

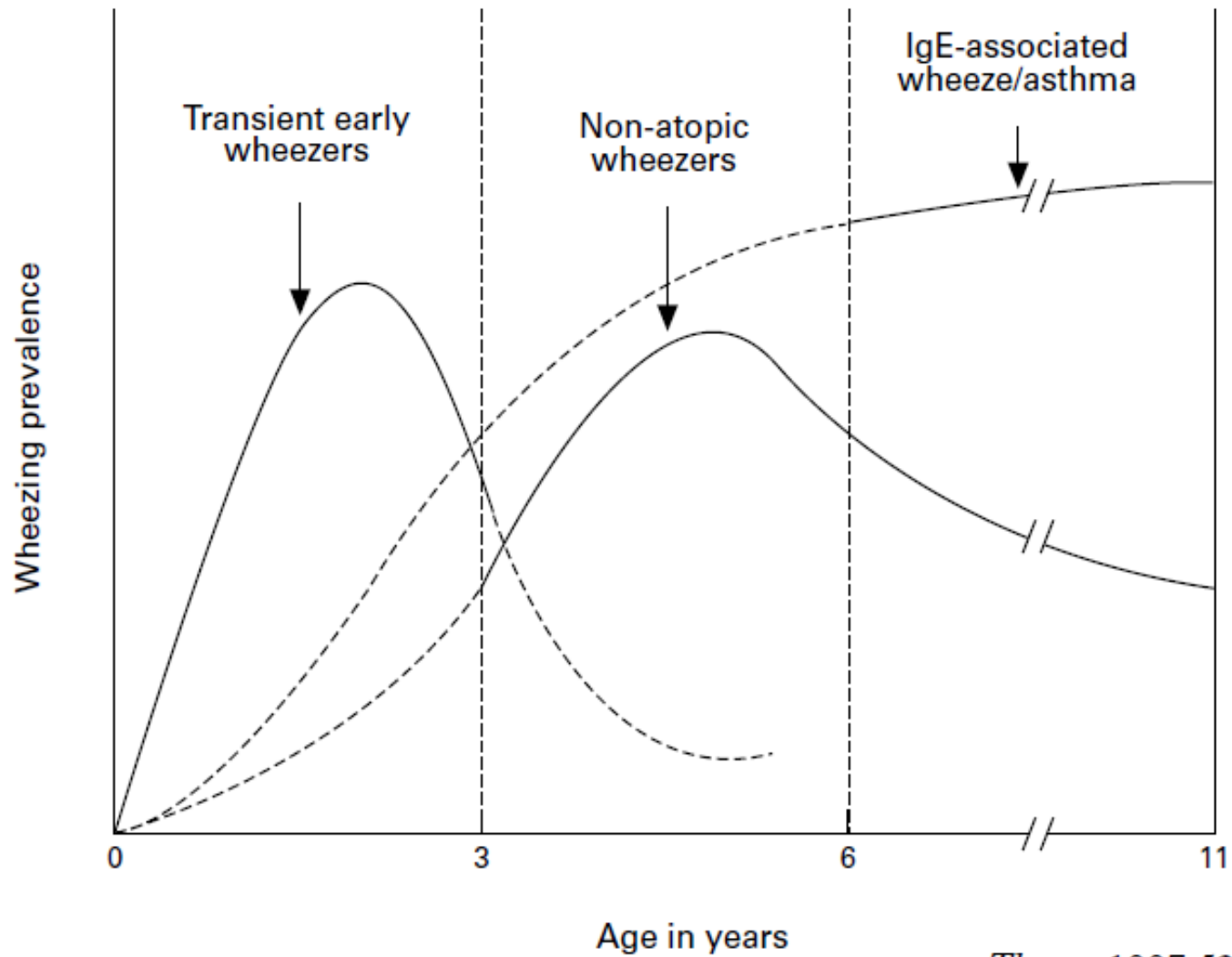
# Respiratoire virussen en astma

Dr François Vermeulen  
Kinderlongziekten  
Gasthuisberg - UZ Leuven

# Plan

- 'Wheezing phenotypes'
- Virussen als oorzaak van episodes van wheezing
- Virussen als oorzaak van astma
- Behandeling

# 'Wheezing phenotypes'



# RSV wheeze en astma

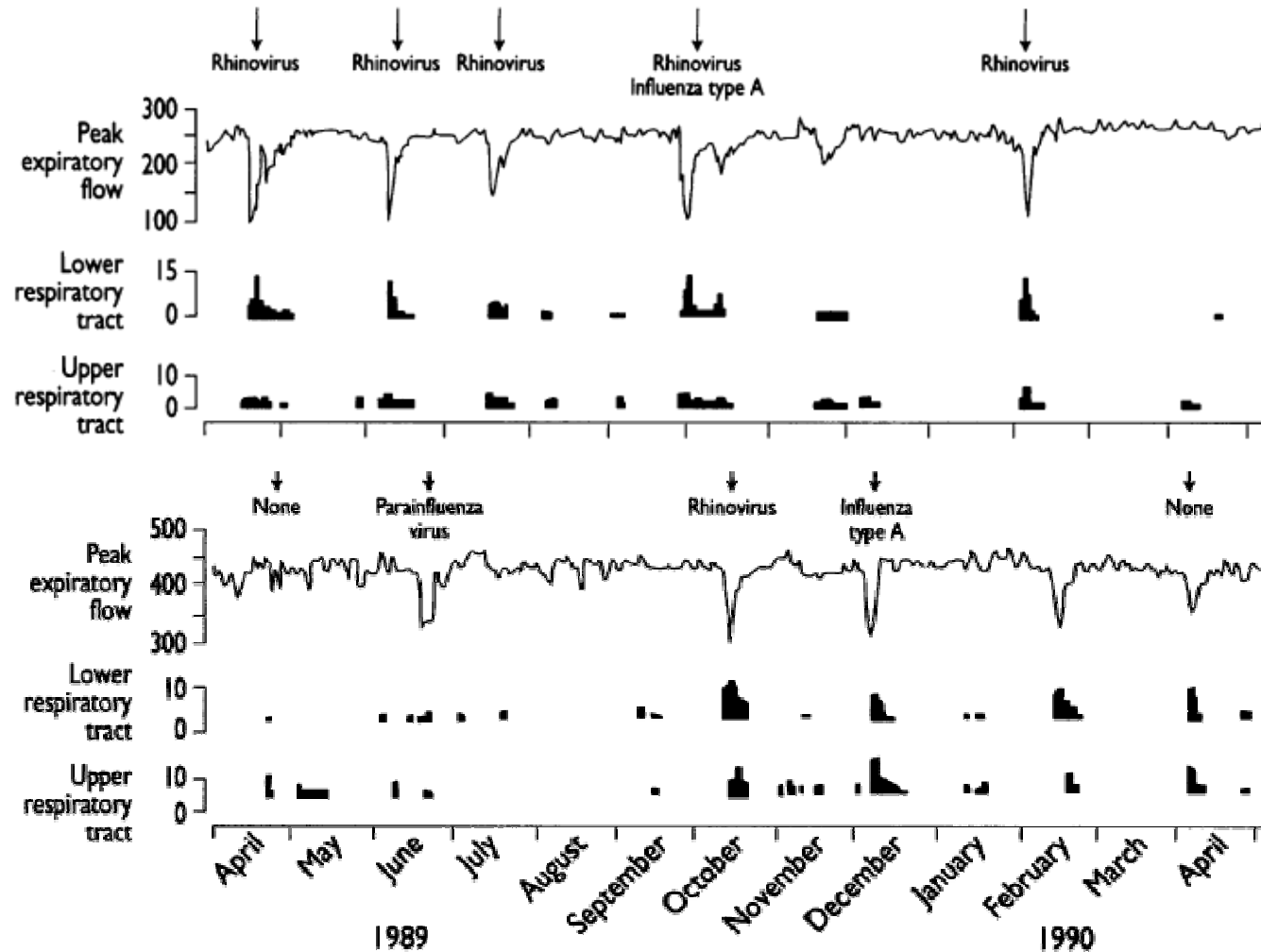
- Na vroege RSV infectie
  - hoger risico op wheeze in eerste levensjaren, niet op latere leeftijd
  - geen verhoogd risico op allergie
  - progressieve verbetering van de longfunctie

Stein R. Lancet 1999; 354:541-5

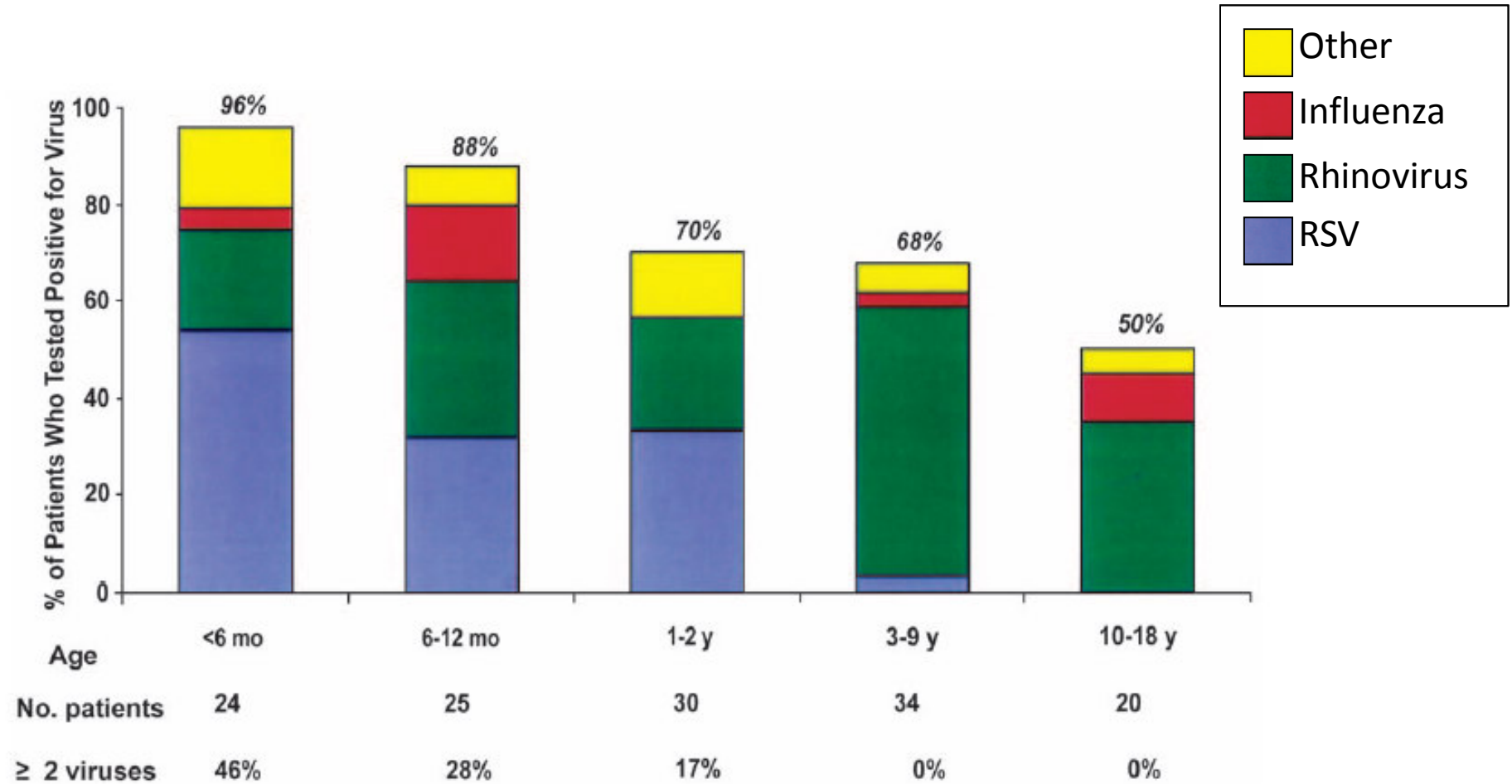
- Opname met RSV wheeze < 1 jaar
  - > Hoger risico op leeftijd van 18 jaar voor :
    - astma/recidiverende wheeze
    - allergie
    - sensitisatie voor aeroallergenen
    - obstructieve longfunctie

Sigurs N. Thorax 2010;65:1045-52

# Virussen veroorzaken wheezing : astmapatienten

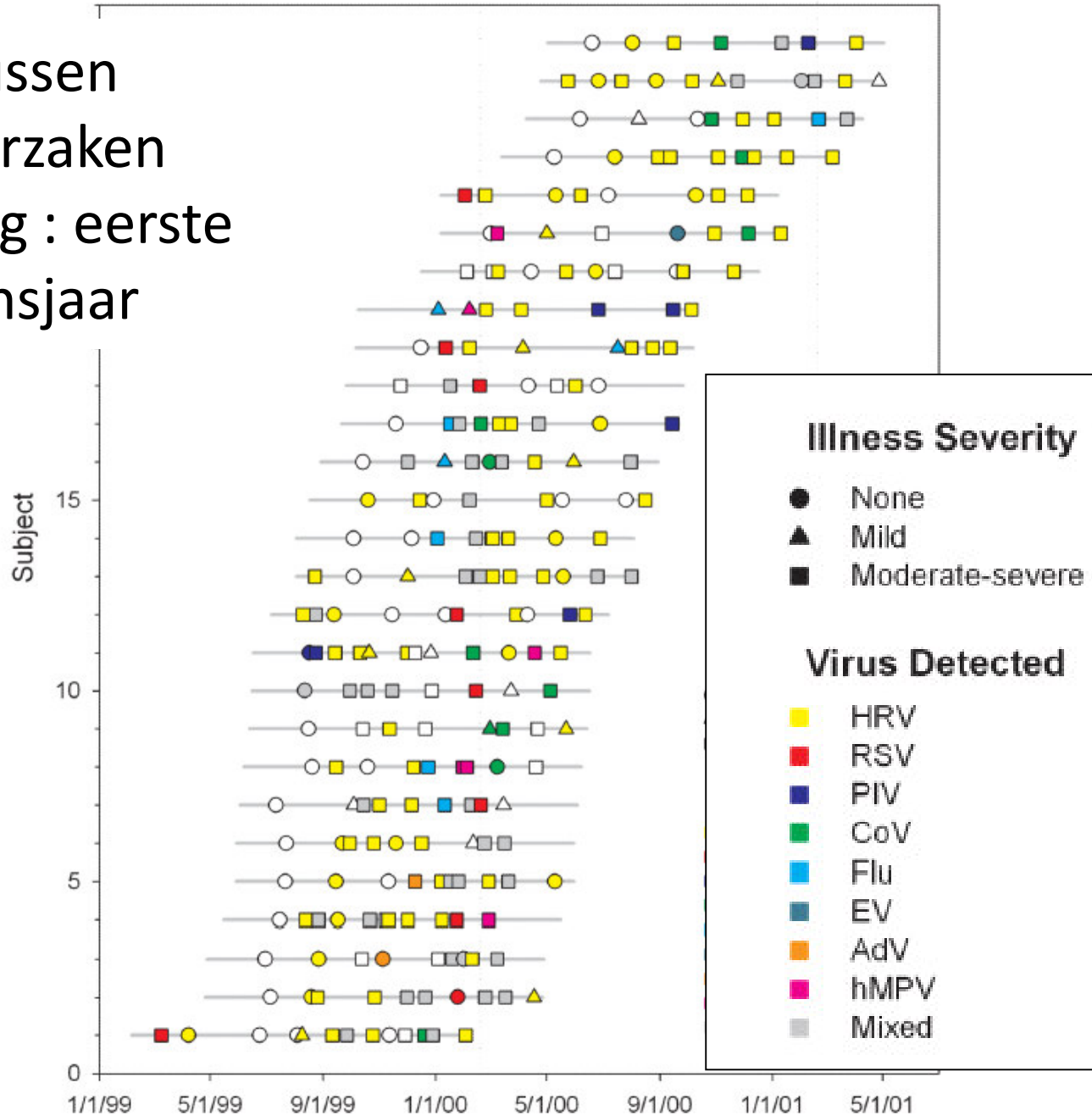


# Virussen veroorzaken wheezing : opgenomen kinderen

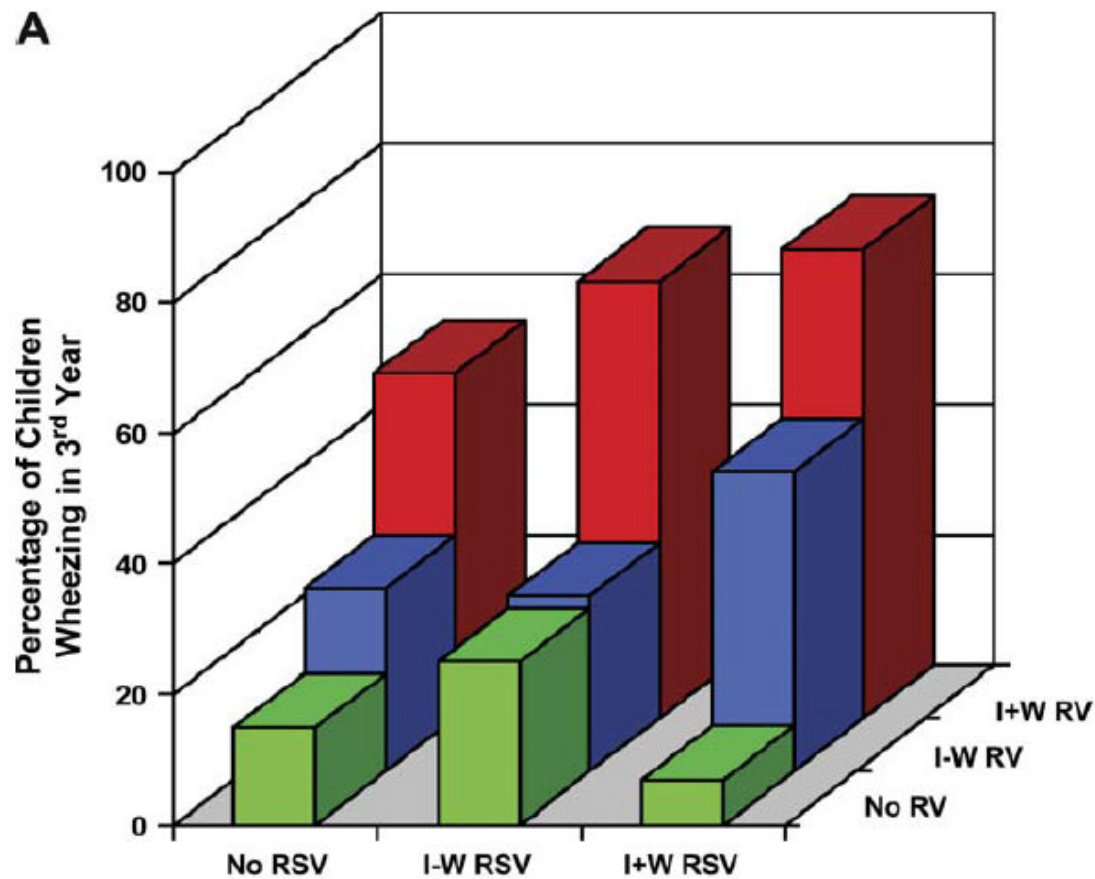


(J Allergy Clin Immunol 2004;114:239-47.)

Virussen  
veroorzaken  
wheezing : eerste  
levensjaar



# Wheeze bij rhinovirus is risicofactor voor wheeze op 3 jaar





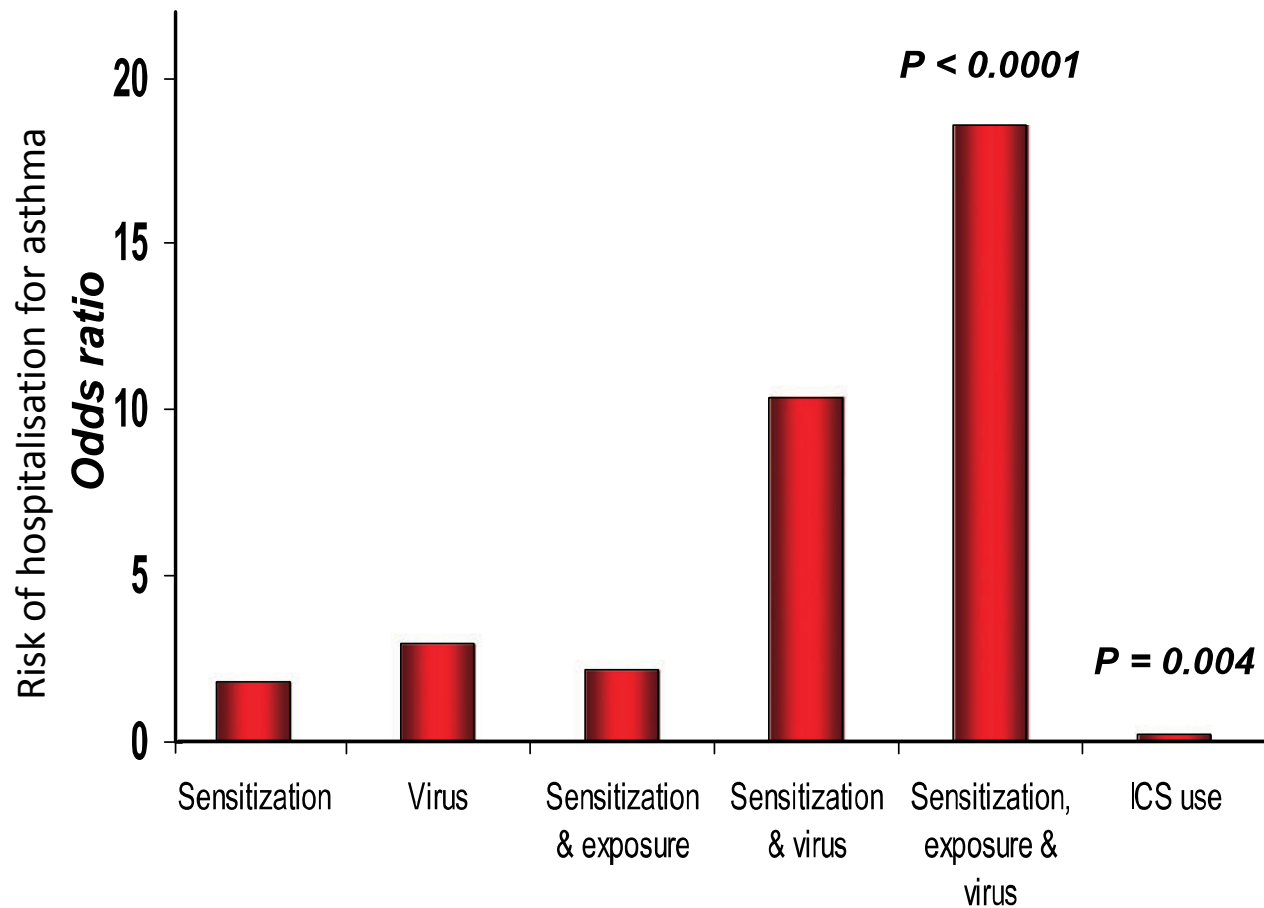
# Rhinovirus vòòr 2 jaar en astma op 7 jaar

- Risicofactoren voor wheeze op 7 jaar
  - recurrente wheezing
  - atopische dermatitis
  - verhoogd IgE
  - verhoogde eosinofilie
- Indien RV geïsoleerd werd-> 4x hoger risico voor astma op 7 jaar
- Wheeze met RV frequenter geassocieerd met atopische dermatitis
- Met RSV is er een negatieve associatie

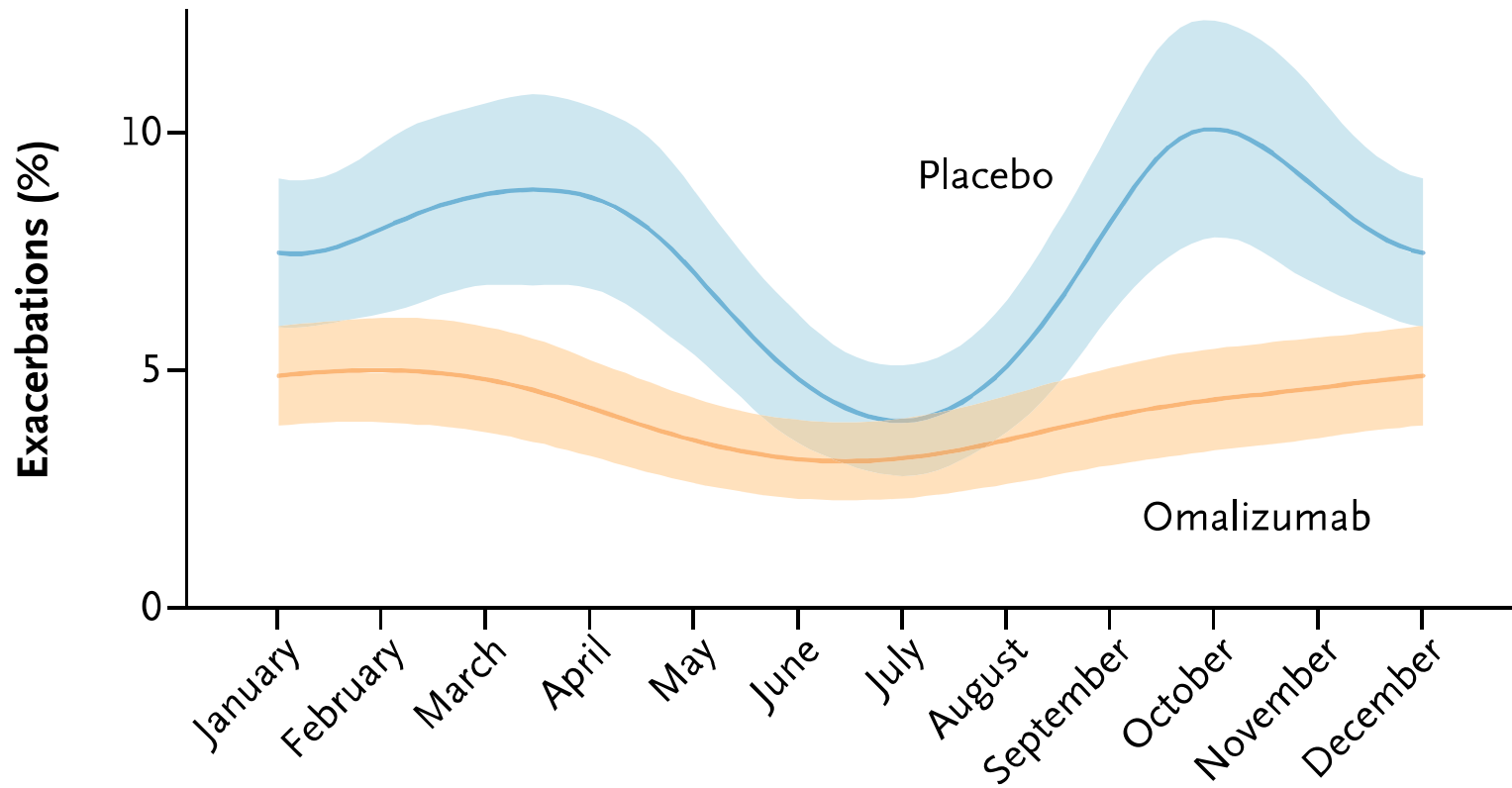
# RV wheeze en longfunctie

- Wheeze vòòr 3 jaar vs geen wheeze -> geen verschil in longfunctie tussen 5 en 8 jaar
- RSV wheeze vs geen RSV wheeze -> geen verschil in longfunctie tussen 5 en 8 jaar
- RV wheeze vs geen RV wheeze : lagere  $FEV_1$ ,  $FEV_{0.5}$ ,  $FEF_{25-75}$
- Wheeze bij RV vs RV zonder wheeze of geen RV : lagere longfunctie

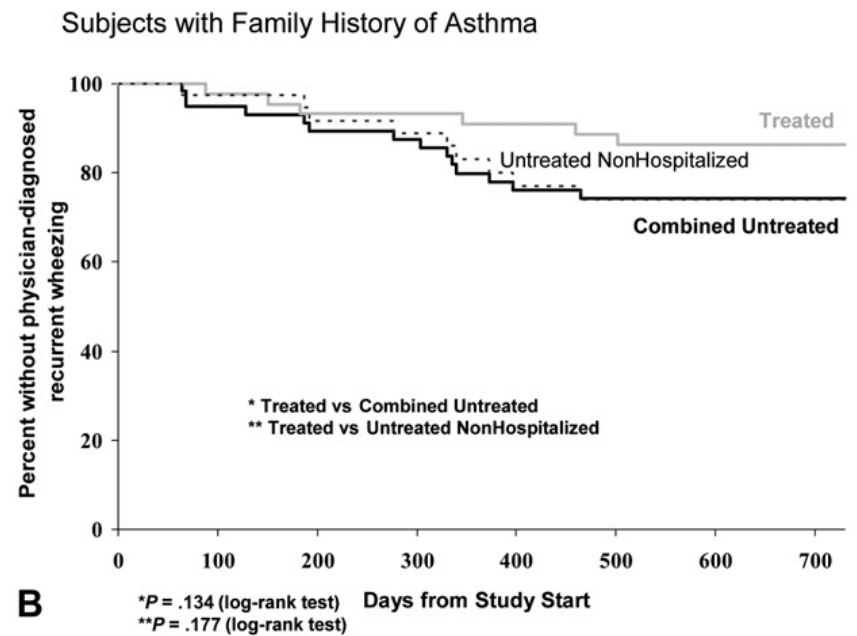
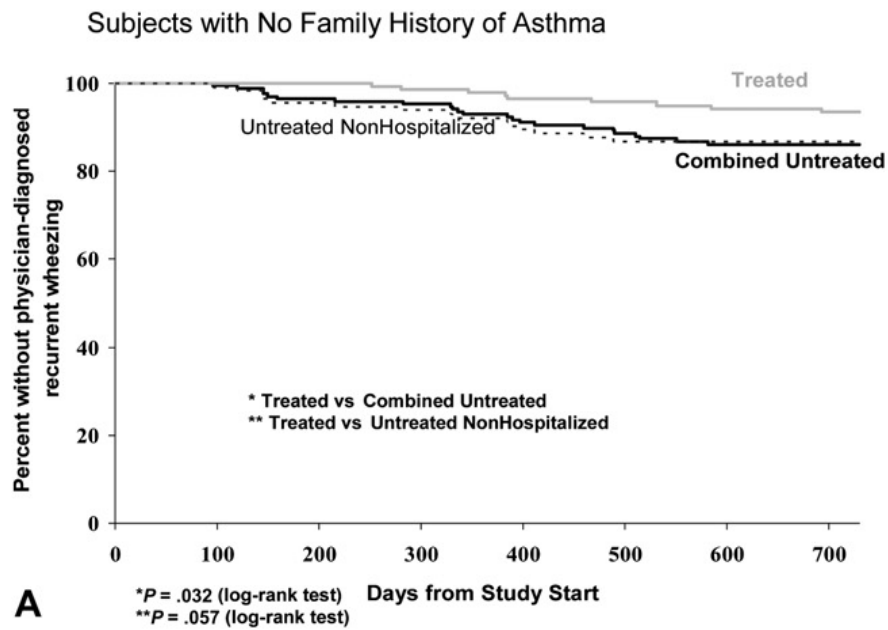
# Virale infectie, allergie en blootstelling aan allergenen



*Thorax* 2006;**61**:376–382.  
*Respirology* (2010) **15**, 1021–1027



# Palivizumab en recurrenente wheeze



# Astma als 'immuunstoornis'

- Verminderde anti-virale immuniteit bij astmapatiënten
  - IFN- $\gamma$  productie door monocyten lager bij kinderen met RV wheeze
  - IFN- $\gamma$  productie door monocyten lager bij astmapatienten (Tang M Lancet 1994; 344:983-5)
  - Th<sub>2</sub>-shift -> deficiente Th<sub>1</sub>-respons

# Hypotheses onderliggend mechanisme

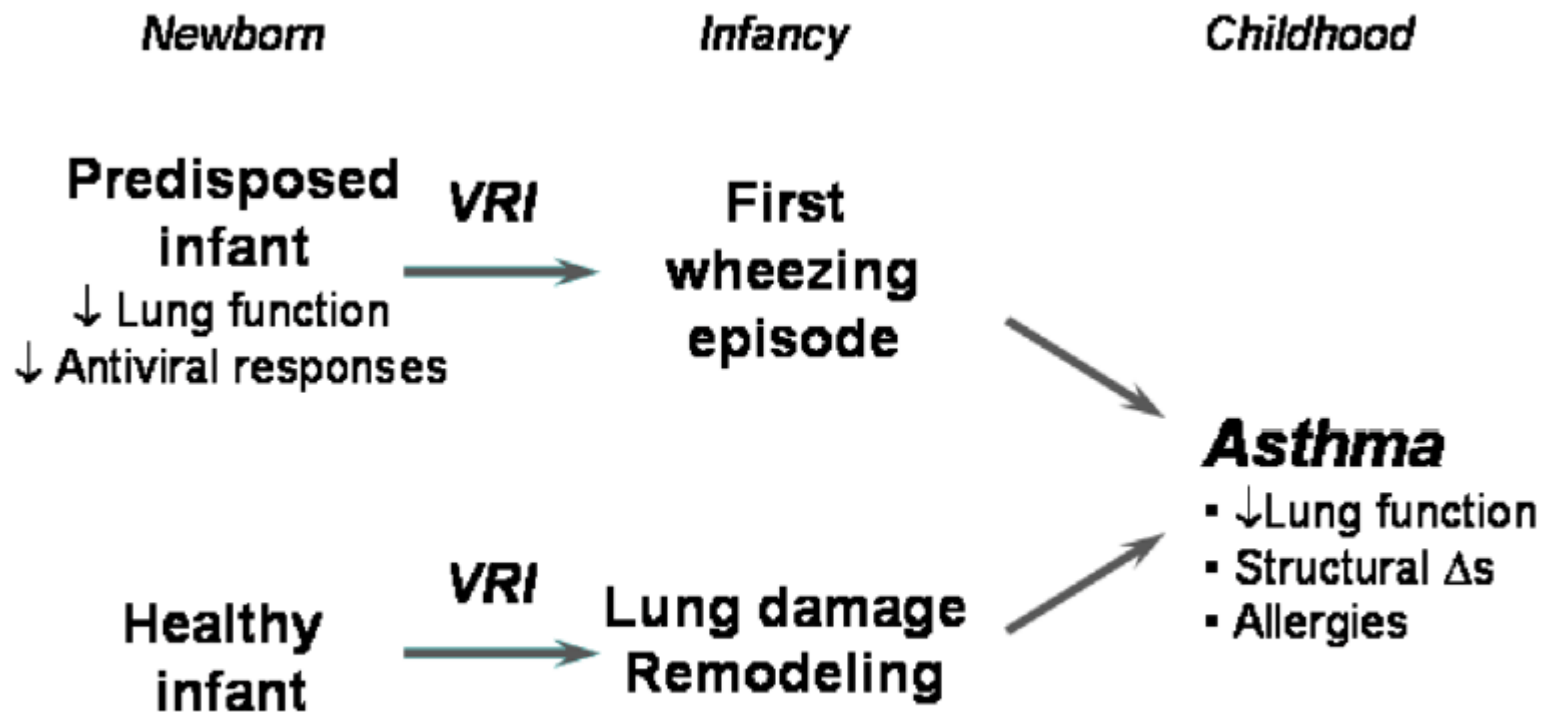
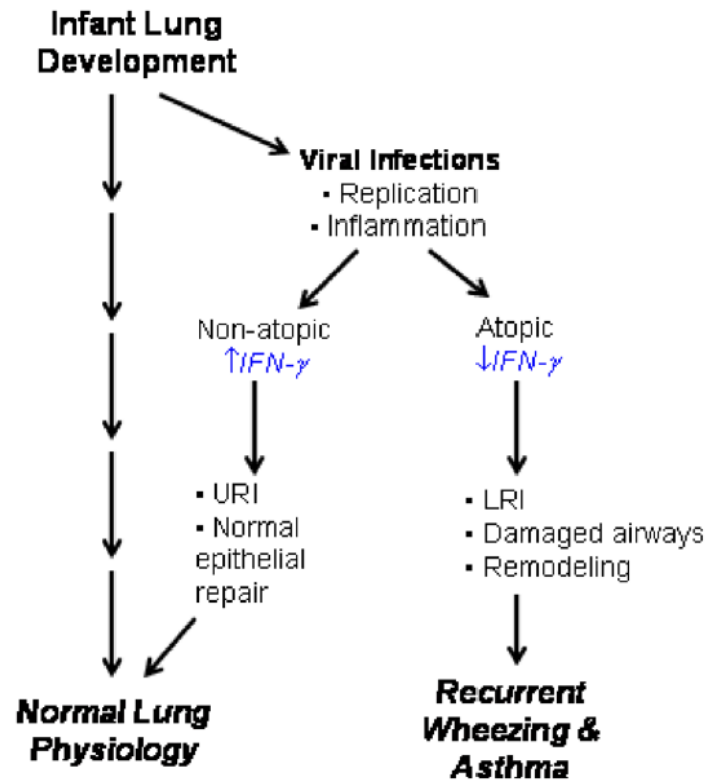


Figure 1.  
Relationship of viral respiratory infections in early life to the development of asthma.

# Hypotheses onderliggend mechanisme



**Figure 2.** Atopy, wheezing, and asthma. Viral respiratory infections are common during the first 3 years of life, a period of rapid lung development. Children with atopic features tend to have reduced IFN- $\gamma$  responses, which is also associated with increased susceptibility to viral LRI. Viral replication and the induction of inflammation in the lower airway during this period of rapid development could lead to long term changes in airway structure (fibrosis), abnormal physiology (airway hyperresponsiveness), and clinical asthma.



# Behandeling

- Doel is verminderen van symptomen
- Geen disease-modifying therapie beschikbaar
- Behandeling goed bestudeerd in schoolgaande kinderen (GINA guidelines) : ICS is de hoeksteen van de behandeling
- Voor pre-school wheezers recent meer gegevens beschikbaar

# Pre-school wheeze

## Clinical pattern

### *Episodic (viral) wheeze*

Only wheeze with colds

### *Multi trigger wheeze*

Exacerbations but also symptoms  
in intervals

## Duration of wheeze (epidemiology)

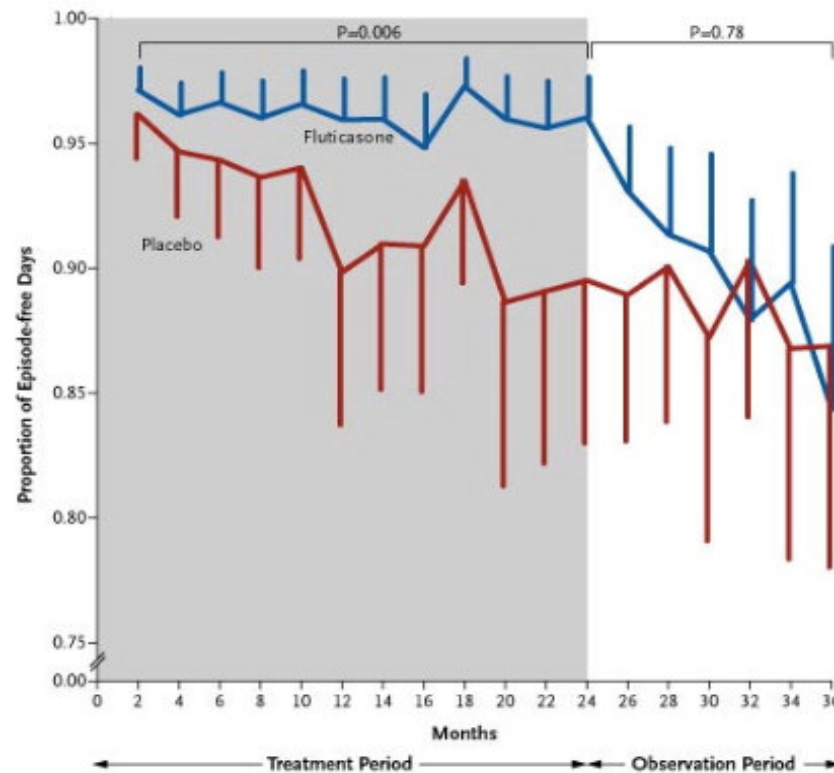
Transient wheeze

Persistent wheeze

Late onset wheeze

# Inhalatiesteroiden voor pre-school wheezers

- Onderhouds-ICS bij 'hoog-risico' kinderen met aanslepende/frequente symptomen verminderen frequentie/ernst van de klachten



*Guilbert et al NEJM 2006; 354: 1985-1997*

1

# Modified Asthma Predictive Index (mAPI)

≥ 4 episodes of wheezing (at least 1 doctor confirmed)

+ 1 major risk factor:

- Asthma in one of the parents
- Child eczema
- Allergic sensitisation ≥ 1 aeroallergen
- or

+ 2 minor risk factors:

- Eosinophilia (≥4%)
- Wheezing unrelated colds
- Allergic sensitisation for milk, egg, or peanut

## Slide 20

---

1

2 minor risk factors?

Laurence Hanssens; 18/03/2012

# Episodic (viral) wheeze

- **Onderhoud met lage dosis ICS**
  - 40 kinderen, 0.5 – 5 jaar, minstens 2x wheeze over laatste 3 maanden, symptomenvrij tussen exacerbaties
  - **Budesonide 400 µg/dag** vs placebo gedurende 4 maanden
  - **Geen verschil** in dagelijkse symptomen, aantal of ernst van episodes met wheeze

# Episodic (viral) wheeze

- **Intermittent lage dosis ICS**
  - Kinderen tussen 1 maand en 3 jaar met eerste episode van wheezing
  - **Budesonide 400 µg/dag** vs placebo voor 2 weken indien wheeze  $\geq$  3 dagen
  - **Geen effect** op outcome
    - Aantal symptoomvrije dagen
    - Progressie naar persistente wheeze (21 vs 24%)
    - Duur van episodes (10 dagen)

# Episodic (viral) wheeze

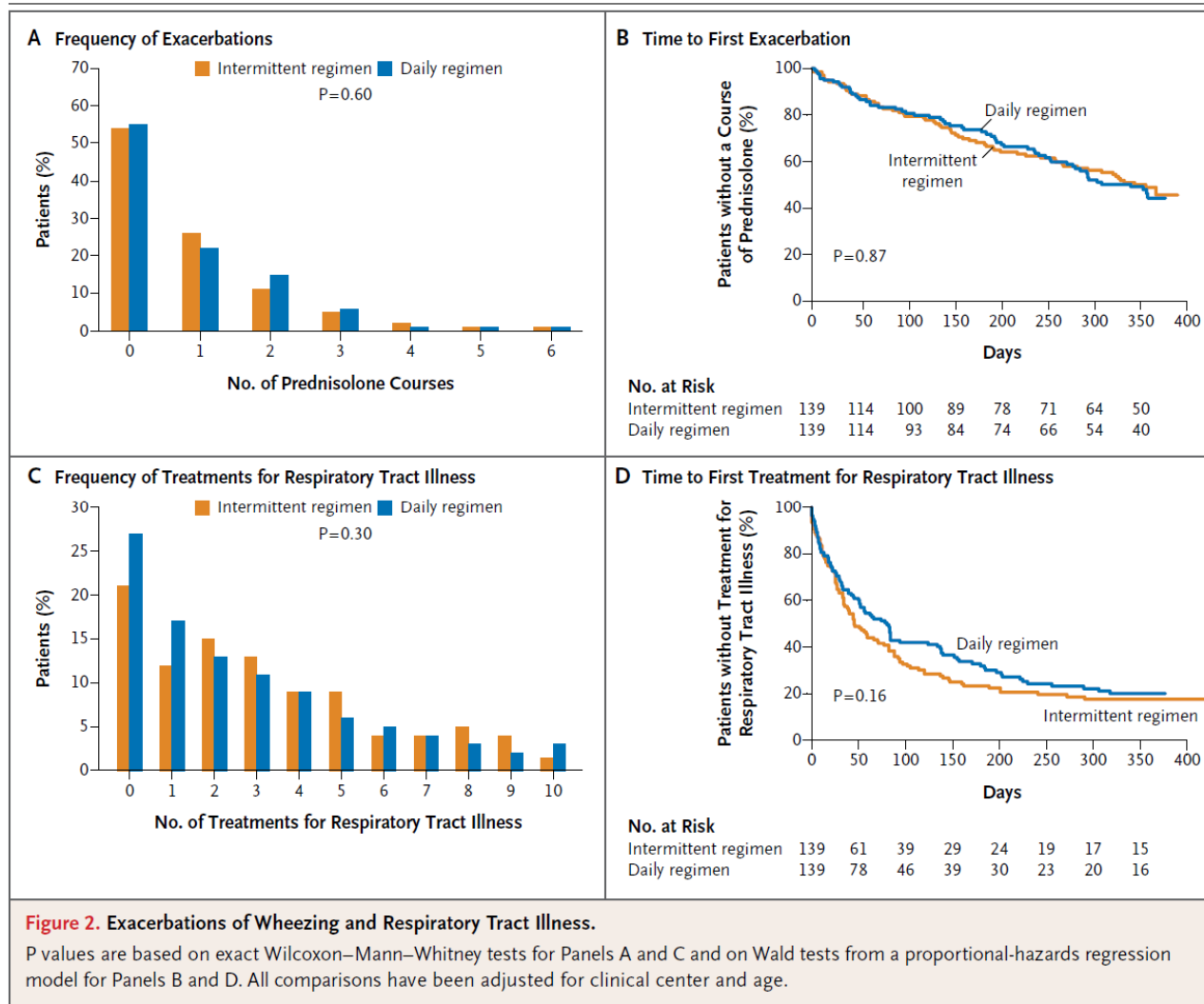
- **Intermittent hoge dosis ICS**
  - Kinderen tussen 1 en 6 jaar
  - Minstens 3x wheezing, symptoomvrije periodes tussenin
  - **Fluticasone 750 µg 2x/dag** vs placebo tot 48 uur symptoomvrij (max 10 dagen)
  - **Minder orale steroïden, kortere episodes**
  - Geen effect op hospitalisatie, visits, symptoomscore
  - Merkbaar **effect op de groei**



# Episodic (viral) wheeze

- **Intermittent hoge dosis ICS vs lage dosis in onderhoud**
- 1-5 jaar
- Recurrent wheeze (> 3 episodes/1 jaar, één met systeemsteroiden)
- Budesonide 1 mg 1x/dag 7 dagen vs Budesonide 0.5 mg/dag

# Episodic (viral) wheeze



# Orale steroiden

- Door ouders gestart : niet aangewezen, weinig efficiënt

*Oommen A Lancet 2003; 362:1433-8*

- In ED/hospitaal :

- reductie hospitalisatieduur *Csonka P 2003 J Pediatr 143;725-30*

- geen effect

*Panickar J 2009 NEJM 360:329-38*

- Effect mogelijks afhankelijk van onderliggend 'fenotype'

- Efficiënter bij RV dan RSV wheeze

*Jartti, Ped Inf Dis J 2006; 25:482-8*

# Episodic (viral) wheeze

- **Behandeling**
  - Bronchodilatoren
  - ICS lage dosis in onderhoud : niet systematisch
    - Ernstige/frequente/aanslepende episodes
    - Positief mAPI
  - ICS hoge dosis intermitterent : neveneffecten, eerder niet
  - Montelukast : mogelijks effect, zowel in onderhoud als intermitterent bij acute episodes
  - Orale steroïden : niet systematisch
    - Ernstige episodes
    - Geen respons op bronchodilatoren
- Effect onderhoudsbehandeling herevalueren
  - Stop indien geen effect
  - Trial afbouw medicatie plannen indien goede symptoomcontrole

# Boodschap

- Virussen spelen een centrale rol in astma
  - Lokken opstoten uit
  - Associatie hRV/RSV met later astma, zeker bij kinderen met hoger risico op astma
  - Onderliggend mechanisme ?
    - Virus induceert gevoeligheid
    - Virale infectie en atopie als merkers van onderliggende 'immuunafwijking'

# Boodschap

- Behandeling pre-school episodisch wheeze
  - Bronchodilatoren
  - Orale steroïden : niet systematisch
  - Dagelijks ICS bij geselecteerde patiënten : frequente, ernstige klachten, positieve aPI
  - Regelmatige herevaluatie van de nood aan ICS
  - Hoge dosis ICS intermitterend : neveneffecten ?
  
- Toekomst
  - Immunomodulators ?
  - Vaccinatie ?