

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN HỆ GIỮA NỒNG ĐỘ TACROLIMUS GIAI ĐOẠN SỚM VÀ NGUY CƠ GVHD CẤP TRONG GHEP TẾ BÀO GỐC NỬA THUẬN HỢP: PHÂN TÍCH FINE-GRAY VÀ LANDMARK

Nguyễn Thế Quang¹, Phù Chí Dũng¹,
Huỳnh Quang Đạt¹, Huỳnh Văn Mẫn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ghép tế bào gốc tạo máu nửa thuận hợp sử dụng cyclophosphamide sau ghép (haplo-PTCY) đã mang lại nhiều kết quả tốt cho người bệnh không có người cho phù hợp hoàn toàn HLA, song bệnh ghép chống chủ (GVHD) cấp vẫn là biến chứng chính cần được quan tâm sau ghép dù đã giảm được tần suất đáng kể nhờ vào cơ chế của PTCY. Nồng độ Tacrolimus (TAC) cũng đóng vai trò quan trọng trong ức chế miễn dịch của dự phòng GVHD. Việc nghiên cứu mức tối ưu và ảnh hưởng lên GVHD vô cùng cần thiết, đặc biệt ở giai đoạn sớm sau ghép. **Mục tiêu:** Đánh giá mối liên hệ giữa nồng độ TAC tuần 1-4 và nguy cơ GVHD cấp II-IV và III-IV sau haplo-PTCY. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 59 người bệnh ghép haplo-PTCY tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (2019-2024). Nồng độ TAC (ng/mL) tại các tuần 1, 2, 3 và 4 được phân tích cùng với mức độ GVHD cấp. Phép kiểm Mann-Whitney được dùng cho tìm kiếm khác biệt, mô hình Fine-Gray proportional hazards cho HR nhằm xử lý competing risks (rủi ro cạnh tranh) và landmark analysis (phân tích điểm mốc) tại ngày 7 và 14 để đánh giá tỷ lệ cộng dồn. Phân tích số liệu được thực hiện bằng phần mềm EZR và SPSS, $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Nhóm GVHD cấp III-IV có nồng độ TAC thấp hơn ở tuần 1 (1,75 [95%CI 1,10-2,50]) so với 6,3 [95%CI 0,90-25,50], $p=0,012$ của nhóm có nồng độ TAC cao. Phân tích điểm mốc cho thấy tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp III-IV cao hơn ở nhóm có nồng độ TAC thấp (< 6 ng/mL) tại ngày 7 – tuần 1 (14,3%, $p=0,008$) và ngày 14 – tuần 1-2 (12,5%, $p=0,036$). Phân tích Fine-Gray đơn biến cho kết quả HR=0,3938 (95% CI: 0,2021-0,7672, $p=0,0062$) cho thấy nồng độ TAC tuần 1 liên quan đáng kể đến việc giảm nguy cơ GVHD cấp độ III-IV cho mỗi 1 ng/mL tăng. **Kết luận:** Nồng độ TAC tuần 1-2 có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với GVHD cấp độ III-IV sau haplo-PTCY với khuyến nghị duy trì ≥ 6 ng/mL trong giai đoạn sớm. Các nghiên cứu lớn hơn về sau cần được thực hiện để xác nhận do hạn chế mẫu nhỏ và ít các biến cố. **Từ khoá:** Tacrolimus, GVHD cấp, haplo-PTCY, Fine-Gray model, landmark analysis, competing risks.

ABSTRACT

PRELIMINARY EVALUATION OF THE

¹ Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng
Email: dungpc@bth.org.vn
Ngày nhận bài: 23.2.2026
Ngày phản biện khoa học: 23.3.2026
Ngày duyệt bài: 13.4.2026

ASSOCIATION BETWEEN EARLY TACROLIMUS CONCENTRATIONS AND ACUTE GVHD RISK IN HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION: FINE-GRAY AND LANDMARK ANALYSES

Background: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide (haplo-PTCY) has improved outcomes for patients without fully matched donors. However, acute graft-versus-host disease (GVHD) remains a significant complication despite reduced incidence via PTCY. Tacrolimus (TAC) plays a crucial role in GVHD prophylaxis, yet optimal levels and their early post-transplant impact on GVHD remain unclear. **Objectives:** To evaluate the association between TAC levels in weeks 1-4 and the risk of acute GVHD grades II-IV and III-IV after haplo-PTCY. **Methods:** Retrospective study of 59 patients undergoing haplo-PTCY at Blood Transfusion and Hematology Hospital (2019-2024). TAC levels (ng/mL) were analyzed alongside GVHD. Mann-Whitney tests assessed differences in medians, Fine-Gray proportional hazards models estimated hazard ratios (HR) accounting for competing risks, and landmark analyses at days 7 and 14 evaluated cumulative incidence. Data were analyzed using EZR and SPSS software, with significance at $p < 0.05$. **Results:** The GVHD III-IV group had lower median TAC levels in week 1 (1.75 [95% CI 1.10-2.50] vs. 6.3 [95% CI 0.90-25.50], $p=0.012$). Landmark analysis showed higher cumulative incidence of GVHD III-IV in the low TAC group (< 6 ng/mL) at day 7 – week 1 (14.3%, $p=0.008$) and day 14 – week 1-2 (12.5%, $p=0.036$). Univariate Fine-Gray analysis revealed an HR of 0.39 (95% CI 0.20-0.77, $p=0.006$) for week 1 TAC levels, indicating a reduced risk per 1 ng/mL increase. **Conclusion:** Week 1-2 TAC levels are significantly associated with grade III-IV acute GVHD after haplo-PTCY, and it is recommended to maintain ≥ 6 ng/mL early. Larger prospective studies are needed to confirm findings, given the small sample and limited events. **Keywords:** Tacrolimus, acute GVHD, haplo-PTCY, Fine-Gray model, landmark analysis, competing risks.

I. GIỚI THIỆU

Ghép tế bào gốc tạo máu nửa thuận hợp với cyclophosphamide sau ghép (haplo-PTCY) đã trở thành một lựa chọn điều trị hiệu quả cho các người bệnh mắc bệnh ác tính huyết học không có người cho phù hợp hoàn toàn HLA, nhờ khả năng giảm nguy cơ bệnh ghép chống chủ (GVHD) mà vẫn duy trì hiệu quả ghép chống ung thư [1]. Trong phác đồ haplo-PTCY chuẩn,

tacrolimus (TAC) được sử dụng kết hợp với mycophenolate mofetil (MMF) và PTCY để ức chế miễn dịch, nhằm kiểm soát GVHD cấp. Tuy nhiên, GVHD cấp vẫn là biến chứng đáng kể, với tỷ lệ bệnh độ II-IV được báo cáo từ 15% đến 40%, tùy thuộc vào cường độ điều kiện hoá và nguồn tế bào gốc [2]. Vai trò của nồng độ TAC trong huyết thanh đối với nguy cơ GVHD cấp vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn, đặc biệt trong bối cảnh haplo-PTCY, nơi mà liều lượng và thời gian duy trì nồng độ TAC có thể ảnh hưởng đến kết quả ghép.

TAC là thuốc ức chế calcineurin hiệu quả trong phòng ngừa GVHD sau ghép, với nồng độ mục tiêu thường được khuyến cáo từ 5-15 ng/mL trong giai đoạn sớm. Trong haplo-PTCY, một số nghiên cứu hồi cứu từ nhóm nghiên cứu ở Mỹ và châu Âu cho thấy nồng độ TAC ban đầu ổn định (TISS) <10 ng/mL không làm tăng nguy cơ GVHD cấp, nhưng giảm nguy cơ nhiễm trùng mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát hoặc sống còn [2]. Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy kết quả về nồng độ TAC có thể không ảnh hưởng đến GVHD sau ghép và mục tiêu < 8 ng/mL là chấp nhận được nhằm cân bằng giữa an toàn và hiệu quả [1].

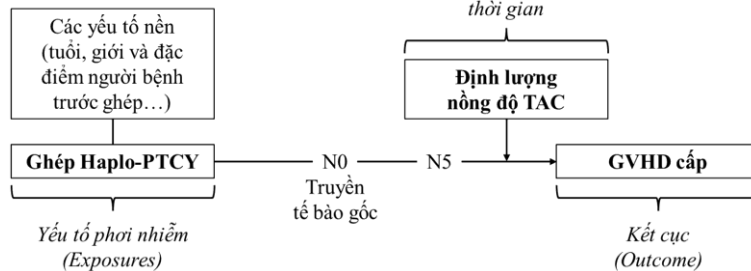
Hiện nay, các nghiên cứu tập trung cụ thể vào GVHD cấp sau haplo-PTCY tại các nước đang phát triển như Việt Nam, nơi các trung tâm ghép lớn còn đơn lẻ và phác đồ haplo-PTCY mới được triển khai gần đây, dẫn đến việc áp dụng rộng rãi còn hạn chế. Do đó, việc tiến hành nghiên cứu này là cần thiết để cung cấp dữ liệu trong nước, góp phần cải thiện tình trạng lâm sàng của người bệnh và tối ưu hoá các khuyến cáo về nồng độ TAC trong bối cảnh nguồn lực hạn chế. Nghiên cứu này thực hiện đánh giá hồi cứu trên đoàn hệ người bệnh haplo-PTCY tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, tập trung phân tích mối liên hệ giữa nồng độ TAC được đo lường hàng tuần trong 28 ngày đầu sau ghép và tỷ lệ GVHD cấp độ II-IV và III-IV sử dụng mô hình hồi quy Fine-Gray proportional hazard để xử lý rủi ro cạnh tranh và phân tích Landmark tại ngày 7 và 14 để đánh giá tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng thiết kế đoàn hệ hồi cứu, được tiến hành tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2024. Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức của bệnh viện mã số 36/CN-HĐĐĐ.

Biến số phụ thuộc thời gian



Sơ đồ 1: Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm tất cả người bệnh ghép haplo-PTCY kết hợp với TAC 0,05mg/kg/ngày vào ngày +5 sau ghép và mycophenolate mofetil (MMF) để dự phòng GVHD. Người bệnh phải có dữ liệu theo dõi ít nhất 100 ngày sau ghép và có ít nhất 2 lần đo nồng độ TAC trong 28 ngày đầu. Nghiên cứu loại trừ các trường hợp ghép lần 2 và sử dụng dự phòng GVHD bằng cyclosporine (CSA) thay cho TAC.

Thu thập và xử dữ liệu

Thu thập dữ liệu các yếu tố: tuổi, giới, chẩn đoán, Disease Risk Index (DRI), Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI), mức độ phù hợp HLA, phác đồ điều kiện hoá, liều CD34. Nồng độ TAC được đo bằng phương

pháp Chemiluminescent Immunoassay trên máy Alinity, với nồng độ trung vị hàng tuần (tuần 1: ngày 1-7; tuần 2: ngày 8-14; tuần 3: ngày 15-21; tuần 4: ngày 22-28 sau ghép). Nồng độ mục tiêu: 5-15 ng/mL. Biến kết quả chính: GVHD cấp độ II-IV và III-IV, chẩn đoán theo tiêu chuẩn Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC), với đánh giá lâm sàng hàng tuần bởi nhóm ghép [3].

Phân tích thống kê

Sử dụng phần mềm EZR và SPSS phiên bản 27 [4].

Biến số phân loại trình bày dưới dạng số lượng (n) và phần trăm (%); biến số liên tục dưới dạng trung vị [khoảng]. So sánh nhóm: Kiểm định chi bình phương hoặc Fisher exact

test cho biến phân loại; Wilcoxon rank-sum test cho biến liên tục. Standardized mean difference (SMD) để đánh giá kích thước hiệu ứng (>0,5 coi là vừa phải).

Tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp bằng phương pháp cumulative incidence of competing risks (CICR) với Gray test (xử lý tử vong không do GVHD là rủi ro cạnh tranh).

Ảnh hưởng của TAC: Landmark analysis (Phân tích điểm mốc) tại ngày +7 (tuần 1) và

+14 (tuần 1-2) để đánh giá tác động của nồng độ TAC (là biến số phụ thuộc thời gian) đến GVHD cấp. Mô hình hồi quy Fine-Gray proportional hazards (HR) cho rủi ro cạnh tranh dùng để phân tích đơn biến. Giá trị p <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm người bệnh ghép haplo-PTCY

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm	Tổng (n=59)	aGVHD độ II-IV				aGVHD độ III-IV			
		Không (n=50)	Có (n=9)	Giá trị p	SMD	Không (n=55)	Có (n=4)	Giá trị p	SMD
Tuổi (trung vị [khoảng])	29,60 [6,70, 57,70]	30,25 [7,50, 57,70]	22,00 [6,70, 40,90]	0,302	0,340	29,60 [7,50, 57,70]	29,95 [6,70, 40,90]	0,629	0,149
Giới tính (%)									
Nam	42 (71,2)	34 (68,0)	8 (88,9)	0,263	0,525	38 (69,1)	4 (100,0)	0,314	0,946
Nữ	17 (28,8)	16 (32,0)	1 (11,1)			17 (30,9)	0 (0,0)		
Chẩn đoán (%)									
Bạch cầu cấp dòng tuỷ	40 (67,8)	32 (64,0)	8 (88,9)	1,000	0,755	37 (67,3)	3 (75,0)	0,799	0,692
Loạn sinh tuỷ xương	4 (6,8)	4 (8,0)	0 (0,0)			4 (7,3)	0 (0,0)		
Bạch cầu cấp dòng lympho	9 (15,3)	8 (16,0)	1 (11,1)			8 (14,5)	1 (25,0)		
Bạch cầu mạn dòng tuỷ	2 (3,4)	2 (4,0)	0 (0,0)			2 (3,6)	0 (0,0)		
Xơ tuỷ xương	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)			1 (1,8)	0 (0,0)		
Bạch cầu cấp biphenotype	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)			1 (1,8)	0 (0,0)		
Bạch cầu mạn dòng mono	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)			1 (1,8)	0 (0,0)		
Hội chứng thực bào máu	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)			1 (1,8)	0 (0,0)		
DRI (%)									
Thấp	10 (16,9)	9 (18,0)	1 (11,1)	1,000	0,293	10 (18,2)	0 (0,0)	0,831	0,796
Trung bình	19 (32,2)	16 (32,0)	3 (33,3)			18 (32,7)	1 (25,0)		
Cao	29 (49,2)	24 (48,0)	5 (55,6)			26 (47,3)	3 (75,0)		
Rất cao	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)			1 (1,8)	0 (0,0)		
HCT-CI (%)									
0	53 (89,8)	45 (90,0)	8 (88,9)	1,000	0,036	50 (90,9)	3 (75,0)	0,357	0,433
1-2	6 (10,2)	5 (10,0)	1 (11,1)			5 (9,1)	1 (25,0)		
Phù hợp HLA (%)									
9/10 (cha/mẹ-con)	2 (3,4)	2 (4,0)	0 (0,0)	0,830	0,572	2 (3,6)	0 (0,0)	0,482	0,903
8/10	3 (5,1)	3 (6,0)	0 (0,0)			3 (5,5)	0 (0,0)		
7/10	9 (15,3)	7 (14,0)	2 (22,2)			8 (14,5)	1 (25,0)		
6/10	14 (23,7)	11 (22,0)	3 (33,3)			12 (21,8)	2 (50,0)		
5/10	31 (52,5)	27 (54,0)	4 (44,4)			30 (54,5)	1 (25,0)		
Cường độ điều kiện hoá (%)									
Diệt tuỷ	32 (54,2)	24 (48,0)	8 (88,9)	*0,031	0,980	29 (52,7)	3 (75,0)	0,617	0,477
Giảm cường độ	27 (45,8)	26 (52,0)	1 (11,1)			26 (47,3)	1 (25,0)		
Liều CD34 (trung vị [khoảng])	7,00 [6,42, 9,46]	7,01 [6,42, 9,46]	7,00 [6,54, 8,00]	0,349	0,106	7,00 [6,42, 9,46]	7,43 [6,54, 8,00]	0,621	0,282

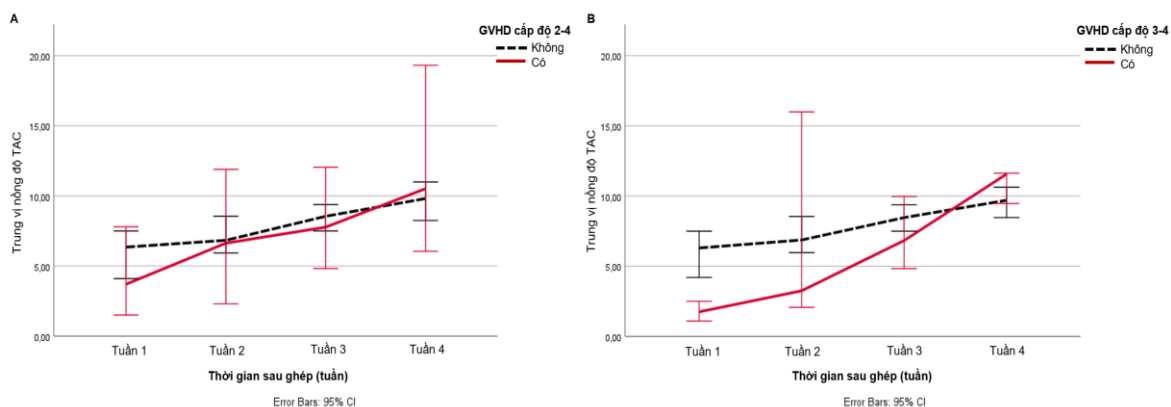
Hầu hết đặc điểm không khác biệt giữa hai nhóm có và không GVHD cấp, ngoại trừ cường độ điều kiện hóa cao hơn ở nhóm GVHD II-IV ($p=0,031$).

3.2. Đặc điểm nồng độ tacrolimus

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ TAC theo tuần sau ghép haplo-PTCY

Đặc điểm	Tổng (n=59)	GVHD cấp độ II-IV				GVHD cấp độ III-IV			
		Không (n=50)	Có (n=9)	Giá trị p	SMD	Không (n=55)	Có (n=4)	Giá trị p	SMD
Tuần 1 (N1-N7) (trung vị [khoảng])	6,10 [0,90, 25,50]	6,35 [0,90, 25,50]	3,70 [1,10, 10,30]	0,177	0,543	6,30 [0,90, 25,50]	1,75 [1,10, 2,50]	*0,012	1,491
Tuần 2 (N8-N14) (trung vị [khoảng])	6,80 [2,07, 17,18]	6,84 [2,13, 17,18]	6,63 [2,07, 16,00]	0,850	0,025	6,87 [2,13, 17,18]	3,25 [2,07, 16,00]	0,185	0,260
Tuần 3 (N15-N21) (trung vị [khoảng])	8,38 [3,60, 16,43]	8,55 [3,60, 16,43]	7,77 [4,83, 12,05]	0,696	0,256	8,46 [3,60, 16,43]	6,83 [4,83, 9,97]	0,453	0,565
Tuần 4 (N22-N28) (trung vị [khoảng])	9,81 [2,77, 19,33]	9,81 [2,77, 19,27]	10,52 [6,05, 19,33]	0,551	0,314	9,70 [2,77, 19,33]	11,57 [9,47, 11,63]	0,546	0,336
Tuần 1-2 (N1-N14) (trung vị [khoảng])	6,55 [1,93, 15,64]	7,13 [1,94, 15,64]	6,30 [1,93, 11,50]	0,584	0,198	7,13 [1,94, 15,64]	2,89 [1,93, 11,33]	0,117	0,653
Tuần 3-4 (N15-N28) (trung vị [khoảng])	9,30 [3,60, 16,97]	9,30 [3,60, 16,97]	9,23 [7,74, 12,72]	0,845	0,085	9,41 [3,60, 16,97]	8,15 [7,74, 10,77]	0,642	0,243
Tuần 1-4 (N1-N28) (trung vị [khoảng])	8,35 [2,00, 14,61]	8,36 [3,34, 14,61]	8,29 [2,00, 10,96]	0,950	0,202	8,37 [3,34, 14,61]	5,98 [2,00, 10,96]	0,175	0,770

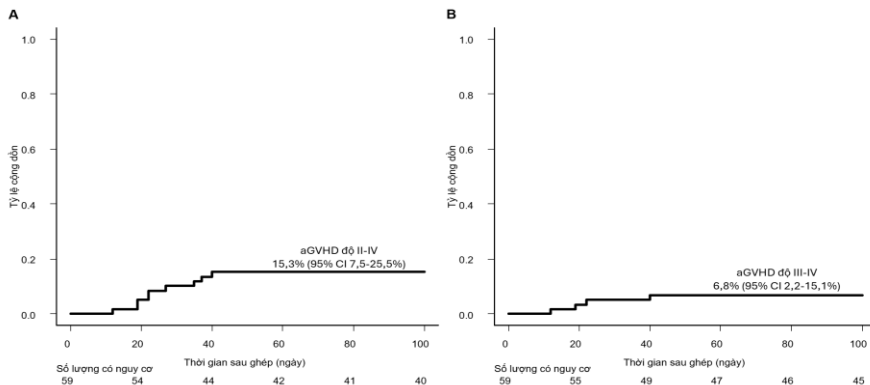
Nhóm GVHD cấp độ III-IV có nồng độ TAC thấp hơn ở tuần 1 ($p=0,012$). Nồng độ TAC tại các tuần 2, 3, 4, 1-2, 3-4 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với GVHD cấp.



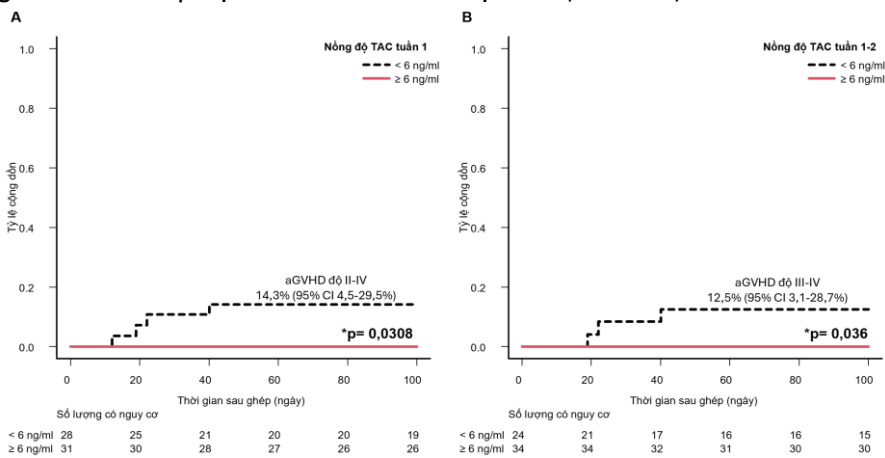
Biểu đồ 1. Đường đa tuyến trung vị nồng độ TAC theo thời gian ở người bệnh có và không có GVHD cấp độ II-IV (A) và GVHD cấp độ III-IV (B).

Nhóm GVHD cấp độ III-IV có nồng độ TAC thấp hơn ở tuần 1 ($p=0,012$) và có khuynh hướng thấp ở tuần 2.

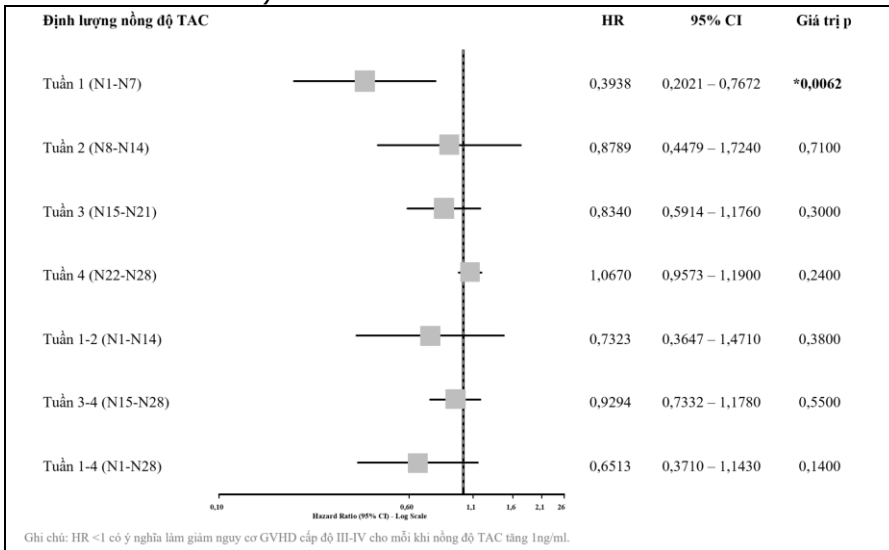
3.3. Đặc điểm GVHD cấp



Biểu đồ 2. Tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp độ II-IV (A) và GVHD cấp độ III-IV (B) trong phân tích rủi ro cạnh tranh
 Tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp độ II-IV và III-IV lần lượt là 15,3% và 6,8%.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp độ III-IV phân tích tại điểm mốc (landmark) ngày 7 (A) và ngày 14 (B) theo nồng độ TAC
 Tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp độ III-IV cao hơn ở nhóm TAC thấp < 6ng/mL tại những tuần sớm sau ghép ($p < 0,05$ ở landmark tuần 1-2).



Biểu đồ 4. Phân tích hồi quy Fine-Gray đơn biến cho rủi ro cạnh tranh GVHD cấp độ III-IV
 Nồng độ TAC tuần 1 có HR=0,394 ($p=0,0062$), cho thấy hiệu ứng bảo vệ sớm.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này đánh giá ảnh hưởng của nồng độ TAC lên nguy cơ GVHD cấp sau ghép haplo-PTCY trên 59 người bệnh, sử dụng các phương pháp thống kê theo khuyến cáo của Hiệp hội Ghép máu và Tủy xương Châu Âu (EBMT) để xử lý các bias do các biến cố cạnh tranh (competing events). Hầu hết đặc điểm cơ bản như chẩn đoán (chủ yếu bạch cầu cấp dòng tuỷ với 67,8%), chỉ số DRI, HCT-CI, mức độ phù hợp HLA và liều CD34 không khác biệt đáng kể giữa nhóm có và không GVHD cấp ($p > 0,05$, SMD trung bình), cho thấy các nhóm tương đối cân bằng. Tuy nhiên, cường độ điều kiện hóa cho thấy sự khác biệt đáng kể ở nhóm GVHD độ II-IV ($p=0,031$, SMD=0,980), với tỷ lệ điều kiện hoá diệt tuỷ cao hơn ở nhóm có GVHD (88,9% so với 48,0%), gợi ý điều kiện hoá diệt tuỷ có thể tăng nguy cơ GVHD. Tuy nhiên, chúng tôi không sử dụng các biến số đặc điểm chung để hiệu chỉnh mô hình nồng độ TAC do số lượng biến cố GVHD cấp độ III-IV không đủ mạnh (5-10 biến cố) để phân tích đa biến.

Phân tích nồng độ TAC theo thời gian (Bảng 2) cho thấy sự khác biệt đáng kể ở tuần 1 đối với GVHD độ III-IV ($p=0,012$, SMD=1,491), với nồng độ thấp hơn ở nhóm có GVHD (trung vị 1,75 [1,10-2,50] so với 6,30 [0,90-25,50]), nhấn mạnh vai trò của TAC thấp ban đầu như yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, không có khác biệt rõ rệt ở nhóm GVHD độ II-IV (p cao, SMD thấp), cho thấy TAC có thể ít ảnh hưởng đến GVHD nhẹ hơn. Ngoài ra, biểu đồ 1 cũng bổ sung minh họa sự thay đổi nồng độ TAC trung vị theo tuần, với nhóm GVHD cấp độ III-IV có nồng độ TAC thấp hơn rõ rệt ở tuần 1 và xu hướng thấp ở các tuần sau so với nhóm không GVHD cấp độ III-IV. Đối với GVHD cấp độ II-IV, không có khác biệt đáng kể ($p=0,177$ ở tuần 1), cho thấy TAC ban đầu có ý nghĩa quan trọng hơn cho GVHD nặng.

Để biểu thị tính chính xác của dữ liệu, chúng tôi áp dụng phương pháp Landmark analysis và mô hình Fine-Gray proportional hazards. Landmark analysis (Biểu đồ 3) đánh giá tỷ lệ cộng dồn GVHD cấp độ III-IV cấp từ các mốc thời gian cụ thể (ngày 7 và 14) nhằm tránh bias từ sự kiện sớm (tử vong trước khi mắc GVHD) và đồng thời phản ánh chính xác mối liên quan của nồng độ TAC (biến số phụ thuộc thời gian) với GVHD nặng. Biểu đồ cho thấy tại ngày 7 (tuần 1), tỷ lệ GVHD độ III-IV cao hơn ở nhóm TAC thấp (<6 ng/mL) đạt 13,4% (95% CI: 4,5-26,9%) tại 100 ngày ($p=0,008$). Đối với Landmark ngày 14 (tuần 2), tỷ lệ cộng dồn

GVHD cấp độ III-IV cũng cao hơn ở nhóm TAC thấp (<6 ng/mL), đạt 12,5% (95% CI: 3,7-27,9%) tại 100 ngày sau ghép, so với nhóm có nồng độ TAC tuần 1-2 cao, với $p=0,036$. Tuy sự khác biệt vẫn đáng kể nhưng ít rõ rệt hơn so với Landmark ngày 7, cho thấy theo dõi nồng độ TAC ở tuần 2 vẫn có giá trị dự báo, bổ sung cho dữ liệu ở Biểu đồ 1. Phân tích Landmark giúp nâng cao độ chính xác thông qua việc chỉ xét những người bệnh còn sống và chưa xuất hiện aGVHD tại thời điểm mốc. Cách tiếp cận này khắc phục hiệu quả sai số thời gian bất tử (immortal time bias) và tính chất phụ thuộc thời gian của biến số (time-dependent), phản ánh đúng bản chất nồng độ TAC là yếu tố được đo lường sau ghép thay vì biến phơi nhiễm cố định ban đầu.

Mô hình hồi quy Fine-Gray (Biểu đồ 4), sau khi hiệu chỉnh biến cố cạnh tranh là tử vong không do GVHD cấp, đã xác nhận nồng độ TAC trong tuần 1 là yếu tố tiên lượng đối với GVHD cấp độ III-IV. Cụ thể, mỗi 1 ng/mL nồng độ thuốc tăng thêm giúp giảm 61% nguy cơ xuất hiện biến cố này (HR=0,39; KTC 95%: 0,20-0,77; $p=0,0062$). Kết quả này hoàn toàn nhất quán với dữ liệu từ phân tích Landmark và so sánh trung vị tại Bảng 2. Các khoảng thời gian khác như tuần 2 hoặc tuần 1-4 không cho thấy sự khác biệt đáng kể ($p > 0,05$), với HR gần 1, gợi ý rằng nồng độ TAC ở giai đoạn sau có thể ít ảnh hưởng hơn đến nguy cơ GVHD cấp độ III-IV khi phân tích đơn biến.

Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ TAC thấp trong giai đoạn sớm (tuần 1-2) liên quan đến tăng nguy cơ GVHD cấp độ III-IV sau haplo-PTCY giúp nhấn mạnh vai trò bảo vệ của TAC [5]. Nikoloudis et al. báo cáo rằng TAC cao hơn ở tuần 3-4 giảm sHR đối với GVHD III-IV (0,83) và NRM [5]. Ngược lại, Yao et al. cho thấy nồng độ TAC ổn định sớm <10 ng/mL không tăng GVHD nhưng giảm nhiễm trùng virus, và Trepte et al. không phát hiện liên hệ rõ ràng giữa TAC với GVHD hoặc tái phát [2,6]. Marco et al. bổ sung rằng độ biến thiên nội tại người bệnh (IPV) TAC cao (>50th percentile) tăng HR cho GVHD II-IV (2,99), nhấn mạnh nhu cầu theo dõi ổn định nồng độ sớm [7]. Ngoài ra, Ganetsky et al. cũng báo cáo rằng nồng độ TAC trung bình cao hơn (>11.9 ng/mL) trong 2 tuần đầu giảm nguy cơ GVHD cấp độ II-IV (HR 0,5, $p=0,03$) trong dự ghép sử dụng điều kiện hoá giảm cường độ, hỗ trợ quan sát của chúng tôi về vai trò bảo vệ của TAC sớm, dù đoàn hệ chủ yếu trong nghiên cứu của họ là người cho không đồng huyết thống và

không dùng PTCY [8]. Cho et al. gần đây hỗ trợ rằng nồng độ TAC sớm ảnh hưởng đến kết cục tổng thể sau PTCY, nhưng nhìn chung dữ liệu lớn hơn cần được để xác định điểm cắt tối ưu [1].

Tại Việt Nam, haplo-PTCY mới triển khai từ 2015 với nguồn lực hạn chế. Vì vậy, kết quả bước đầu này có giá trị thực tiễn, hỗ trợ khuyến cáo duy trì nồng độ TAC ≥ 6 ng/mL trong tuần 1-2 để giảm GVHD nặng. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi có hạn chế là mẫu nhỏ (n=59), tỷ lệ GVHD nặng thấp và chưa phân tích sâu các yếu tố nhiễu và bias, do đó cần thêm các nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm lớn hơn để xác nhận và đánh giá tác động đến các kết cục sống còn khác ngoài GVHD.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, nồng độ TAC trong 2 tuần đầu sau ghép được xác định là yếu tố liên quan mật thiết đến nguy cơ GVHD cấp độ III-IV trên người bệnh ghép Haplo-PTCY. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc giám sát chặt chẽ nồng độ thuốc và điều chỉnh liều chủ động ngay từ giai đoạn sớm nhằm tối ưu hóa kết cục sau ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cho E, Perales MA, Giralto SA, O'Reilly RJ. Association of early tacrolimus levels and outcomes after post-transplant cyclophosphamide based GVHD prophylaxis. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2 Suppl 1):S1-S2. doi:10.1016/j.jtct.2024.12.476.
2. Yao JM, Yang D, Clark MC, et al. Tacrolimus initial steady state level in post-transplant cyclophosphamide based GvHD prophylaxis regimens. *Bone Marrow Transplant.*

2022;57(2):232-242. doi:10.1038/s41409-021-01528-y.

3. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):4-10. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
4. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244.
5. Nikoloudis A, Buxhofer-Ausch V, Kunte A, et al. The impact of tacrolimus levels on acute GVHD and transplant outcomes in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cell Transplant.* 2025;34:09636897251366368. doi:10.1177/09636897251366368.
6. Trepte M, Zhang X, Zemanek MC, et al. Evaluation of tacrolimus levels and risk of graft-versus-host disease, relapse and non-relapse mortality after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(3 Suppl):S94-S95. doi:10.1016/j.bbmt.2019.12.114.
7. Marco DN, Salas MQ, Gutiérrez-García G, et al. Impact of early inpatient variability of tacrolimus concentrations on the risk of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation using high-dose post-transplant cyclophosphamide. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1529. doi:10.3390/ph15121529.
8. Ganetsky A, Shah A, Miano TA, et al. Higher tacrolimus concentrations early after transplant reduce the risk of acute GvHD in reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):568-572. doi:10.1038/bmt.2015.324.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BỆNH VIÊM TIỂU PHẾ QUẢN CẤP Ở TRẺ EM DƯỚI 2 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ

Phạm Bảo Toàn¹, Đoàn Dương Chí Thiện¹, Nguyễn Tấn Nhật Minh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm tiểu phế quản cấp (VTPQC) là bệnh lý hô hấp phổ biến ở trẻ dưới 2 tuổi, điều trị triệu chứng là chủ yếu. Xác định các yếu tố nguy cơ

gây bệnh có ý nghĩa thiết yếu đối với chiến lược dự phòng bệnh. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị và khảo sát một số yếu tố nguy cơ của bệnh VTPQC ở trẻ dưới 2 tuổi tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu bệnh chứng gồm 80 trẻ VTPQC và 80 trẻ đối chứng tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ từ tháng 1/2025 đến tháng 7/2025. **Kết quả:** Trẻ mắc VTPQC chủ yếu <6 tháng, nam nhiều hơn nữ, đa số sống ở nông thôn; tuy nhiên không khác biệt về giới, tuổi, địa dư và cân nặng giữa hai nhóm. Thuốc dùng nhiều nhất là kháng sinh, giãn phế quản và corticoid; 10% suy hô hấp cần thở oxy. Tỷ lệ khỏi bệnh là 98,7%, 1,3% nặng phải

¹ Trường Y Dược, Đại học Trà Vinh

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Bảo Toàn

Email: pbtoan@tvu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.2.2026

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2026

Ngày duyệt bài: 14.4.2026