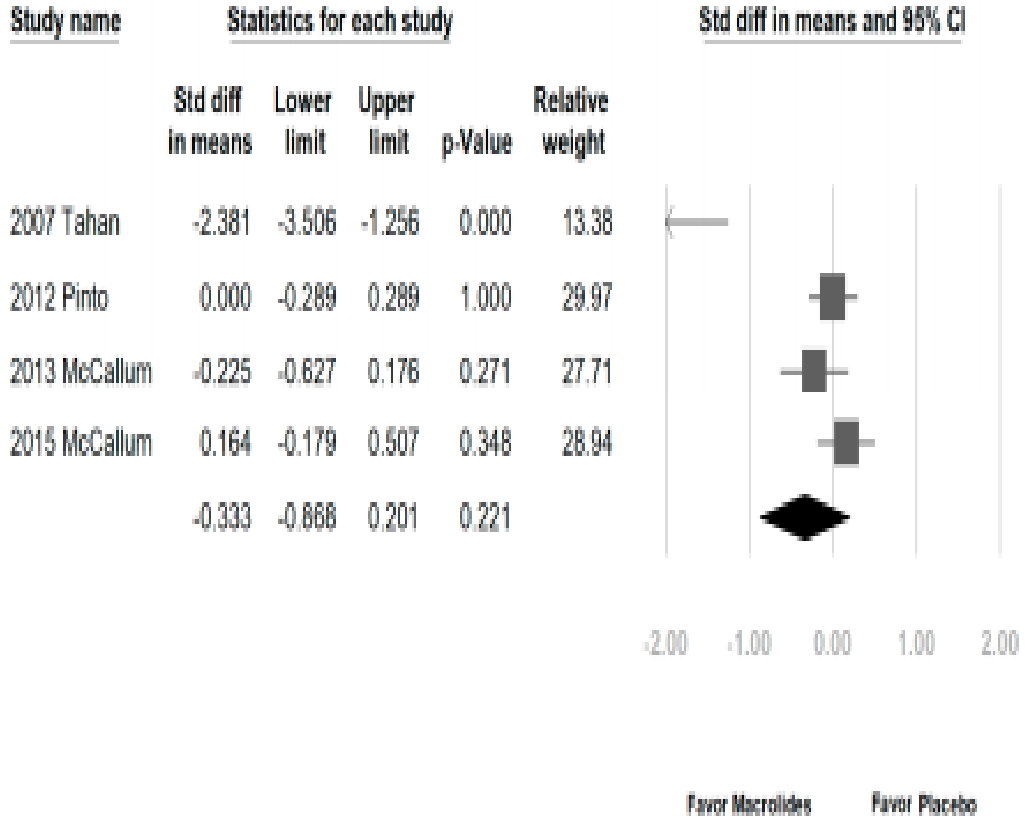
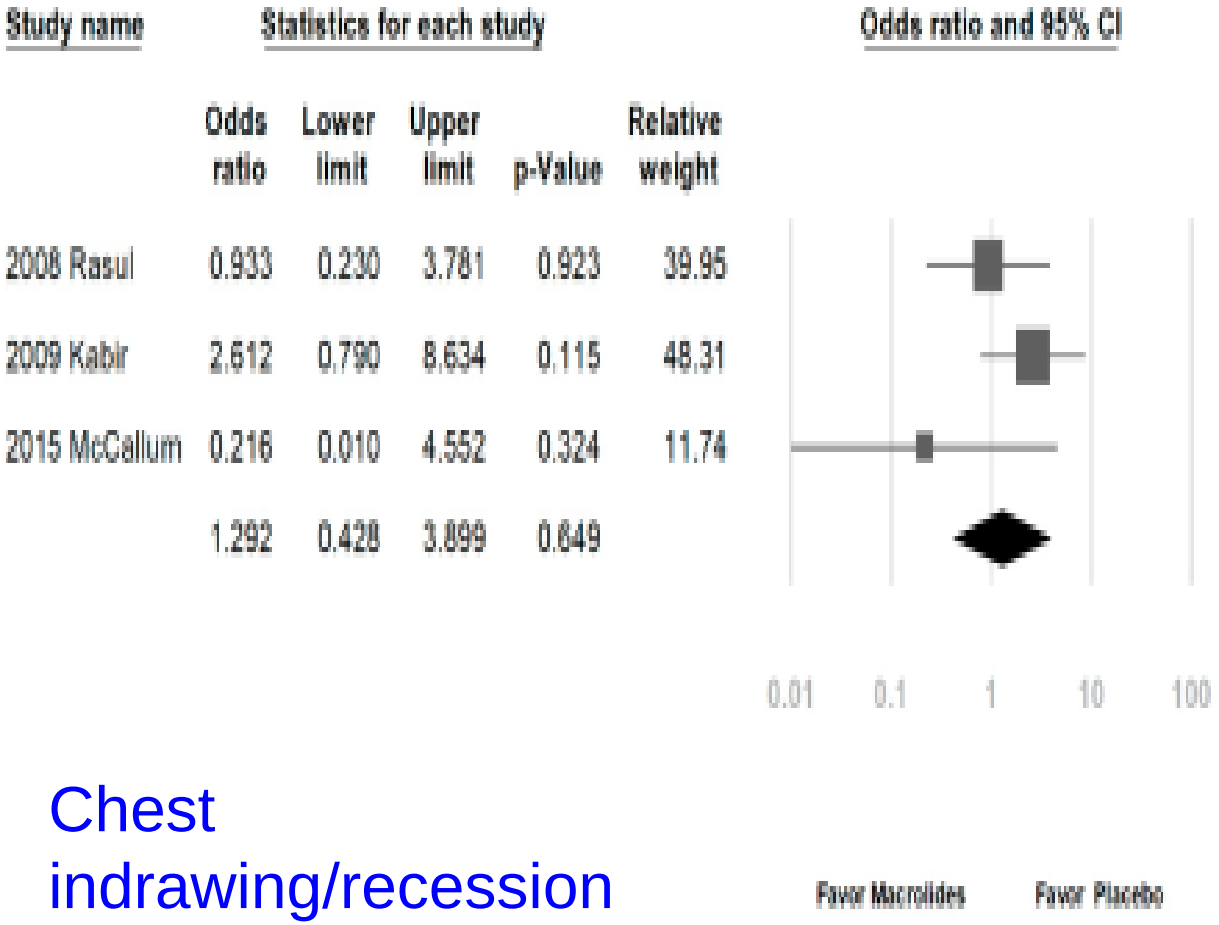
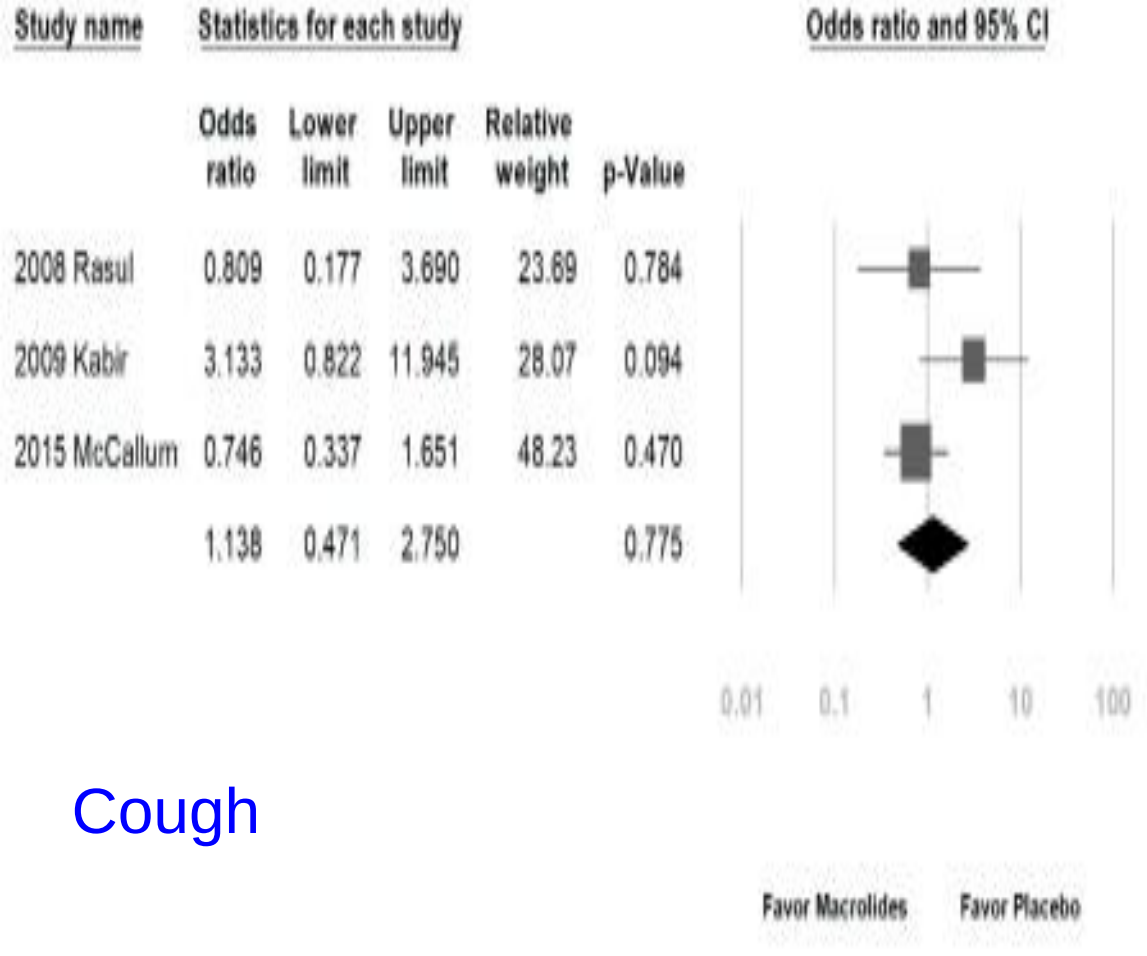


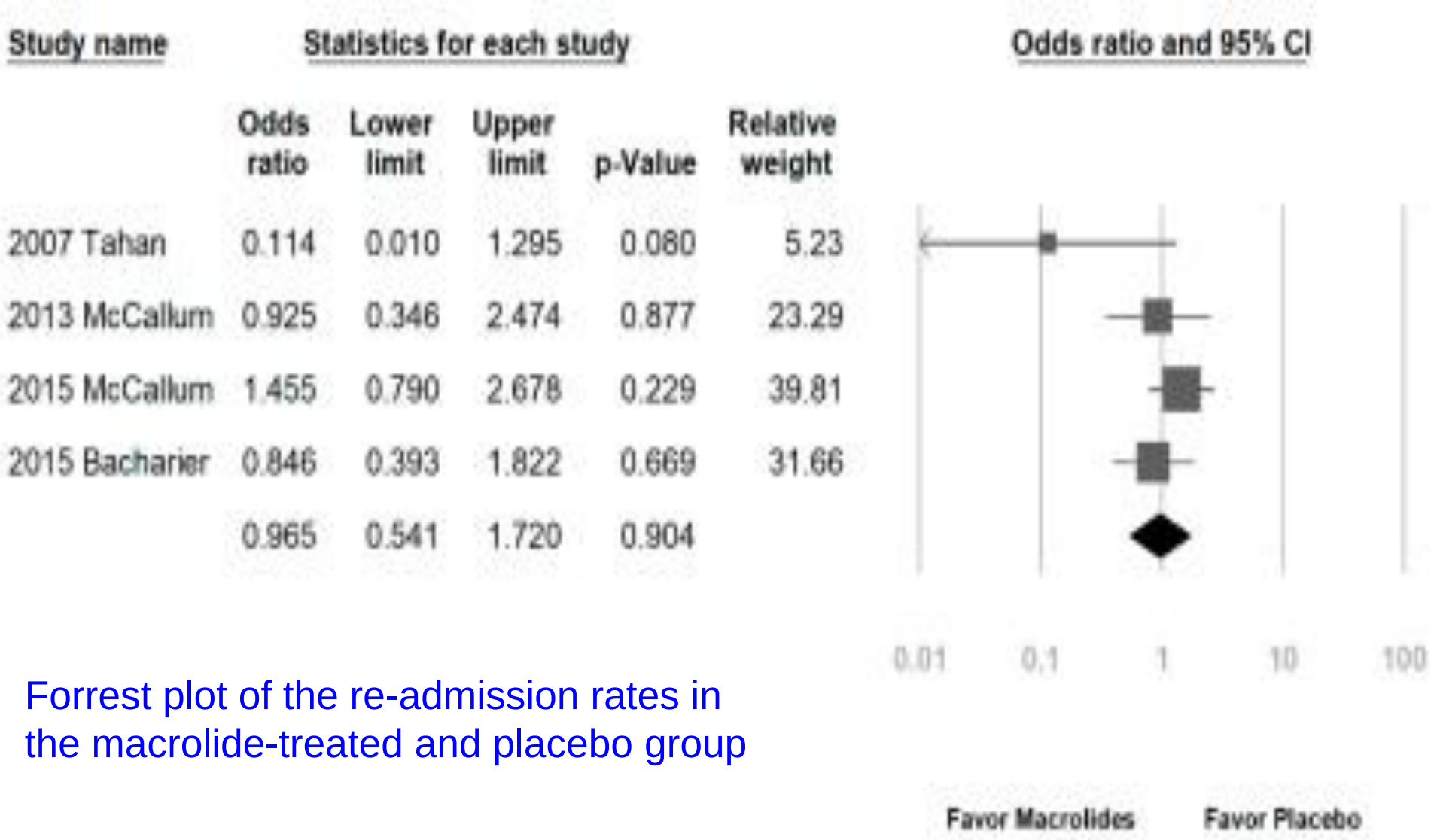
Figure 3. Forrest plot of the duration of oxygen demand (DOD) in the macrolide-treated and placebo groups.



Chest indrawing/recession



Cough



Forrest plot of the re-admission rates in the macrolide-treated and placebo group

Figure 5. Forrest plot of the re-admission rates after this event in the macrolide-treated and placebo groups.

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

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD002741

Antibiotics for exacerbations of asthma (Review)

Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A

06 NC hội đủ TC NC - 681 người lớn & trẻ em – cơn hen cấp.

- 03 NC ở trẻ em
- 04 NC SD macrolide

➢ Ít có bằng chứng cho thấy SD KS vào thời điểm cơn hen cấp có thể cải thiện các TC hen và PEFR so với ĐT chuẩn hay placebo.

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

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 11. Art. No.: CD002997

Macrolides versus placebo for chronic asthma (Review)

Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G

- 21 NC hội đủ TC NC - 1973 BN hen dai dẳng hay hen nặng
  - Chỉ có 04 NC ở trẻ em.
- ĐT bằng macrolide hay placebo trong ít nhất 04 tuần.

[Intervention Review]

Macrolides versus placebo for chronic asthma

Điều trị bằng Macrolides:

- Giảm đợt cấp cần nhập viện so với placebo (OR: 0.47, 95% CI: 0.20-1.12; 2 NC – 529, chứng cớ mức độ trung bình).
- Giảm các cơn cấp cần khám cấp cứu và/hoặc cần ĐT SCS (rate ratio RaR 0.65, 95% CI 0.53-0.80; 4 NC -640 BN; chứng cớ mức độ trung bình).
- Giảm các TC (đo lường bằng thang TC) (standardised mean difference (SMD) -0.46, 95% CI -0.81- -0.11; 4 NC, 136 BN; chứng cớ mức độ rất thấp).
- Cải thiện nhỏ ACQ (SMD -0.17, 95% CI -0.31 to -0.03; 5 NC, 773 BN; chứng cớ mức độ thấp).

Should macrolides be used for chronic asthma?

THE COCHRANE COLLABORATION

25 NC-2000 BN ĐT bằng macrolides/placebo.

- Macrolides tốt hơn placebo trong giảm các đợt cấp, có thể có ích ở 1 số BN trong cải thiện các TC hen, kiểm sát hen, chất lượng cuộc sống, và CN phổi
- Lợi ích nhiều bao nhiêu & cho ai: chưa chắc chắn.
- Dựa trên 1 NC thực hiện tốt, azithromycin có thể có một số lợi ích ở BN hen nặng, nhưng nhìn chung, các dữ kiện không đủ ủng hộ SD macrolides cho tất cả BN hen ở bất kỳ mức độ nặng nào.
- Không ghi nhận TD phụ nghiêm trọng của macrolides

HEN NẶNG/KHÓ KIỂM SOÁT Ở TRẺ EM

Trẻ 6-11 tuổi

Từ bước **6a**:
Cân nhắc ĐT bổ sung không sinh học: **Macrolides**,…

Trong số các điều trị mới cho hen kháng trị, macrolides có vẻ là 1 trong các biện pháp hứa hẹn nhất

THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE

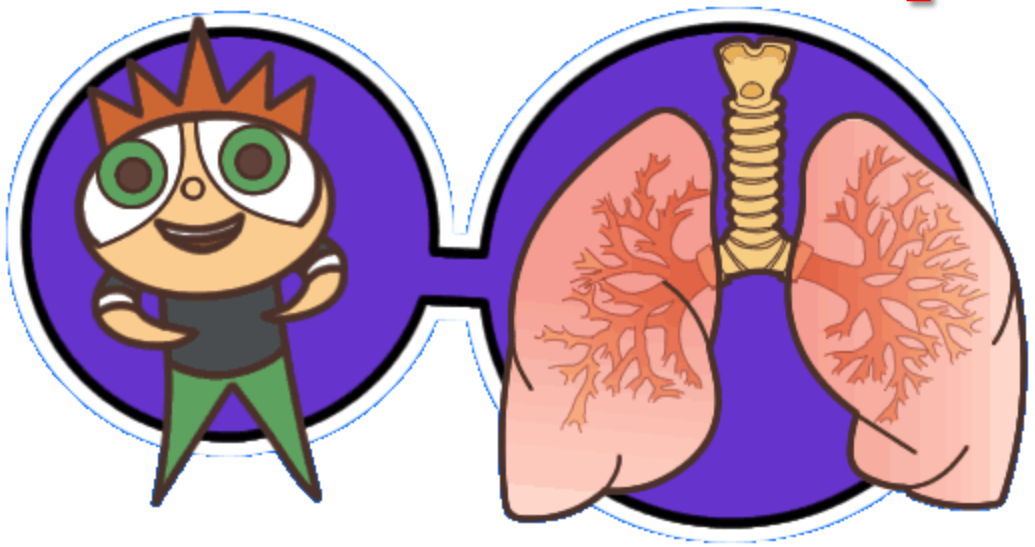
THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE | DECEMBER 2019 | VOL 68, NO 10

David L. Hahn, MD, MS
Department of Family Medicine and Community Health, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison

dlhahn@wisc.edu

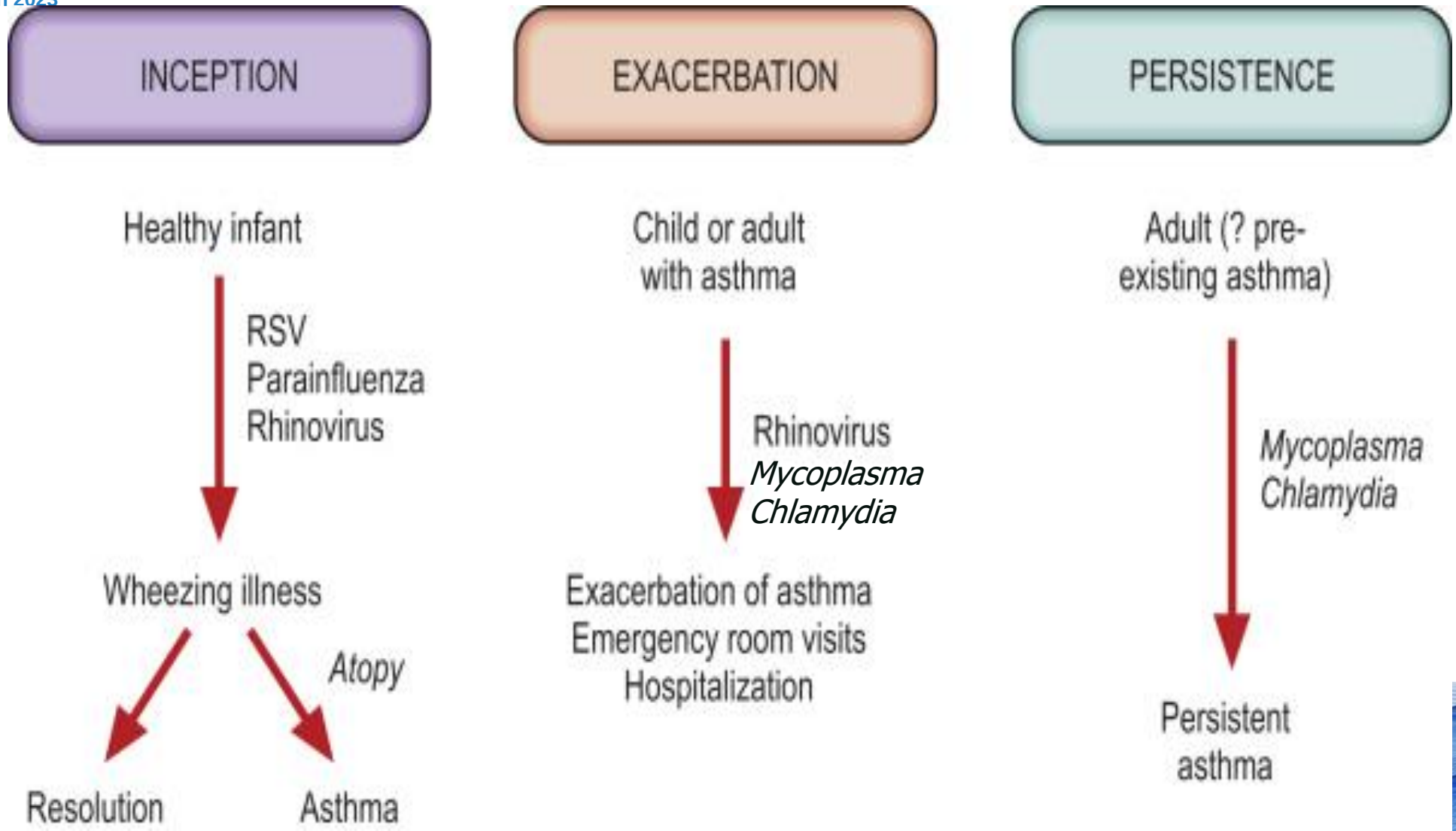
When guideline treatment of asthma fails, consider a macrolide antibiotic

IV. KẾT LUẬN



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

MỐI QUAN HỆ GIỮA HEN – NHIỄM VIRUS & TNKĐH



- Hen và nhiễm trùng hô hấp, đặc biệt do virus, TNKĐH có mối liên quan chặt chẽ với nhau.
- Cần có thêm nghiên cứu để tối ưu hóa điều trị ở trẻ em.

Chân thành cám ơn