

Bước đầu đánh giá kết quả điều trị viêm cột sống dính khớp bằng thuốc ức chế TNF alpha

Evaluation of the efficacy of TNF alpha inhibitor (golimumab) in management of ankylosing spondylitis

Vũ Thị Thanh Hoa, Bùi Hoàng Anh,
Nguyễn Minh Sơn, Trần Hồng Nghi

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá bước đầu kết quả điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp và tác dụng không mong muốn của nhóm thuốc sinh học ức chế TNF alpha golimumab sau 12 tháng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc 12 tháng ở 15 bệnh nhân có bệnh viêm cột sống dính khớp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn NewYork sửa đổi 1984 từ tháng 01/2019 đến tháng 09/2020, đáp ứng kém với điều trị cơ bản, được theo dõi điều trị tại Khoa Nội Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Đánh giá kết quả điều trị dựa vào: Thang điểm BASDAI, ASDAS (máu lắng), BASFI; bệnh nhân có đáp ứng với điều trị khi BASDAI giảm ≥ 2 hoặc ASDAS giảm $\geq 1,1$ so với trước khi điều trị; bệnh nhân đạt lui bệnh khi BASDAI $< 3,8$ hoặc ASDAS $< 1,3$. Các thời điểm được đánh giá: Trước điều trị (T_0), sau điều trị 3 tháng (T_3), sau điều trị 6 tháng (T_6), sau điều trị 12 tháng (T_{12}). Và nhận xét các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc tại các cơ quan gan, thận, hệ tạo máu, nhiễm khuẩn thứ phát... Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0 dựa trên các thuật toán thống kê y học, so sánh được xác định là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p \leq 0,05$. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu là 3/1, tuổi trung bình $33,2 \pm 3,7$ tuổi; thời gian mắc bệnh trung bình $4,2 \pm 2,5$ năm, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn hoạt động bệnh theo BASDAI (≥ 4) là 88,9%, theo ASDAS ($\geq 2,1$) là 88,9%. Tại thời điểm T_3 có 88,9% số bệnh nhân đạt lui bệnh theo thang điểm BASDAI. Tại thời điểm T_6 có 98,9% và 85,7% số bệnh nhân đạt lui bệnh lần lượt theo các thang điểm BASDAI và ASDAS. Tại thời điểm T_{12} có 98,89% số bệnh nhân đạt lui bệnh theo cả hai thang điểm ASDAS và BASDAI. Có 2/15 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn tiết niệu. Không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị vì tác dụng không mong muốn nặng. **Kết luận:** Golimumab có cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau 12 tháng điều trị bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. Chỉ gặp tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc là nhiễm khuẩn tiết niệu với tỷ lệ thấp.

Từ khóa: Viêm cột sống dính khớp, thuốc ức chế TNF alpha.

Summary

Objective: To initial assess the efficacy and evaluation of the complications of TNF alpha inhibitor golimumab after 3; 6 and 12 months of treatment in ankylosing spondylitis patients. **Subject and method:** A prospective and interventional study of 12 months treatment in 15 patients with ankylosing spondylitis diagnosed with New York modified criteria 1984 from 01/2019 to 09/2020 in the Department of Rheumatology – 108 Military Central Hospital. The clinical outcome bases on BASDAI, ASDAS (VS),

Ngày nhận bài: 02/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/01/2021

Người phản hồi: Vũ Thị Thanh Hoa, Email: bsvthanhhoa@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

BASFI score; the adequate response was confirmed when the discrepancy between BASDAI after and before treatment ≥ 2 , in comparison at T_0 (before treatment), T_3 (after treatment 3 months), T_6 (after treatment 6 months), T_{12} (after treatment 12 months); the remission of disease is confirmed if BASDAI < 3.8 or ASDAS < 2.1 . Evaluate the complications of the administration. Statistical analysis: SPSS 20.0 software, significant statistic if $p \leq 0.05$. *Result.* The general characteristics of studied group: Male/Female ratio was 3/1, The average age was 33.2 ± 3.7 years old, the average time of disease was 4.2 ± 2.5 years, The proportion of patients with high disease activity was 88.9% (BASDAI ≥ 4) and 88.9% (ASDAS ≥ 2.1) at T_0 . At T_3 , there was 88.9% patients achieved remission according to BASDAI score. At the T_6 , there was 98.89% and 85.7% patients achieved remission according to BASDAI and ASDAS, respectively. At T_{12} , there was 98.89% patients achieved remission according to both BASDAI and ASDAS score. There was 2/15 patients with urinary tract infection. There was no patient who had to stop the treatment causing by severe side effect. *Conclusion.* Golimumab is fairly safe and effective in Ankylosing Spondylitis treatment.

Keywords: Ankylosing spondylitis, TNF alpha inhibitor golimumab.

1. Đặt vấn đề

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là một bệnh lý hay gặp nhất trong nhóm bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính. Bệnh thường gặp ở nam giới, trẻ tuổi. Theo một thống kê tại Khoa Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ gặp bệnh lý viêm cột sống dính khớp chiếm 15,4% số bệnh nhân cơ xương khớp của khoa [1]. Triệu chứng lâm sàng chính của bệnh là đau và hạn chế vận động cột sống có thể kèm theo đau các khớp ngoại vi như khớp háng, khớp gối, cổ chân... cũng hay gặp viêm điểm bám gân. Nếu không được theo dõi hệ thống, người bệnh sẽ sớm bị dính cột sống và các khớp gốc chi, gây giảm chức năng vận động khớp, từ đó làm giảm khả năng làm việc, tăng gánh nặng bệnh tật, giảm chất lượng cuộc sống và kinh tế của xã hội [2]. Ngoài ra, bệnh nhân còn chịu gánh nặng do tác dụng không mong muốn của các thuốc điều trị.

Nguyên tắc điều trị VSDK là điều trị toàn diện, đa mô thức các biện pháp không dùng thuốc (vật lý trị liệu, bơi nhất là ở bể suối khoáng...) kết hợp với các biện pháp dùng thuốc với mục tiêu giảm đau, kiểm soát tình trạng hoạt động bệnh bằng các thuốc chống thấp tác dụng chậm kinh điển và hoặc thuốc sinh học. Mục tiêu cần đạt của điều trị VSDK là nhằm hạn chế di chứng bệnh và phục hồi chức năng vận động khớp. Ở giai đoạn muộn sẽ tiến hành phẫu thuật chỉnh hình cho người bệnh. Việc kiểm soát tình trạng hoạt động bệnh là mục tiêu trung

tâm và xuyên suốt của quá trình theo dõi và điều trị bệnh. Các thuốc sinh học dòng ức chế TNF alpha ra đời đã mang lại tiên lượng tốt cho nhóm bệnh nhân này. Golimumab là một kháng thể đơn dòng ức chế TNF alpha được chỉ định nhiều trong các bệnh lý viêm khớp tự miễn đáp ứng kém với điều trị cơ bản nhất là bệnh viêm cột sống dính khớp. Thuốc giúp kiểm soát được sự tiến triển của bệnh, thực sự đem lại chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Tại Việt Nam vẫn còn ít nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của golimumab ở người mắc bệnh VSDK. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá bước đầu kết quả điều trị bệnh nhân viêm cột sống dính khớp và tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế TNF alpha nhóm golimumab tại các thời điểm trước điều trị, sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng điều trị thuốc.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 15 bệnh nhân được chẩn đoán có bệnh VSDK theo tiêu chuẩn NewYork sửa đổi 1984 được theo dõi quản lý điều trị tại Khoa Nội Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2019 đến tháng 09/2020. Đáp ứng kém với điều trị cơ bản: Thuốc giảm đau NSAIDs, cDMARDs và tiêm corticoid tại chỗ trong thời gian 4 tuần nhưng mức độ hoạt động bệnh còn cao ASDAS $\geq 2,1$ và BASDAI ≥ 4 .

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn nặng, nhiễm trùng đang hoạt động (như lao, viêm gan vi rút B, C...), có các bệnh lý tự miễn khác; suy gan; suy thận; bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc trong 12 tháng, đánh giá tại các thời điểm: Trước điều trị (T_0), sau 3 tháng điều trị (T_3), 6 tháng điều trị (T_6), 12 tháng điều trị (T_{12}). Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được hỏi bệnh, khám bệnh toàn diện và theo dõi theo một mẫu bệnh án thống nhất. Bệnh nhân được lựa chọn điều trị golimumab là những bệnh nhân VCSDK đã điều trị cơ bản: NSAIDs, cDMARDs (Salazopyrin 2g/ngày) nhưng mức độ hoạt động bệnh còn cao ASDAS $\geq 2,1$ và BASDAI ≥ 4 . Các bệnh nhân được điều trị golimumab 50mg/0,5ml tiêm dưới da hàng tháng (vào một ngày cố định trong tháng).

Các chỉ số sử dụng trong nghiên cứu: Đánh giá bệnh đang hoạt động khi BASDAI ≥ 4 hoặc ASDAS $\geq 2,1$; Đánh giá đáp ứng điều trị: Chỉ số BASDAI giảm ≥ 2 hoặc ASDAS giảm $\geq 1,1$ so với trước khi điều trị, mức độ hoạt động chức năng bằng chỉ số BASFI, máu lắng; bệnh nhân đạt lui bệnh khi BASDAI $< 3,8$ và ASDAS < 1 . Đánh giá các tác dụng không mong muốn thông qua: Creatinin, GOT/ GPT, tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm nấm, tiêu chảy, dị ứng, đau cơ và những tác dụng không mong muốn khác. Các thời điểm đánh giá: Trước điều trị (T_0); Sau điều trị 3 tháng (T_3); Sau điều trị 6 tháng (T_6); Sau điều trị 12 tháng (T_{12}).

(*) ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score): Thang điểm mức độ hoạt động bệnh

VCSDK: Mức độ đau lưng, đau khớp ngoại vi, thời gian cứng khớp buổi sáng, máu lắng.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - Chỉ số mức độ hoạt động bệnh VCSDK): Dựa trên mức độ đau các khớp, viêm điểm bám tận, thời gian cứng khớp buổi sáng.

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index- Chỉ số mức độ ảnh hưởng hoạt động chức năng của bệnh VCSDK): Mức hạn chế các hoạt động thường ngày của BN.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Biến định tính được tính tỉ lệ và so sánh các tỉ lệ bằng thuật toán Chi bình phương; biến định lượng được tính trị số trung bình, độ lệch chuẩn và sử dụng thuật toán t-student khi so sánh. Đánh giá hiệu quả điều trị sử dụng thuật toán so sánh trước - sau. So sánh được xác định là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p \leq 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Chỉ số
Tỷ lệ nam/nữ		3:1
Tuổi (năm)	Trung bình	33,2 $\pm$ 3,7
	Nhỏ nhất	17
	Lớn nhất	48
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)		4,2 $\pm$ 2,5
Mức độ hoạt động bệnh	BASDAI ≥ 4	88,9%
	ASDAS $\geq 2,1$	88,9%

3.2. Kết quả điều trị golimumab sau 3, 6 và 12 tháng

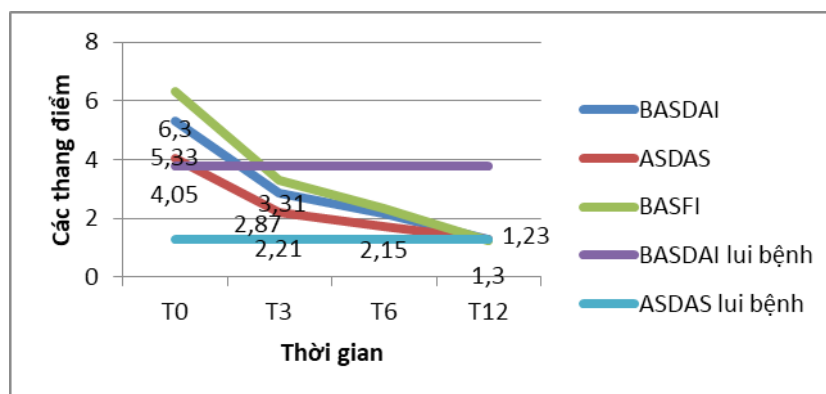
Bảng 2. Các chỉ số xét nghiệm

Chỉ số	T_0	T_3	T_6	T_{12}
Hồng cầu (T/l)	4,67 $\pm$ 0,56	4,12 $\pm$ 0,12	4,96 $\pm$ 0,86	4,60 $\pm$ 0,11
Huyết sắc tố (g/l)	137,36 $\pm$ 6,23	131,42 $\pm$ 5,20	132 $\pm$ 8,01	130,77 $\pm$ 4,38
Bạch cầu (G/l)	6,96 $\pm$ 0,56	8,62 $\pm$ 1,11	7,23 $\pm$ 0,23	7,53 $\pm$ 0,31
Creatinin (μ mol/l)	60,08 $\pm$ 3,54	61,33 $\pm$ 4,06	60,47 $\pm$ 4,36	64,66 $\pm$ 3,62
GOT (U/l)	25,22 $\pm$ 2,86	39,23 $\pm$ 3,82	25,34 $\pm$ 4,67	23,77 $\pm$ 2,93

GPT (U/l)	34,23 ± 5,6	40,23 ± 6,89	32,87 ± 4,23	23,77 ± 2,93
-----------	-------------	--------------	--------------	--------------

Bảng 3. Mức độ hoạt động bệnh đánh giá tại các thời điểm nghiên cứu

Thang điểm		T ₀	T ₃	T ₆	T ₁₂
ASDAS	Giá trị	4,05 ± 1,30	2,21 ± 1,20	1,74 ± 1,05	1,30 ± 0,42
	% Lui bệnh		44,44%	85,7%	98,89%
BASDAI	Giá trị	5,33 ± 1,39	2,87 ± 1,22	2,15 ± 0,79	1,30 ± 0,34
	% Lui bệnh		88,89%	98,89%	98,89%
BASFI		6,3 ± 1,37	3,31 ± 1,74	2,33 ± 1,40	1,23 ± 0,36

**Biểu đồ 1.** Biến đổi của mức độ hoạt động bệnh tại các thời điểm đánh giá**3.3. Kết quả điều trị ở các thời điểm T₀, T₃, T₆ và T₁₂****Bảng 4. Kết quả điều trị giữa thời điểm T₃, T₆ và T₁₂ so với thời điểm T₀**

	T ₃		T ₆		T ₁₂	
	Chỉ số	P	Chỉ số	p	Chỉ số	P
ΔBASDAI	-3,17 ± 1,15	<0,05	-3,71 ± 1,38	<0,05	-4,01 ± 1,35	<0,05
ΔASDAS	-2,21 ± 1,17	<0,05	-2,25 ± 1,36	<0,05	-2,61 ± 1,43	<0,05
ΔBASFI	-5,13 ± 1,61	<0,05	-4,25 ± 2,19	<0,05	-3,97 ± 1,76	<0,05

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh giảm rõ ở cả ba thang điểm BASDAI, ASDAS và BASFI tại các thời điểm nghiên cứu với p<0,05.

3.4. Các tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc golimumab**Bảng 5. Tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc golimumab**

Tác dụng không mong muốn	T ₀	T ₃	T ₆	T ₁₂
Suy thận	0	0	0	0
Tổn thương gan	0	0	0	0
Nhiễm khuẩn tiết niệu	0	2	0	1
Đau cơ	0	0	0	0
Dị ứng	0	0	0	0
Tiêu chảy	0	0	0	0

Bệnh lý ác tính mới	0	0	0	0
---------------------	---	---	---	---

Nhận xét: Không ghi nhận được các biến chứng nghiêm trọng khi sử dụng golimumab. Có 02 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn tiết niệu.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

15 bệnh nhân với tuổi trung bình là $33,2 \pm 3,7$ tuổi; tuổi nhỏ nhất 17 tuổi, tuổi lớn nhất 48 tuổi, nam/nữ = 3/1, thời gian mắc bệnh trung bình $4,2 \pm 2,5$ năm, mức độ hoạt động bệnh cao tới 90% số bệnh nhân tại thời điểm khởi trị golimumab. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước với tỷ lệ gặp chủ yếu ở nam giới (90%) lứa tuổi 16 - 30 tuổi (90%) [1]. Thời gian mắc bệnh trung bình khác nhau giữa các nghiên cứu, phụ thuộc nhiều vào tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng, tuân thủ điều trị và theo dõi cũng như đặc điểm hoạt động bệnh trên từng bệnh nhân. Các bệnh nhân được lựa chọn điều trị với thuốc ức chế TNF alpha golimumab là những bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị cơ bản nên mức độ hoạt động bệnh cao hoặc rất cao. Các bệnh nhân được điều trị thuốc ức chế TNF alpha golimumab là những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị cơ bản.

4.2. Kết quả điều trị bệnh nhân viêm cột sống dính khớp bằng golimumab

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân đều giảm mức độ hoạt động bệnh từ 50 - 60% sau 3 tháng điều trị (độ giảm các chỉ số BASDAI, ASDAS, BASFI lần lượt là $3,17 \pm 1,15$; $-2,21 \pm 1,17$; $-5,13 \pm 1,61$ ($p < 0,05$)). Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3 GO-RAISE và GO-AHEAD giảm mức độ hoạt động bệnh 50% (BASDAI 50% và ASA40 tại thời điểm tuần thứ 14) [3], [4]. Với thang điểm BASDAI, 88,9% bệnh nhân được ghi nhận đạt lui bệnh với thang điểm BASDAI ngay tại thời điểm sau 3 tháng điều trị, còn đối với thang điểm ASDAS 44,4%. Có sự chênh lệch này là do ASDAS có sử dụng thêm một chỉ số cận lâm sàng (Máu lắng) thay vì chỉ dựa vào các tiêu chí lâm sàng (BASDAI) nên để đạt lui bệnh (về cả xét

nhệm) cần thời gian dài hơn. Tuy nhiên, golimumab cải thiện rõ rệt triệu chứng lâm sàng ngay tại thời điểm tuần thứ 12 của điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân đạt lui bệnh tăng dần cho tới thời điểm sau 12 tháng điều trị có 98,89% số bệnh nhân đạt lui bệnh. Trong thử nghiệm lâm sàng GO-RAISE cũng thấy được 82,77% số bệnh nhân đạt lui bệnh tại tuần thứ 52 và hiệu quả kéo dài tới tuần thứ 104. Thang điểm BASFI cũng giảm 50% vào thời điểm T_3 và giảm rõ rệt vào thời điểm T_{12} , cho thấy hiệu quả của golimumab trong việc giảm ảnh hưởng của bệnh tới các hoạt động sinh hoạt thường ngày của bệnh nhân. Thang điểm BASFI chủ yếu dựa trên các hoạt động chức năng thường ngày mà không có đánh giá các yếu tố cận lâm sàng vì vậy phù hợp để lượng hóa cụ thể mức độ ảnh hưởng của bệnh lên sinh hoạt của bệnh nhân. Điều này cũng phù hợp với kết quả thu nhận được của thử nghiệm GO-RAISE và GO-AHEAD. So với các phương pháp điều trị cơ bản (DMARDs cổ điển, NSAIDs liều tối đa và tiêm tại chỗ), golimumab có tính ưu việt hơn vì đánh vào đích đến cụ thể trong cơ chế bệnh sinh của bệnh, chính vì vậy mang lại hiệu quả đạt lui bệnh rõ rệt.

4.3. Tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc golimumab

Bên cạnh tác dụng không mong muốn là nhiễm khuẩn và ung thư thứ phát, golimumab còn có một số tác dụng không mong muốn khác như suy tim, tổn thương gan, giảm ba dòng tế bào máu... Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân tại các đợt điều trị đều được tầm soát nguy cơ nhiễm khuẩn bằng công thức máu, nước tiểu 1 mẫu và cấy khuẩn niệu (nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn tiết niệu), chức năng gan, thận..., song song với giáo dục nhận thức cho bệnh nhân về dự phòng nhiễm khuẩn và sử dụng các thuốc điều trị phối hợp. Có 02 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn tiết niệu (với bạch cầu niệu dương tính, nitrit niệu âm tính, cấy khuẩn niệu âm tính) sau 3 tháng dùng thuốc

golimumab, được điều trị kháng sinh nhóm quinolon đường uống trong 5 - 7 ngày đáp ứng bạch cầu niệu âm tính. Không có trường hợp nào có tác dụng không mong muốn nặng (trong các nghiên cứu thử nghiệm khác có khoảng 26% số bệnh nhân có ít nhất từ 1 tác dụng không mong muốn nặng trở lên, hay gặp nhất là viêm phổi) [4], [5].

5. Kết luận

Các bệnh nhân viêm cột sống dính khớp đáp ứng tốt với điều trị nhóm thuốc ức chế TNF alpha (Golimumab): Đạt lui bệnh ở tháng thứ 3 dùng thuốc cả trên lâm sàng và cận lâm sàng. Kết quả điều trị này tiếp tục duy trì suốt 12 tháng điều trị. Tác dụng không mong muốn của thuốc trong nghiên cứu là nhiễm khuẩn tiết niệu (2 bệnh nhân) và đều được kiểm soát sớm tình trạng nhiễm khuẩn này. Tuy nhiên, VCSDK là bệnh mạn tính, tự miễn nên cần tiếp tục theo dõi lâu dài để hạn chế di chứng của bệnh và tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Ngọc Lan (2009) *Bệnh học cơ xương khớp, Giáo trình giảng dạy sau đại học*. Tái bản lần thứ 4 năm 2009, tr. 114-127.
2. Heijde DVD, Ramiro S, Landewé R et al (2017) *2016 update of the ASDAS EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76(6): 978-991.
3. Deodhar (2014) *The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with SpA; 2-years results of GO-RAISE trial*. *J Rheumatol* 41(6): 1095-1103.
4. James E (2017) *Golimumab: A review in inflammatory arthritis*. *BioDrugs* 31: 263-274.
5. Emery P (2016) *Efficacy and safety of subcutaneous Golimumab in methotrexate-naïve patients with RA: Five years results of a randomized clinical trial*. *Arthritis Care Res* 68 (6): 744-752.