

Phản ứng có hại liên quan đến các kháng thể đơn dòng: Phân tích từ hệ thống báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam

Adverse reactions related to monoclonal antibodies: An analysis of the Vietnamese spontaneous ADR reporting system

Cao Thị Thu Huyền^{1*}, Phùng Thị Thu Trang¹,
Nguyễn Hà Nhi¹, Phùng Thanh Hương²,
Vũ Đình Hòa¹, Nguyễn Quốc Bình³ và
Nguyễn Hoàng Anh¹

¹Trường Đại học Dược Hà Nội,

²Khoa Công nghệ Sinh học, Trường ĐH Dược Hà Nội,

³Trung tâm DI & ADR KV TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm của phản ứng có hại liên quan đến kháng thể đơn dòng từ Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang thông qua hồi cứu dữ liệu tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ năm 2017 đến năm 2023. **Kết quả:** Trong tổng số 378 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến các kháng thể đơn dòng, bevacizumab và rituximab là hai thuốc có số lượng báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ lần lượt là 42,3% và 25,4%. Biểu hiện ADR đa dạng với các phản ứng thường gặp nhất là rối loạn da và mô dưới da (26,7%), rối loạn máu và hệ bạch huyết (22,8%) và rối loạn hệ thần kinh (20,4%). Tín hiệu về phản vệ liên quan đến kháng thể đơn dòng, cũng như một số ADR đáng chú ý khác liên quan đến bevacizumab và rituximab đã được hình thành. **Kết luận:** Trong bối cảnh các kháng thể đơn dòng ngày càng được sử dụng rộng rãi, nghiên cứu đã khái quát thông tin về độ an toàn của kháng thể đơn dòng từ cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược tại Việt Nam, qua đó, định hướng cho các hoạt động quản lý và giảm thiểu nguy cơ của các thuốc này trên lâm sàng.

Từ khóa: Kháng thể đơn dòng, phản ứng có hại của thuốc, báo cáo tự nguyện, Cảnh giác Dược, cơ sở dữ liệu.

Summary

Objective: To investigate the characteristics of adverse drug reactions related to monoclonal antibodies in the Vietnamese Database of spontaneous ADR reports. **Subject and method:** A cross-sectional retrospective study of spontaneous ADR reports registered at the National DI & ADR Center from 2017 to 2023. **Result:** Out of 378 ADR reports related to monoclonal antibodies, bevacizumab and rituximab were the most reported drugs with rates of 42.3% and 25.4%, respectively. Adverse reactions were diverse, with the most common including skin and subcutaneous tissue disorders (26.7%), blood and lymphatic system disorders (22.8%), and nervous system disorders (20.4%). The signals of anaphylaxis associated to monoclonal antibodies and some other medically significant ADRs associated with bevacizumab and rituximab have been detected. **Conclusion:** Amid the growing use of monoclonal antibodies, this study provides a partial overview of the safety profiles of monoclonal antibodies

Ngày nhận bài: 30/7/2025, ngày chấp nhận đăng: 10/10/2025

* Tác giả liên hệ: huyencaott@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội

reported in Vietnam, thereby enhancing monitoring and mitigating the risks associated with these drugs in clinical practice.

Keywords: Monoclonal antibodies, adverse drug reactions, spontaneous reporting, pharmacovigilance, database.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc sinh học là các thuốc được sản xuất bằng công nghệ hoặc quá trình sinh học từ chất hoặc hỗn hợp các chất cao phân tử có nguồn gốc sinh học bao gồm cả dẫn xuất của máu và huyết tương người¹. Trong đó, kháng thể đơn dòng (KTDD) là liệu pháp điều trị đích được chỉ định ngày càng phổ biến trong các bệnh lý ác tính, bệnh tự miễn và truyền nhiễm. Việc sử dụng KTDD tiềm ẩn nguy cơ về phản ứng miễn dịch (như phản vệ, bệnh huyết thanh) và những phản ứng có hại liên quan đến đích tác dụng bao gồm nhiễm trùng, ung thư, bệnh tự miễn hay độc tính trên các hệ cơ quan đích². Trong khi đó, hồ sơ an toàn của kháng thể đơn dòng lại chưa được thể hiện đầy đủ, đặc biệt là một số phản ứng nặng khó được dự đoán thông qua các công cụ sàng lọc tiền lâm sàng hiện có và mô hình thực nghiệm trên động vật². Vì vậy, cần giám sát chặt chẽ trong quá trình sử dụng KTDD để có thể kịp thời phát hiện và xử trí các biến cố liên quan đến những thuốc này trên lâm sàng. Việc ghi nhận và đánh giá những thông tin trên cũng giúp bổ sung thông tin vào hồ sơ an toàn, giúp đánh giá thường xuyên cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: *Phân tích các đặc điểm phản ứng có hại của kháng thể đơn dòng được ghi nhận tại Việt Nam thông qua hệ thống báo cáo ADR tự nguyện.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả báo cáo ADR được nhân viên y tế từ các cơ sở khám, chữa bệnh trên cả nước gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ ngày 01/01/2017 đến 31/12/2023.

Tiêu chuẩn loại trừ: Báo cáo trùng lặp, báo cáo về ngộ độc, chất lượng thuốc, báo cáo thiếu thông tin về thuốc hoặc ADR, báo cáo được đánh giá không có mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi.

2.2. Phương pháp

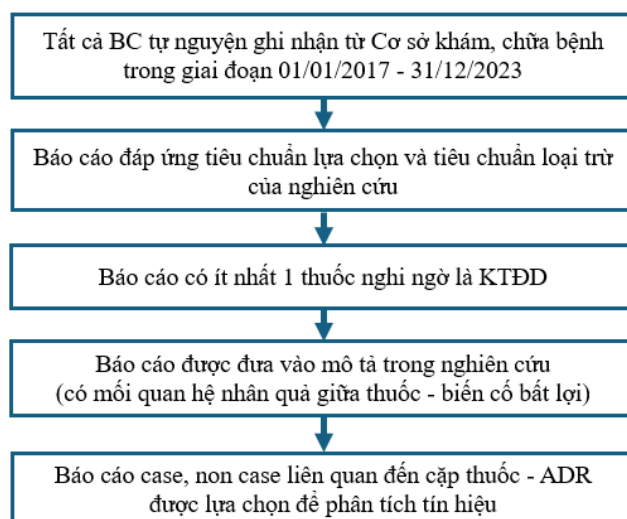
Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

Quy trình nghiên cứu:

Các báo cáo ADR tự nguyện ghi nhận bởi các cơ sở khám chữa bệnh được cấp mã báo cáo và lưu trên phần mềm lưu trữ của Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Mã ATC của các thuốc nghi ngờ được phân loại theo WHO. Quy trình thực hiện nghiên cứu được trình bày trong Hình 1.

Bước 1: Lựa chọn báo cáo ADR theo các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi được đánh giá thông qua thang thẩm định của WHO, theo đó, các báo cáo có mức quy kết “chắc chắn”, “có khả năng” hoặc “có thể” được xem là có mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố bất lợi.

Bước 2: Lựa chọn các báo cáo có thuốc nghi ngờ chứa ít nhất một KTDD dựa trên phân loại mã ATC.



Hình 1. Sơ đồ quy trình sàng lọc báo cáo ADR liên quan

Bước 3: Mô tả đặc điểm của các báo cáo trong mẫu nghiên cứu, bao gồm đặc điểm về bệnh nhân, ADR và thuốc nghi ngờ. Biểu hiện ADR được chuẩn hóa thuật ngữ theo “Preferred term” của MedDRA và phân loại theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng (SOC)³.

Bước 4: Lựa chọn các ADR đáng chú ý liên quan đến KTĐD để phân tích tín hiệu an toàn, bao gồm:

Tất cả các cặp KTĐD - phản vệ.

Cặp thuốc - ADR đáng chú ý khác, trong đó: Thuốc là một trong 2 KTĐD có số lượng báo cáo được ghi nhận nhiều nhất trong cơ sở dữ liệu; loại ADR của KTĐD tương ứng: ADR đặc trưng theo đích tác dụng, ADR được ghi nhận trong CSDL nhưng chưa được ghi nhận trong tờ thông tin sản phẩm của sinh phẩm tham chiếu, hoặc ADR có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận phổ biến trong nghiên cứu.

Bước 5: Phân tích sự hình thành tín hiệu theo phương pháp tỷ suất chênh báo cáo ROR (Reporting Odd Ratio). Công thức tính: $ROR = (a/c) : (b/d)$ với a, b, c, d được định nghĩa về case và non-case như sau:

Số lượng báo cáo	Có ADR là Y (case)	Không có ADR là Y (non-case)
Liên quan đến KTĐD X	a	b
Không liên quan đến X	c	d

Tín hiệu được coi là hình thành khi: Có ít nhất 1 cặp thuốc - ADR và cận dưới khoảng tin cậy 95% (CI 95%) của ROR > 1 ⁴.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm chính về phản ứng có hại liên quan đến KTĐD: Bệnh nhân (tuổi, giới, tiền sử bệnh), phân loại ADR (theo biểu hiện, theo hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC), mức độ nghiêm trọng) và thuốc nghi ngờ.

Sự hình thành tín hiệu các ADR đáng chú ý liên quan đến KTĐD: Số case/non-case và giá trị ROR (CI 95%) của cặp thuốc - ADR được đưa vào phân tích.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel và phần mềm R. Thống kê mô tả bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) hoặc tỷ lệ %.

Tỷ suất chênh báo cáo ROR (Reporting Odd Ratio) được phân tích thông qua package "PhViD" trong R-studio.

III. KẾT QUẢ

Trong tổng số 99.862 báo cáo từ cơ sở khám, chữa bệnh gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia trong giai đoạn 2017 - 2023, có 378 (0,38%) báo cáo ADR liên quan đến KTĐD được đưa vào nghiên cứu. Một số đặc điểm chính của các báo cáo ADR trên được trình bày trong Bảng 1.

Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tuổi trung bình là $56,9 \pm 14,6$ (năm). Tỷ lệ nam và nữ trong mẫu nghiên cứu chênh lệch không nhiều (lần lượt là 51,6% và 46,3%). Trong số báo cáo có thông tin về tiền sử bệnh lý, 6,9% có tiền sử bệnh liên quan đến bệnh lý tim mạch, chuyển hóa (chủ yếu là tăng huyết áp, đái tháo đường). Tiếp theo là bệnh nhân có bệnh lý về gan (2,6%). Về tiền sử dị ứng, 3 (0,8%) trường hợp ghi nhận tiền sử dị ứng với thuốc nghi ngờ, 5 (1,3%) trường hợp bệnh nhân dị ứng thuốc nhóm khác (diclofenac...). Lý do dùng KTĐD phân bố ở một số nhóm bệnh chính, phổ biến nhất là ung thư (76,7%), đứng thứ hai là bệnh hệ cơ, xương, khớp và mô liên kết (9,8%). Trong tổng số báo cáo được ghi nhận, các ADR nghiêm trọng chiếm tỷ lệ 41,6% với 50 (13,2%) trường hợp đe dọa tính mạng và 1 (0,3%) trường hợp dẫn đến tàn tật vĩnh viễn/nặng nề cho người bệnh. Ngoài ra, vẫn còn một tỷ lệ nhỏ báo cáo ADR thiếu các thông tin cơ bản về tuổi, giới, chỉ định...

Bảng 1. Đặc điểm chính của báo cáo ADR liên quan đến KTĐD

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (năm)	$56,9 \pm 14,6$
Giới tính	Nam	195 (51,6)
	Nữ	175 (46,3)
Tiền sử bệnh mắc kèm	Bệnh tim mạch, chuyển hóa (tăng huyết áp...)	26 (6,9)
	Bệnh gan (viêm gan virus...)	10 (2,6)
	Bệnh khác (COPD, suy thận...)	23 (6,1)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Tiền sử dị ứng	Dị ứng với thuốc nghi ngờ	3 (0,8)
	Dị ứng với thuốc khác (diclofenac...)	5 (1,3)
	Dị ứng với các yếu tố khác (thức ăn...) hoặc dị ứng không rõ dị nguyên	7 (1,9)
Chỉ định	Ung thư (đại tràng, lympho không hodgkin, phổi, vú, cổ tử cung...)	290 (76,7)
	Bệnh hệ cơ, xương, khớp và mô liên kết (viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp...)	37 (9,8)
	Các bệnh khác (vảy nến, viêm não tự miễn...)	9 (2,4)
ADR nghiêm trọng	Đe dọa tính mạng	50 (13,2)
	Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề	1 (0,3)
	Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện	110 (29,1)

Phản ứng có hại liên quan đến KTĐD được ghi nhận ở nhiều hệ cơ quan khác nhau và được trình bày trong Bảng 2. Trong đó, thường gặp nhất là rối loạn da và mô dưới da (26,7%), tiếp theo đó là rối loạn máu và hệ bạch huyết (22,8%) và rối loạn hệ thần kinh (20,4%). Tiếp đến là các rối loạn vị trí toàn thân và phản ứng tại vị trí dùng thuốc (19,8%), rối loạn hệ tiêu hóa và rối loạn hệ miễn dịch có tỷ lệ gần tương đương nhau (16,4% và 16,1%).

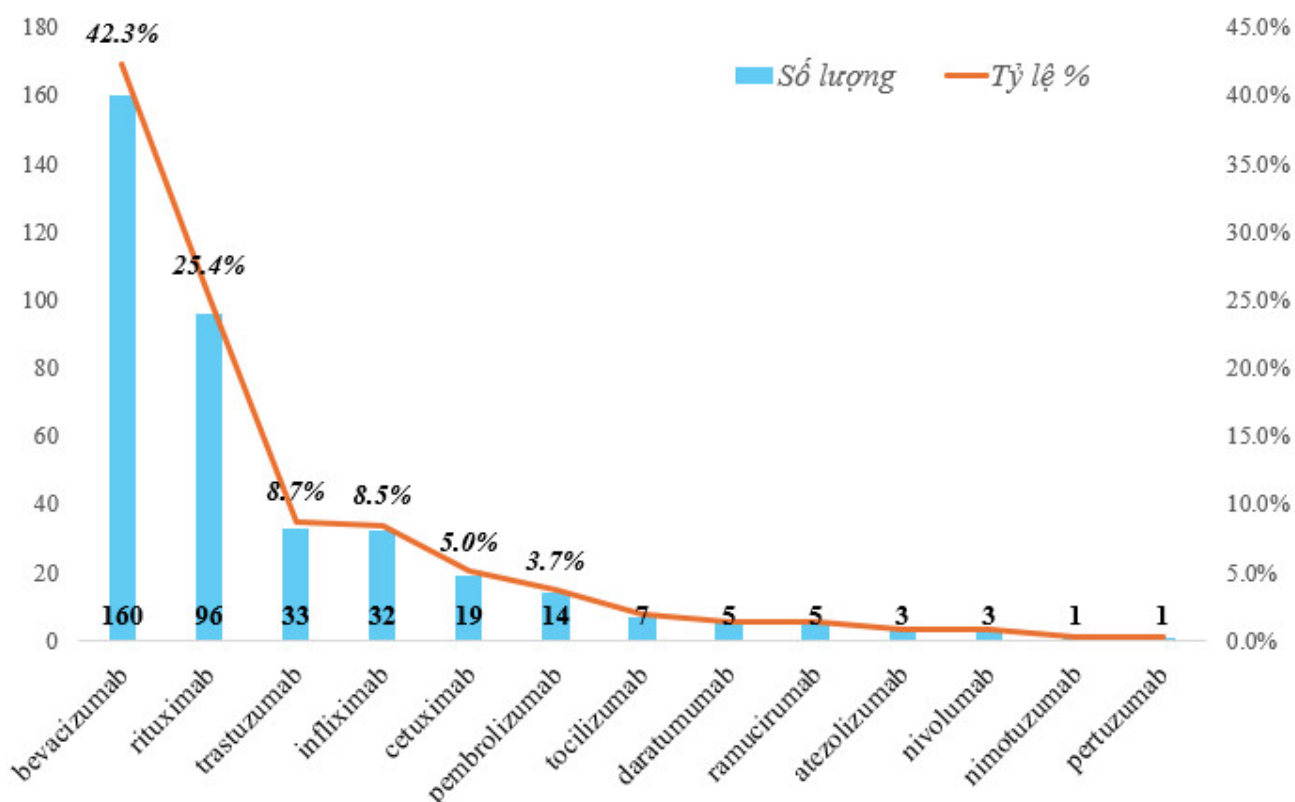
Bảng 2. Phân loại ADR theo hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC)

Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC) và ADR phổ biến	Số lượng (% , n = 378)	Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC) và ADR phổ biến	Số lượng (% , n = 378)
Rối loạn da và mô dưới da	101 (26,7)	Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	28 (7,4)
Rụng tóc	45 (11,9)	Khó thở	19 (5,0)
Ngứa	26 (6,9)	Suy hô hấp	7 (1,9)
Phát ban, ban đỏ	25 (6,6)	Chỉ số xét nghiệm bất thường	18 (4,8)
Hội chứng bàn tay, bàn chân	24 (6,3)	Tăng enzyme gan	17 (4,5)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	86 (22,8)	Rối loạn hệ tuần hoàn	17 (4,5)
Giảm bạch cầu	67 (17,7)	Mạch nhanh	13 (3,4)
Thiếu máu/giảm hồng cầu	34 (9,0)	Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	16 (4,2)
Giảm tiểu cầu	20 (5,3)	Chán ăn	11 (2,9)
Rối loạn hệ thần kinh	77 (20,4)	Hạ canxi máu	2 (0,5)
Bệnh thần kinh ngoại biên	71 (18,8)	Rối loạn về mắt	8 (2,1)
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	75 (19,8)	Viêm màng bồ đào vô khuẩn	6 (1,3)
Rét run	37 (9,8)	Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn	6 (1,6)
Mệt	34 (9,0)	Viêm phổi	3 (0,5)
Sốt	14 (3,7)	Viêm phúc mạc	2 (0,3)

Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC) và ADR phổ biến	Số lượng (% , n = 378)	Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (SOC) và ADR phổ biến	Số lượng (% , n = 378)
Rối loạn hệ tiêu hóa	62 (16,4)	Nấm miệng	2 (0,3)
Nôn	40 (10,6)	Áp xe tại vị trí tiêm truyền	2 (0,3)
Tiêu chảy	13 (3,4)	Rối loạn thận và tiết niệu	5 (1,3)
Rối loạn miễn dịch	61 (16,1)	Tổn thương thận cấp	5 (1,3)
Phản vệ	50 (13,2)		
Phản ứng liên quan đến tiêm truyền	10 (2,6)		
Rối loạn mạch máu	31 (8,2)		
Tăng huyết áp	19 (5,0)		
Hạ huyết áp	9 (2,4)		

Về biểu hiện ADR cụ thể, phản ứng phổ biến nhất là bệnh thần kinh ngoại biên (18,8%) và giảm bạch cầu (17,7%). Một số biểu hiện ADR đáng chú ý cũng được ghi nhận như phản vệ (13,2%), phản ứng liên quan đến tiêm truyền (2,6%), nhiễm trùng và nhiễm khuẩn (viêm phổi, nấm miệng...) (1,6%), tổn thương thận cấp (1,3%).

Trong số 13 KTĐD ghi nhận về ADR, bevacizumab được ghi nhận nhiều nhất với 160 báo cáo (42,3%), tiếp theo là rituximab (25,4%), trastuzumab (8,7%) và infliximab (8,5%). Số lượng và tỷ lệ báo cáo liên quan đến từng thuốc cụ thể được biểu diễn trong Hình 2.



Hình 2. Các KTĐD được ghi nhận ADR

Đối với 6 KTĐD có số lượng báo cáo nhiều nhất, các biểu hiện ADR phân loại theo SOC của từng thuốc cụ thể được trình bày trong Bảng 3. Các phản ứng thường gặp nhất với bevacizumab là rối loạn hệ thần kinh (61 báo cáo, 38,1%), rối loạn máu và hệ bạch huyết (56 báo cáo, 35,0%) và rối loạn da và mô dưới da (49 báo cáo, 30,6%). Với rituximab, các biểu hiện phổ biến là rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc (36 báo cáo, 37,5%) và rối loạn hệ miễn dịch (33 báo cáo, 34,4%). Các trường hợp được ghi nhận với trastuzumab tập trung vào rối loạn máu và hệ bạch huyết (13 báo cáo, 39,4%). Trong khi đó, đa số các báo cáo về infliximab liên quan đến rối loạn hệ miễn dịch (13 báo cáo, 40,6%), với cetuximab là các rối loạn da và mô dưới da (10 báo cáo, 52,6%). Đối với pembrolizumab, các ADR được ghi nhận rải rác với một số SOC như rối loạn máu và hệ bạch huyết, rối loạn da và mô dưới da, rối loạn nội tiết...

Bảng 3. Biểu hiện ADR theo tổ chức cơ quan bị ảnh hưởng (SOC) liên quan đến 6 KTĐD được ghi nhận phổ biến nhất

Tổ chức cơ quan bị ảnh hưởng (SOC)	Tên thuốc					
	bevacizumab (%, n = 160)	rituximab (%, n = 96)	trastuzumab (%, n = 33)	infliximab (%, n = 32)	cetuximab (%, n = 19)	pembrolizumab (%, n = 14)
Rối loạn da và mô dưới da	49 (30,6)	17 (17,7)	6 (18,2)	9 (28,1)	10 (52,6)	2 (14,3)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	56 (35,0)	8 (8,3)	13 (39,4)	0	4 (21,1)	3 (21,4)
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	14 (8,8)	36 (37,5)	7 (21,1)	9 (28,1)	3 (15,8)	0
Rối loạn hệ tiêu hóa	38 (23,8)	5 (5,2)	5 (15,2)	5 (15,6)	6 (31,6)	0
Rối loạn hệ thần kinh	61 (38,1)	4 (4,2)	3 (9,1)	2 (6,3)	4 (21,1)	0
Rối loạn lồng ngực và trung thất	2 (1,3)	19 (19,8)	1 (3,0)	4 (12,5)	0	0
Rối loạn mạch máu	7 (4,4)	11 (11,5)	4 (12,1)	4 (12,5)	1 (5,3)	0
Rối loạn hệ miễn dịch	2 (1,3)	33 (34,4)	3 (9,1)	13 (40,6)	4 (21,1)	0
Rối loạn hệ tuần hoàn	0	9 (9,4)	2 (6,1)	3 (9,4)	0	0
Chỉ số xét	6 (3,8)	5 (5,2)	4 (12,1)	0	1 (5,3)	2 (14,3)

Tổ chức cơ quan bị ảnh hưởng (SOC)	Tên thuốc					
	bevacizumab (%, n = 160)	rituximab (%, n = 96)	trastuzumab (%, n = 33)	infliximab (%, n = 32)	cetuximab (%, n = 19)	pembrolizumab (%, n = 14)
nghiệm bất thường						
Rối loạn mắt	5 (3,1)	1 (1,0)	0	2 (6,3)	0	0
Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn	2 (1,3)	2 (2,1)	1 (3,0)	0	0	1 (7,1)
Rối loạn hệ thận và tiết niệu	2 (1,3)	1 (1,0)	1 (3,0)	0	0	1 (7,1)
Rối loạn hệ nội tiết	0	0	0	0	0	2 (14,3)
Rối loạn hệ gan mật	0	0	0	0	0	1 (7,1)

Sau quá trình tiến hành lựa chọn và phân tích tổng số 22 cặp KTĐD - ADR đáng chú ý, nhóm nghiên cứu thu được 10 tín hiệu trong các giai đoạn khác nhau kể từ năm 2017 đến năm 2023. Kết quả cụ thể về các tín hiệu này được trình bày ở Bảng 4. Một số ADR có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến bevacizumab đã hình thành tín hiệu. Bệnh thần kinh ngoại biên, rụng tóc và hội chứng bàn tay, bàn chân hình thành tín hiệu trong giai đoạn 2017-2021 và duy trì ổn định trong toàn bộ thời gian khảo sát. Tín hiệu giảm bạch cầu, thiếu máu/giảm hồng cầu có được hình thành nhưng không ổn định theo thời gian. Với rituximab, các ADR có hình thành tín hiệu là khó thở và phản vệ. Trong đó, tín hiệu về khó thở bắt đầu xuất hiện từ năm 2021 và phản vệ từ năm 2022. Đối với phản vệ liên quan đến các KTĐD khác, có 3 thuốc cũng đã có sự hình thành tín hiệu là infliximab, cetuximab và daratumumab. Trong đó, tín hiệu phản vệ liên quan đến infliximab đã xuất hiện từ 2018 và duy trì đến 2023.

Bảng 4. Các tín hiệu đáng chú ý liên quan đến KTĐD được hình thành trong giai đoạn 2017-2023

Thuốc	ADR	Case	Non-case	ROR (CI 95%)					
				2017-2018	2017-2019	2017-2020	2017-2021	2017-2022	2017-2023
Bevacizumab	Bệnh thần kinh ngoại biên	60	100	-	-	-	12,60 (5,50-28,85)	13,45 (6,46-28,00)	12,48 (6,13-25,40)
Bevacizumab	Giảm bạch cầu	40	120	10,5 (1,32-83,49)	4,18 (0,90-19,39)	4,28 (1,43-12,78)	2,12 (0,92-4,87)	1,97 (1,03-3,80)	2,36 (1,38-4,04)
Bevacizumab	Rụng tóc	27	133	-	-	-	2,32 (1,20-4,89)	2,24 (1,14-4,38)	2,26 (1,19-4,29)
Bevacizumab	Thiếu máu/giảm hồng cầu	24	136	-	7,54 (0,63-89,76)	7,28 (1,60-33,15)	2,60 (0,74-9,18)	1,79 (0,72-4,47)	3,67 (1,70-7,92)
Bevacizumab	Hội chứng bàn tay, bàn chân	21	139	-	-	-	12,57 (2,80-56,51)	11,74 (3,41-40,36)	10,83 (3,17-36,98)
Rituximab	Khó thở	13	83	-	-	1,91 (0,51-7,18)	6,17 (1,82-20,85)	7,61 (2,62-22,12)	7,20 (2,66-19,55)
Rituximab	Phản vệ	24	72	0,16 (0,02-1,46)	1,47 (0,49-4,39)	1,02 (0,41-2,53)	1,55 (0,71-3,41)	2,41 (1,23-4,72)	3,28 (1,78-6,06)
Infliximab	Phản vệ	13	19	17,6 (2,83-109,57)	4,57 (1,34-15,62)	4,09 (1,44-11,58)	6,32 (2,54-15,72)	4,80 (2,12-10,86)	5,71 (2,61-12,51)
Cetuximab	Phản vệ	4	15	-	-	3,7 (0,22-61,38)	2,26 (0,57-9,03)	1,51 (0,41-5,58)	3,72 (1,15-12,09)
Daratumumab	Phản vệ	3	2	-	-	-	-	-	10,4 (1,69-63,90)

IV. BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên phân tích tập trung vào các kháng thể đơn dòng từ Cơ sở dữ liệu Quốc gia về báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam. Số lượng báo cáo ADR liên quan đến KTĐD trong giai đoạn 2017 - 2023 không lớn (378 báo cáo, 0,38%). Điều này cũng có thể lý giải được bởi đây là một nguồn dữ liệu vẫn chủ yếu ghi nhận về các nhóm thuốc vẫn luôn sử dụng rộng rãi, đặc biệt là kháng sinh, NSAIDs, thuốc cản quang...⁵. Một nguyên nhân khác có thể xuất phát từ việc nhân viên y tế vẫn nhìn nhận đa số ADR là những phản ứng không dự đoán được (như phản ứng quá mẫn) và cũng thường liên quan tới các nhóm thuốc được báo cáo phổ biến nêu trên.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ ghi nhận giữa các kháng thể đơn dòng có sự chênh lệch rõ rệt với bevacizumab chiếm gần một nửa số lượng báo cáo (42,3%), sau đó là rituximab (25,4%), các kháng thể đơn dòng còn lại chỉ được ghi nhận với tỷ lệ thấp (từ 0,3% đến 8,7%). Phần lớn KTĐD có tỷ lệ ghi nhận cao đều thuộc các nhóm thuốc điều trị ung thư là chỉ định chính của phần lớn các kháng thể đơn dòng (76,7%). Sự chênh lệch về số lượng báo cáo cũng phần nào có liên quan đến thời gian lưu hành của từng thuốc tại thị trường Việt Nam. Kết quả này có sự khác biệt với một số phân tích từ các dữ liệu Cảnh giác Dược khác trên thế giới như tại Ấn Độ (giai đoạn 2011-2014) các thuốc được ghi nhận nhiều nhất là rituximab (71,3%) và trastuzumab (23,7%), trong khi bevacizumab chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ (1,5%); trong khi tại Hàn Quốc (giai đoạn 2005-2014), các thuốc có tỷ lệ ghi nhận phổ biến nhất là rituximab (27,6%) và adalimumab (17,5%)^{6,7}.

Trong số các hệ cơ quan chịu ảnh hưởng chiếm tỷ lệ cao, rối loạn máu và hệ bạch huyết, rối loạn hệ thần kinh có sự tương ứng với các ADR phổ biến nhất là bệnh thần kinh ngoại biên và giảm bạch cầu. Kết quả này có một số điểm tương đồng với nghiên cứu tại Hàn Quốc, theo đó, SOC được ghi nhận nhiều nhất là rối loạn về da và mô dưới da, còn giảm bạch cầu là biểu hiện ADR phổ biến nhất⁷. Một số loại

ADR được coi là đặc trưng cho kháng thể đơn dòng như nhiễm trùng và nhiễm khuẩn, phản ứng tiêm truyền... cũng đã được ghi nhận nhưng với tỷ lệ nhỏ. Phản ứng tiêm truyền thường xuất hiện ngay từ liều đầu tiên có thể được kiểm soát bằng cách nhận biết các yếu tố nguy cơ, theo dõi phù hợp và can thiệp kịp thời. Với một số KTĐD như rituximab là một KTĐD thể khảm kháng CD20, phản ứng tiêm truyền còn có thể là sự kết hợp của nhiều cơ chế như hội chứng ly giải khối u, giải phóng cytokin và hội chứng đáp ứng viêm toàn thân. Những phản ứng ban đầu này có thể được giảm thiểu bằng cách bù đủ dịch, lợi tiểu và tăng dần tốc độ truyền dịch². Tình trạng nhiễm trùng phản ánh sự suy giảm miễn dịch, thường liên quan đến ảnh hưởng của thuốc lên tế bào đích và thể hiện chức năng bảo vệ của tế bào đích này của trong hệ thống miễn dịch bình thường và đã được ghi nhận đối với một số loại KTĐD tác dụng trên CD20 (rituximab), TNF- α (infliximab...)...².

Trong nghiên cứu, phản vệ cũng là một phản ứng nghiêm trọng cần lưu tâm của các KTĐD với tỷ lệ là 13,2%, cao hơn ghi nhận từ Cơ sở dữ liệu của Hàn Quốc (2,4%)⁷. Ngoài nguyên nhân từ đặc điểm khác biệt của hai cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược, tỷ lệ ghi nhận cao hơn tại Việt Nam còn có thể do phản vệ là một trong các loại ADR nghiêm trọng mà nhân viên y tế tập trung ghi nhận hơn do mức độ và hậu quả nặng nề mà phản ứng này có thể gây ra. Khi tiến hành phân tích về các tín hiệu phản vệ trong giai đoạn từ năm 2017 đến 2023, kết quả cho thấy 1 số KTĐD như infliximab, rituximab, cetuximab và daratumumab đã có sự hình thành tín hiệu, đặc biệt là infliximab có tín hiệu duy trì liên tục từ năm 2018. Với infliximab, các phản ứng dị ứng thông qua trung gian IgE như phản vệ có thể không hiếm gặp như các ghi nhận trước đó, trong khi giả thuyết về các cơ chế khác nhau gây phản vệ của infliximab cũng được đưa ra⁸. Do các KTĐD trên đều được dùng theo đường tĩnh mạch, việc sử dụng thuốc cần được đảm bảo thực hiện theo đúng khuyến cáo và theo dõi kỹ người bệnh để có thể phát hiện và xử trí phản vệ kịp thời.

Trong giai đoạn 2017-2023, một số ADR khác liên quan đến KTĐD cũng đã có sự hình thành tín

hiệu. Với bevacizumab, các phản ứng đã được ghi nhận trong bao gồm bệnh thần kinh ngoại biên, giảm bạch cầu (tần suất rất thường gặp) và thiếu máu (tần suất thường gặp) ⁹. Trong khi đó, rụng tóc và hội chứng bàn tay-bàn chân được cho là có liên quan đến các thuốc hóa trị và việc phối hợp với bevacizumab có thể làm trầm trọng hơn các tình trạng này ^{9, 10}. Một phân tích từ Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược tại tỉnh Hà Nam, Trung Quốc (giai đoạn 2016-2020) lại cho kết quả các tín hiệu được hình thành liên quan đến bevacizumab là tăng huyết áp và nôn ¹¹. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tín hiệu khó thở với rituximab, tương đồng với kết quả của nghiên cứu của Trung Quốc (ROR = 5,15; cận dưới 2,30) ¹¹. Sự không nhất quán trên xuất phát từ nhiều khía cạnh từ đặc điểm dữ liệu báo cáo tự nguyện (thuốc nghi ngờ, người báo cáo, hình thức báo cáo...) đến phương pháp phân tích của từng nghiên cứu. Những kết quả về tín hiệu chưa giúp khẳng định được nguy cơ về các ADR trên mà chỉ thể hiện sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê trong việc ghi nhận từng loại ADR của các KTĐD và có thể phụ thuộc vào các yếu tố như mức độ chú ý, khả năng theo dõi biến cố bất lợi và nhận định chủ quan của nhân viên y tế với các ADR này... Do đó, các tín hiệu trên vẫn cần được xác minh thêm thông qua nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu dịch tễ đầy đủ hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn tồn tại những hạn chế nhất định. Thứ nhất, tình trạng "báo cáo thiếu" về số lượng và tính đầy đủ của thông tin trong báo cáo ADR tự nguyện chưa hoàn toàn phản ánh được các nguy cơ liên quan đến kháng thể đơn dòng trên thực tế. Một hạn chế khác là tỷ lệ báo cáo ghi nhận cũng phụ thuộc lớn vào khoảng thời gian mà thuốc được lưu hành trên thị trường, dẫn đến một số kháng thể đơn dòng có số lượng ghi nhận còn rất thấp. Dữ liệu chưa đầy đủ cũng là rào cản của việc phân tích về các nguy cơ an toàn thuốc giữa sinh phẩm tham chiếu và sinh phẩm tương tự của các kháng thể đơn dòng đang lưu hành tại Việt Nam. Bên cạnh đó, việc quy kết mối quan hệ nhân quả chưa giúp loại trừ được các nguyên nhân khác có thể gây ra phản ứng như tình trạng bệnh nền (đặc biệt là các bệnh lý ác tính như ung thư) và

thuốc điều trị phối hợp như hóa trị. Cùng với việc phân tích báo cáo ADR từ cơ sở khám, chữa bệnh, các nguồn dữ liệu Cảnh giác Dược khác từ đơn vị kinh doanh dược và thử nghiệm lâm sàng cũng cần được khai thác, đồng thời kết nối với các nghiên cứu dịch tễ dược học để thu được một hình ảnh hoàn thiện hơn về độ an toàn của KTĐD. Mặc dù vậy, báo cáo ADR tự nguyện vẫn thể hiện là một nguồn dữ liệu quan trọng trong việc ghi nhận thông tin và phân tích các tín hiệu an toàn liên quan đến các thuốc này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cung cấp dữ liệu an toàn liên quan đến các kháng thể đơn dòng trong thực hành lâm sàng thông qua Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt Nam. Đặc điểm và tỷ lệ ghi nhận về các loại phản ứng liên quan đến từng kháng thể đơn dòng có sự khác biệt nhất định và được thể hiện rõ nhất ở sự hình thành tín hiệu có liên quan đến các KTĐD được ghi nhận nhiều là bevacizumab và rituximab. Phản vệ cũng là một trong những phản ứng đáng quan ngại khi sử dụng kháng thể đơn dòng. Trong bối cảnh KTĐD ngày càng được sử dụng rộng rãi, việc nâng cao nhận thức, kỹ năng của nhân viên y tế và người bệnh trong phát hiện, xử trí và dự phòng phản ứng có hại của nhóm thuốc này cần được quan tâm hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Luật Dược, số 105/2016/QH13, Quốc hội Nước CHXH Chủ nghĩa Việt Nam, Editor. 2016. p. 2.
2. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ (2010) *The safety and side effects of monoclonal antibodies*. Nat Rev Drug Discov 9(4): 325-338.
3. The MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO) *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.
4. Faillie JL (2019) *Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation*. Therapie 74(2): 225-232.
5. Trung tâm DI & ADR Quốc gia, "Tổng kết hoạt động báo cáo ADR hàng năm", Retrieved 2025,

- from
<http://canhgiacduoc.org.vn/Thongtinthuoc/TinYDuoc/2329/TongketADRhanganam.htm>.
6. Kalaivani M, Singh A et al (2015) *Therapeutic monoclonal antibodies and the need for targeted pharmacovigilance in India*. MAbs 7(1): 276-280.
 7. Sim DW, Park KH et al (2016) *Clinical characteristics of adverse events associated with therapeutic monoclonal antibodies in Korea*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 25(11): 1279-1286.
 8. Lichtenstein L, Ron Y et al (2015) *Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review*. J Crohns Colitis 9(9): 806-815.
 9. The electronic medicines compendium (emc), *Avastin 25mg/ml concentrate for solution for infusion*. Retrieved 2025, from <https://www.medicines.org.uk/emc>.
 10. Kwakman JJM, Elshot YS et al (2020) *Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome*. Oncol Rev 14(1): 442.
 11. Jiao Z Wang G et al (2021) *Safety Profile of Monoclonal Antibody Compared With Traditional Anticancer Drugs: An Analysis of Henan Province Spontaneous Reporting System Database*. Front Pharmacol 12: 760013.