

Kết quả điều trị vảy nến thông thường bằng infliximab tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Results of the treatment of psoriasis vulgaris with infliximab at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Thị Quỳnh Trang, Lưu Ngọc Vi,
Nguyễn Thúy Quỳnh, Bùi Phương Linh,
Nguyễn Thanh Hà, Phùng Thị Lan Hương,
Bùi Thị Vân, Nguyễn Thị Hải Yến

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của infliximab ở bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ vừa-nặng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang; 18 bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ vừa-nặng; thuốc infliximab dùng với liều 300mg/lần tại tuần 0 - 2 - 6 và sau mỗi 8 tuần. Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn trước mỗi lần truyền, thời gian từ tháng 3/2017 đến tháng 3/2023. **Kết quả:** Tại tuần 14 (sau 3 lần truyền) có 64,3% bệnh nhân đạt PASI 75, trong đó có 21,4% đạt PASI 100; có 35,7% bệnh nhân đạt DLQI 0. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể gặp là sốc phản vệ (5,56%), đau cơ (5,56%), Guillain-Barré (5,56%), mày đay cấp (5,56%). Lý do ngừng điều trị hay gặp nhất là lý do kinh tế (chiếm 33,3%). **Kết luận:** Infliximab là một thuốc điều trị có hiệu quả kéo dài cho bệnh vảy nến thông thường mức độ vừa - nặng.

Từ khóa: Vảy nến, infliximab.

Summary

Objective: To evaluate the therapeutic efficacy and undesirable effects of infliximab in patients with moderate-severe psoriasis vulgaris. **Subject and method:** A cross-sectional study; 18 patients with moderate-severe psoriasis vulgaris; For patients with psoriasis, infliximab is infused at a dose of 5mg/kg at week 0, 2 and 6 and then at 8 weekly intervals thereafter. Evaluate the therapeutic effect and undesirable effects before each infusion. **Result:** At week 14, 64.3% of patients achieved PASI 75, of which 21.4% achieved PASI 100, 35.7% of patients achieved DLQI 0. Serious adverse drug reaction that may be experienced are anaphylactic shock, muscle pain, Guillain-Barré syndrome and acute urticaria. The most common reason to stop treatment was financial reasons. **Conclusion:** Infliximab is an effective treatment for psoriasis vulgaris.

Keywords: Psoriasis, infliximab.

1. Đặt vấn đề

Bệnh vảy nến là một bệnh da mạn tính qua trung gian miễn dịch có ảnh hưởng tới nhiều cơ

quan thông qua cơ chế viêm hệ thống. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, cả nam và nữ; với tỉ lệ mắc bệnh: Châu Âu: 0,73-2,9%, Mỹ: 0,7-2,6%, Úc: 2,3-6,6% và Trung Quốc: 0,47% [1, 7]. Với những tiến bộ trong sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh thì hiện nay bệnh vảy nến được coi là một bệnh tự miễn qua trung gian tế bào T. Các cytokine gây viêm như yếu tố hoại tử khối u - α (TNF α), interleukin-22 (IL-22), IL-23 và IL-17,

Ngày nhận bài: 12/4/2023, ngày chấp nhận đăng: 25/5/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Quỳnh Trang

Email: quynhtrangdl108@gmail.com - Bệnh viện TƯQĐ 108

được sản xuất bởi tế bào T và tế bào đuôi gai, là cần thiết cho việc khởi động và duy trì mức độ hoạt động của bệnh vẩy nến [5]. Trong đó, yếu tố hoại tử khối u (TNF- α) được tạo ra bởi tế bào trình diện kháng nguyên, tế bào T, và tế bào sừng đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh. Infliximab, một kháng thể đơn dòng IgG1 khảm ở chuột - người, đã được sử dụng nhiều năm trong điều trị bệnh vẩy nến và có hiệu quả nhất định. Tại Khoa Da liễu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thuốc đã được đưa vào sử dụng cho vẩy nến mức độ vừa - nặng từ 2017 nhưng chưa có một báo cáo tổng kết đánh giá hiệu quả của thuốc. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của infliximab ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa - nặng tại Khoa Da liễu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa - nặng (PASI ≥ 10) [2], giai đoạn hoạt động, không đáp ứng với các phương pháp điều trị toàn thân cổ điển, được tầm soát sàng lọc thỏa mãn các tiêu chí chọn bệnh nhân dùng thuốc sinh học.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân chưa điều trị thuốc toàn thân cổ điển.

Bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chí dùng thuốc sinh học.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 18)	Tỷ lệ %
Giới	Nam	17	94,4
	Nữ	1	5,6
Tuổi	Trung bình (TB $\pm$ SD)	53,0 $\pm$ 9,7	
	Cao nhất	38	
	Thấp nhất	74	

Từ các tiêu chuẩn trên chúng tôi lựa chọn được 18 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Địa điểm: Khoa Da liễu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2017 đến tháng 3/2023.

Vật liệu nghiên cứu: Thuốc infliximab liều 300mg/lần tại tuần 0, 2, 6 và sau mỗi 8 tuần.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị bằng:

Chỉ số mức độ nghiêm trọng và diện tích vẩy nến (Psoriasis Area and Severity Index-PASI). So sánh chỉ số PASI trước và sau điều trị, mức giảm PASI 50% (PASI 50), 75% (PASI 75), 90% (PASI 90), 100% (PASI 100) [2].

Chỉ số chất lượng cuộc sống theo da liễu (Dermatology Life Quality Index- DLQI) gồm 10 câu hỏi đánh giá ảnh hưởng đến các vấn đề sức khỏe thể chất, công việc, sinh hoạt từ mức độ không ảnh hưởng đến ảnh hưởng rất nhiều (từ 0-3 cho mỗi câu hỏi). DLQI 0/1 là vẩy nến ảnh hưởng rất ít đến chất lượng cuộc sống [2].

Tác dụng không mong muốn: Các tác dụng có trong khuyến cáo sử dụng thuốc hoặc các tác dụng bất lợi khác được ghi nhận trong quá trình sử dụng thuốc.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0.

Tất cả các bệnh nhân đều được tư vấn, giải thích, đồng ý sử dụng thuốc.

Đặc điểm		Số lượng (n = 18)	Tỷ lệ %
Thời gian bị bệnh	5 năm	1	5,6
	5-10 năm	1	5,6
	> 10 năm	16	88,8
Mức độ bệnh	Vừa	9	50,0
	Nặng	9	50,0
Điểm PASI (TB $\pm$ SD)		12,0 $\pm$ 2,8	

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu chủ yếu là nam giới (chiếm 94,4%), tuổi trung bình 53,0 $\pm$ 9,7, 88,8% bệnh nhân có thời gian bị bệnh trên 10 năm, điểm PASI trung bình khi bắt đầu điều trị là 12,0 $\pm$ 2,8.

3.2. Hiệu quả điều trị infliximab trong bệnh vảy nến

Bảng 2. Kết quả điều trị theo PASI

Kết quả	Tuần 2 n (%)	Tuần 6 n (%)	Tuần 14 n (%)	Tuần 22 n (%)	Tuần 30 n (%)	Tuần 38 n (%)
PASI < 50	8 (44,4)	2 (11,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PASI 50	10 (55,6)	15 (88,2)	14 (100)	9 (100)	8 (100)	0 (0)
PASI 75	1 (5,6)	8 (47,1)	9 (64,3)	8 (88,9)	7 (87,5)	7 (100,0)
PASI 90	0 (0)	3 (17,6)	5 (35,7)	4 (44,4)	5 (62,5)	5 (71,4)
PASI 100	0 (0)	1 (5,9)	3 (21,4)	3 (33,3)	1 (12,5)	2 (28,6)
Tổng	18 (100)	17 (100)	14 (100)	9 (100)	8 (100)	7 (100)

Nhận xét: Sau 1 liều dẫn thuốc đã có 55,6% bệnh nhân đạt PASI 50, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI 90 tăng dần theo từng lần điều trị, tại tuần 38 có 100% bệnh nhân đạt PASI 75 trở lên, trong đó có 71,4% bệnh nhân đạt PASI 90 và 28,6% đạt PASI 100.

Bảng 3. Kết quả điều trị theo chất lượng cuộc sống (DLQI 0/1) tại tuần 14 (n = 14)

DLQI	n	Tỷ lệ %
Không đạt DLQI 0/1	5	35,7
Đạt DLQI 0/1	9	64,3
Đạt DLQI 0	5	35,7

Nhận xét: Tại tuần thứ 14 (sau khi truyền 3 lần) có 64,3% bệnh nhân đạt DLQI 0/1, trong đó có 35,7% đạt DLQI 0.

3.3. Tác dụng không mong muốn và lý do bệnh nhân ngừng điều trị

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc (n = 18)

Tác dụng KMM	Số bệnh nhân (%)	Thời gian xuất hiện
Đau cơ	1 (5,56)	Sau lần truyền thứ 5
Sốc phản vệ	1 (5,56)	Đang truyền lần 2
Mày đay cấp	1 (5,56)	Đang truyền lần 5
Guillain-Barré	1 (5,56)	Sau 2 năm sử dụng
Tổng	4 (22,2)	

Nhận xét: Trong suốt 6 năm có 4/18 bệnh nhân (22,2%) phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn, trong đó có 1 BN có biểu hiện của sốc phản vệ, 1 BN mày đay cấp, 1 BN đau cơ, 1 BN mắc bệnh Guillain-Barré. Ngoài ra, 1 BN có xét nghiệm quantiferon (+) và viêm phế quản đã được xử trí dùng phác đồ kháng lao dự phòng 1 tháng, kiểm tra lại X-quang phổi không có tổn thương bệnh nhân tiếp tục dùng infliximab và duy trì thuốc kháng lao 6 tháng vẫn đáp ứng điều trị tốt.

Bảng 5. Lý do bệnh nhân dừng điều trị (n = 18)

Lý do	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Tác dụng phụ	4	22,2
Kinh tế	6	33,3
Sự không thuận tiện	2	11,1
Tổng	12	66,6

Nhận xét: 66,6% bệnh nhân ngừng điều trị trong vòng 6 năm với lý do kinh tế là 33,3%, vì tác dụng không mong muốn 22,2% và vì sự không thuận tiện của thuốc là 11,1%.

4. Bàn luận

Bệnh vảy nến là một bệnh da mạn tính qua trung gian miễn dịch có ảnh hưởng tới nhiều cơ quan qua cơ chế viêm hệ thống và yếu tố hoại tử khối u (TNF- α) đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh [2].

Infliximab là một kháng thể đơn dòng IgG1 khảm (75% người, 25% chuột) nhắm vào TNF- α . Infliximab liên kết với ái lực cao với cả TNF- α hòa tan và liên kết với màng và ức chế khả năng liên kết của TNF- α với thụ thể TNF. Infliximab được cấp phép sử dụng trong viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, viêm cột sống dính khớp và viêm khớp vảy nến. Infliximab được chỉ định dùng điều trị bệnh vảy nến từ trung bình đến nặng ở những bệnh nhân không đáp ứng, có chống chỉ định hoặc không dung nạp các liệu pháp toàn thân khác bao gồm ciclosporine, methotrexate, psoralen và ánh sáng trị liệu (PUVA-UVB) [3].

Theo kết quả ở Bảng 2, chúng tôi thấy tại tuần thứ 2 (sau 1 lần truyền thuốc) có 55,6% bệnh nhân

đã đạt PASI 50. Tại tuần thứ 6 (sau 2 lần truyền) có 88,2% bệnh nhân đạt từ PASI 50, trong đó PASI 50-75-90 lần lượt là 88,2%-47,1%-17,6%, có 1 bệnh nhân (5,9%) đạt PASI 100. Tại tuần thứ 14 (sau 3 lần truyền) 100% bệnh nhân đạt từ PASI 50, trong đó PASI 75-90-100 lần lượt là 64,3-35,7-21,4%. Kết quả này duy trì trong những tuần tiếp theo. Tại tuần thứ 38 (sau 7 lần truyền) thì 100% bệnh nhân duy trì điều trị đạt từ PASI 75, trong đó PASI 90 là 71,4%, PASI 100 là 28,6%. Tuy nhiên, đây cũng chỉ là những con số thu được từ những bệnh nhân còn tiếp tục theo phác đồ điều trị, còn những bệnh nhân bỏ điều trị chuyển phác đồ khác thì chúng tôi không đưa vào phần kết quả này. Đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu.

Theo Gottlieb và cộng sự (2004) [3] có 88,0% bệnh nhân đạt PASI 75 tại tuần thứ 10. Theo Reich và cộng sự (2005) [8] tại tuần thứ 10 có 80% bệnh nhân đạt PASI 75 và 57% bệnh nhân đạt PASI 90, tại tuần 24 thì có 82,0% bệnh nhân đạt PASI 75 và 58,0% bệnh nhân đạt PASI 90. Theo Menter và cộng sự (2007) [4], tại tuần thứ 10 tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI 75 và 90 lần lượt là 75,5% và 45,2%. Sự khác biệt tại tuần thứ 10 có thể giải thích là nhóm bệnh nhân của chúng tôi được thực hiện ở nước ta có nền kinh tế chưa cao nên chi phí cho điều trị thuốc sinh học cũng còn là vấn đề khiến bệnh nhân phải lo lắng, căng thẳng. Bên cạnh đó, ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 lên tâm lý và kinh tế của người bệnh, kèm theo việc tiêm vaccine ngừa COVID-19 cũng có thể ảnh hưởng lên quá trình bệnh lý của vảy nến. Nhưng nếu theo dõi tiếp tục điều trị thì sau 22 tuần điều trị kết quả của chúng tôi (88,9% bệnh nhân đạt PASI 75; 44,4% bệnh nhân đạt PASI 90) tương đương với kết quả của Reich [8].

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dùng infliximab cũng được cải thiện rõ nét. Tại tuần thứ 14 (sau khi truyền 3 lần) có 64,3% bệnh nhân đạt DLQI 0/1, trong đó có 35,7% đạt DLQI 0. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của Feldman và cộng sự (2005) [2], có 40% bệnh nhân dùng infliximab, có điểm DLQI là 0 ở tuần 10.

Trong số các ca điều trị bằng infliximab chúng tôi không thấy có sự thay đổi các chỉ số công thức

máu, chức năng gan thận trước và sau điều trị. Nhưng trên lâm sàng có 1/18 trường hợp (5,6%) bị sốc phản vệ khi đang truyền lần 2, 1 trường hợp mày đay cấp khi đang truyền lần 5. Phản ứng truyền dịch xảy ra ở 20% trong nghiên cứu của Gottlieb [3]. So sánh với các tác giả nước ngoài thì tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng của chúng tôi tương đương (6,1% trong nghiên cứu của Gottlieb và cộng sự [3], 6% trong nghiên cứu của Reich và cộng sự [8]). Đối với những bệnh nhân này, chúng tôi tiến hành ngừng truyền và xử trí theo phác đồ điều trị sốc phản vệ, mày đay cấp. Có 1 bệnh nhân (5,6%) bị đau nhiều cơ sau khi truyền thuốc, cơn đau cơ thường kéo dài 1 ngày, phải sử dụng các thuốc nhóm NSAIDs. Có 1 bệnh nhân test Quantiferon (+) sau 1 năm điều trị, bệnh nhân này được dùng thuốc lao điều kiện và tiếp tục dùng thuốc an toàn, không có tiến triển thành lao thực sự (Bảng 4). Có 1 bệnh nhân sau 2 năm dùng thuốc xuất hiện bệnh Guillain-Barré. Mỗi quan hệ nhân quả giữa infliximab và một số bệnh như: Viêm dây thần kinh thị giác, viêm tủy ngang và bệnh đa xơ cứng (MS) đều đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn TNF (Mohan và cộng sự 2001 [6]). Cần phải rất thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử bệnh đa xơ cứng, viêm dây thần kinh thị giác và viêm tủy ngang khi điều trị infliximab. Chúng tôi không gặp các tác dụng phụ thường gặp khác ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, có thể do bệnh nhân sau khi truyền 1 ngày ra viện bị nhầm lẫn các tác dụng phụ với các triệu chứng của bệnh lý thường gặp như đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn,... nên bệnh nhân không ghi nhớ để báo lại bác sĩ vào những lần truyền sau.

Trong số 18 bệnh nhân điều trị của chúng tôi thì sau 6 năm có 12 bệnh nhân (66,6%) ngừng điều trị, chủ yếu là do kinh tế (chiếm 33,3%), còn do tác dụng phụ là 22,2% và sự không thuận tiện của thuốc là 11,1% (Bảng 5). Điều này cho thấy vấn đề tài chính cũng là vấn đề rất khó khăn cho người bệnh tiếp cận điều trị thuốc sinh học ở nước ta.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu đã chứng minh rằng infliximab là một thuốc điều trị có hiệu quả kéo dài trong điều

trị bệnh vẩy nến. Tại tuần 14 có 64,3% bệnh nhân đạt PASI 75 trở lên, trong đó có 21,4% đạt PASI 100; có 35,7% bệnh nhân đạt DLQI 0. Tác dụng không mong muốn có thể gặp là sốc phản vệ, đau cơ, mày đay cấp, Guillain-Barré. Lý do bệnh nhân dừng điều trị thường gặp nhất là vì vấn đề gánh nặng kinh tế.

Tài liệu tham khảo

1. Ding X, Wang T, Shen Y et al (2012) *Prevalence of psoriasis in China: A population-based study in six cities*. Eur J Dermatol 22(5): 663-667. doi: 10.1684/ejd.2012.1802.
2. Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al (2005) *Infliximab results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double - blind placebo-controlled trial*. J Am Acad Dermatol 152: 954-960.
3. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al (2004) *Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomised double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Acad Dermatol 51: 534-542.
4. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD et al (2007) *A randomised comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-severe plaque psoriasis*. J Am Acad Dermatol 56(31): 1-15.
5. Mahil SK, Capon F, Barker JN (2016) *Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy*. Semin Immunopathol 38(1): 11-27. doi:10.1007/s00281-015-0539-8.
6. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al (2001) *Demyelination occurring during anti-tumour necrosis factor alpha for inflammatory arthritides*. Arthritis Rheum 44: 2862-2869.
7. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM (2013) *Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence*. J Invest Dermatol 133(2): 377-385. doi:10.1038/jid.2012.339.
8. Reich K, Nestle FO, Papp K et al (2005) *Infliximab induction and maintenance for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial*. Lancet 366: 1367-1374.