

6. USP NF-2023, CD-ROMs.
7. USP Reference Standards. <https://store.usp.org/product/1013024>. Ngày truy cập 01/08/2023.

8. Wuxi Yew Pharmaceutical Co Ltd (2020), "Allopurinol impurity F and preparation method thereof", China Patent CN111978259A.

THỰC TRẠNG KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC ADALIMUMAB VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Nguyễn Thị Như Hoa^{1,2}, Nguyễn Duy Hiệp³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các yếu tố dự đoán không đáp ứng với thuốc Adalimumab và một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc Adalimumab trong viêm cột sống dính khớp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, tiền cứu trên 35 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi (1984) và có chỉ định điều trị bằng thuốc Adalimumab theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2016 tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc Adalimumab: 22,9%, trong đó tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát: 8,6% và không đáp ứng thứ phát: 14,3%. Chưa thấy mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân viêm cột sống dính khớp giữa nhóm đáp ứng và nhóm không đáp ứng với thuốc Adalimumab. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc adalimumab: 22,9%. Chưa thấy mối liên quan giữa sự không đáp ứng thuốc adalimumab với một số yếu tố như tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tổn thương khớp ngoại vi, HLA B27, ASDAS-CRP, không tuân thủ điều trị, phối hợp methotrexat trong điều trị viêm cột sống dính khớp. **Từ khóa:** Viêm cột sống dính khớp, thuốc adalimumab, kháng trị với thuốc.

SUMMARY

CURRENT STATUS OF NON RESPONSE TO ADALIMUMAB IN ANKYLOSING SPONDYLITIS MANAGEMENT

Aims: To determine the prevalence of non - response to adalimumab and other factors related to the non - response to adalimumab in Ankylosing spondylitis patients. **Subjects and methods:** longitudinal, descriptive study in patients received adalimumab in Ankylosing spondylitis at Bach Mai Hospital from August 2018 to August 2022. **Results:** In this study of 35 ankylosing spondylitis patients (80,0% male, 27,9 ± 11,8 years of age), the percentages of primary lack of response (PLR) was

8,6% and secondary lack of response (SLR) - 14,3% respectively. **Conclusions:** The percentage of non - response to adalimumab in our Ankylosing spondylitis patients was 22,9%. No correlation was found between non - response to adalimumab and male sex, older age, disease duration, peripheral arthritis, HLA B27, ASDAS-CRP, medication non-adherence, concomitant methotrexat of ankylosing spondylitis patients under adalimumab. **Keywords:** adalimumab, lack of response (PLR), secondary lack of response (SLR), Ankylosing spondylitis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhóm bệnh viêm khớp cột sống thể trục, biểu hiện bởi tình trạng viêm tiến triển mạn tính chủ yếu ở cột sống, khớp cùng chậu, khớp háng và có thể ở các khớp ngoại vi. Nếu không được điều trị sớm và kịp thời, người bệnh nhanh chóng bị biến dạng cột sống và các khớp ngoại vi, làm giảm chất lượng cuộc sống [1]. Adalimumab là kháng thể đơn dòng IgG1 của người tái tổ hợp, thuộc nhóm thuốc kháng TNF- α , được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân VCSDK có mức độ hoạt động bệnh cao kéo dài, thất bại với điều trị cơ bản [2]. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu khẳng định hiệu quả và tính an toàn của thuốc adalimumab trên bệnh nhân VCSDK [3]. Tuy nhiên tỉ lệ kháng trị với adalimumab ở bệnh nhân VCSDK dao động 25-42% [4,5]. Kháng trị với thuốc adalimumab bao gồm kháng trị nguyên phát và kháng trị thứ phát, nguyên nhân có thể do bệnh nhân (di truyền, lối sống) hoặc do bệnh (giai đoạn hoạt động bệnh, thể bệnh), do thuốc (dược lực học, tính sinh miễn dịch) và chiến lược điều trị (phác đồ dùng thuốc, liệu pháp phối hợp). Nghiên cứu của Runsheng Wang năm 2022 gồm 1899 bệnh nhân trong 10 thử nghiệm lâm sàng, cho thấy kháng trị với thuốc kháng TNF- α trong VCSDK liên quan: giới tính nữ, tuổi lớn hơn, BMI cao, thời gian mắc bệnh dài, HLA-B27 (-), CRP ban đầu thấp [6]. Ở Việt Nam, đã có nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc adalimumab trong điều trị bệnh VCSDK. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về tình trạng không đáp ứng với

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Dược Quốc gia Hà Nội

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Như Hoa

Email: nhuhoanguyen83@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2023

Ngày duyệt bài: 14.12.2023

thuốc Adalimumab ở bệnh nhân VCSDK. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Xác định các yếu tố dự đoán không đáp ứng với thuốc Adalimumab và một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc Adalimumab trong viêm cột sống dính khớp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân ≥ 16 tuổi.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VCSDK theo tiêu chuẩn New York sửa đổi (1984)
- Bệnh nhân VCSDK có chỉ định điều trị với thuốc adalimumab
- Thời gian theo dõi tối thiểu 24 tuần đối với bệnh nhân có đáp ứng với adalimumab
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án và các chỉ tiêu nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc adalimumab

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

Các chỉ số nghiên cứu:

- Tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc sinh học: tuổi, giới, đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo điểm ASDAS- CRP, HLA B27.
- Bệnh nhân có tuân thủ, không tuân thủ điều trị thuốc adalimumab [7]:
 - Tuân thủ điều trị: Bệnh nhân đến khám và điều trị đúng hẹn theo chỉ định của bác sĩ điều trị.
 - Không tuân thủ điều trị: Bệnh nhân không đến khám theo hẹn để dùng thuốc, bệnh nhân tự ý bỏ thuốc, tự ý giảm liều, giảm liều không theo chỉ định của bác sĩ.
 - Bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt: Số lượt tuân thủ điều trị chiếm ≥ 80% tổng số lượt điều trị, nếu <80%: bệnh nhân không tuân thủ điều trị.
- Đáp ứng điều trị: Bệnh nhân có ASDAS-CRP sau điều trị <1,3 (bệnh không hoạt động). Hoặc hiệu số ASDAS-CRP trước và sau điều trị: ΔASDAS-CRP ≥ 1,1.

- Không đáp ứng nguyên phát: 12 tuần điều trị với thuốc adalimumab: Hiệu số ASDAS-CRP trước và sau điều trị: ΔASDAS-CRP < 1,1.

- Không đáp ứng thứ phát: bệnh nhân đã đạt được đáp ứng ban đầu điều trị, nhưng bị tái phát hoạt động sau đó khi đang tiếp tục duy trì điều trị với thuốc kháng TNF-α: ASDAS-CRP ≥ 2,1

Quy trình nghiên cứu: Các bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu được khám lâm

sàng, làm xét nghiệm cần thiết, đặc biệt là sàng lọc lao, viêm gan B, viêm gan C khi bắt đầu điều trị thuốc adalimumab và mỗi 6 tháng một lần; sàng lọc nhiễm khuẩn ở từng lần vào viện điều trị, thu thập số liệu vào bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Adalimumab: 40mg/0,8ml. Liều lượng: tiêm dưới da 40mg/lần, mỗi 2 tuần 1 lần. Bảo quản 2 – 8°C.

- Thời điểm T0: Thời điểm bắt đầu điều trị với adalimumab.

- Thời điểm 12 tuần (T12): Xác định bệnh nhân không đáp ứng nguyên phát với adalimumab.

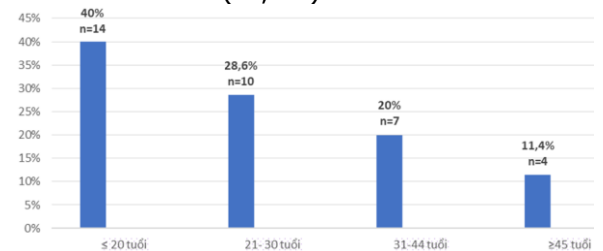
- Thời điểm Tn: Thời điểm xuất hiện không đáp ứng thứ phát hoặc thời điểm dừng điều trị với thuốc Adalimumab.

Phương pháp phân tích thống kê: Số liệu nghiên cứu được nhập vào máy tính và phân tích được tiến hành dựa trên phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng so sánh tỉ lệ bằng test Khi bình phương, test Fisher's exact (khi tần số mong đợi nhỏ hơn 5); so sánh trung bình bằng phương pháp kiểm định ANOVA.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc adalimumab của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Nghiên cứu gồm 35 bệnh nhân VCSDK được điều trị bằng adalimumab với bệnh nhân nam chiếm đa số (80,0%).



Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở thời điểm bắt đầu điều trị với adalimumab (N = 35)

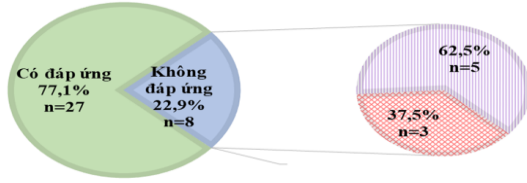
Nhận xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị với adalimumab là: 27,9 ± 11,8 (tuổi), chủ yếu ở độ tuổi ≤ 20 tuổi (chiếm 40%)

Bảng 3.1: Tỷ lệ kháng trị với thuốc adalimumab của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (N = 35)

Đáp ứng với thuốc adalimumab	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có đáp ứng	27	77,1
Không đáp ứng nguyên phát	3	8,6
Không đáp ứng thứ phát	5	14,3

Nhận xét: Có 8/35 bệnh nhân VCSDK

không đáp ứng với thuốc adalimumab (chiếm tỷ lệ 22,9%).



✶ Không đáp ứng nguyên phát ■ Không đáp ứng thứ phát

Biểu đồ 3.2: So sánh tỷ lệ kháng trị nguyên phát và thứ phát với adalimumab ở bệnh nhân VCSDK (N=35)

3.2 Các yếu tố liên quan đến sự không đáp ứng với thuốc adalimumab trong viêm cột sống dính khớp

Bảng 3.2: Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân VCSDK tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc adalimumab và sự không đáp ứng với thuốc

Yếu tố	Đáp ứng (n=27)	Không đáp ứng (n=8)	p
Giới nam: n (%)	22(81,5%)	6(75,0%)	1
Tuổi (năm) (X̄±SD)	27,9±12,1	28,3±11,5	0,94
Thời gian mắc bệnh (năm)(X̄±SD)	3,8±5,4	4,3±3,8	0,82
Thời gian điều trị với adalimumab (tuần) (X̄±SD)	58,8±35,2	25,2±23,2	0,02
Tổn thương khớp ngoại vi: n (%)	22(81,5%)	4(50%)	0,16
HLA B27 (+): n(%)	18(66,7%)	5(62,5%)	1
ASDAS-CRP(X̄±SD)	3,6±0,7	3,1±0,3	0,08
Không tuân thủ điều trị: n(%)	10(37,0%)	4(50%)	0,69
Phối hợp MTX: n(%)	4(14,8%)	2(20%)	0,94

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân không đáp ứng có thời gian điều trị trung bình: 25,2 ± 23,2 (tuần). Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân VCSDK đáp ứng và không đáp ứng với Adalimumab có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu gồm 35 bệnh nhân VCSDK được điều trị bằng Adalimumab với bệnh nhân nam chiếm đa số (80,0%). Tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị với Adalimumab là: 27,9 ± 11,8 (tuổi), chủ yếu ở độ tuổi ≤ 20 tuổi (40%). Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc Adalimumab trong điều trị viêm cột sống dính khớp: 22,9%, thấp hơn nghiên cứu của Atul Deodhar và cộng sự năm 2017: tổng hợp 21 nghiên cứu liên quan cho thấy sau 2 năm, tỷ lệ không đáp ứng khoảng 25 – 42% [4]. Trong

nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân không đáp ứng thứ phát chiếm 62,5% số bệnh nhân không đáp ứng với Adalimumab, tương đồng với nghiên cứu của Mansour Alazmi năm 2018, với 249 bệnh nhân viêm khớp cột sống điều trị bằng thuốc kháng TNF-α, bệnh nhân không đáp ứng thứ phát chiếm 60% số bệnh nhân không đáp ứng [5]. Về vấn đề kháng thể kháng thuốc, nghiên cứu Eva L Kneepkens trên 115 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp điều trị với Adalimumab, sau 24 tuần, phát hiện 27% bệnh nhân có kháng thể kháng adalimumab, có liên quan đến không đáp ứng với Adalimumab [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi: 22,9% bệnh nhân không đáp ứng sau khi điều trị với Adalimumab: 25,2 ± 23,2 (tuần), tuy nhiên nghiên cứu chưa định lượng được kháng thể kháng thuốc.

Nghiên cứu của Runsheng Wang năm 2022 gồm 1899 bệnh nhân trong 10 thử nghiệm lâm sàng, cho thấy kháng trị với thuốc kháng TNF-α trong VCSDK liên quan: giới tính nữ, tuổi lớn hơn, BMI cao, thời gian mắc bệnh dài, HLA-B27 (-), CRP ban đầu thấp [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa sự không đáp ứng thuốc Adalimumab với một số yếu tố như tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tổn thương khớp ngoại vi, HLA B27, ASDAS-CRP, không tuân thủ điều trị, phối hợp methotrexat trong điều trị VCSDK. Lý giải điều này, một phần do cỡ mẫu của nghiên cứu chưa đủ lớn.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai với số lượng bệnh nhân không lớn, và chưa thực hiện được định lượng kháng thể kháng Adalimumab, nồng độ Adalimumab trong máu để có cái nhìn tổng quan, chính xác hơn về không đáp ứng, đặc biệt là không đáp ứng thứ phát với Adalimumab ở bệnh nhân VCSDK. Hi vọng trong thời gian tới, sẽ có các nghiên cứu đa trung tâm với số lượng bệnh nhân lớn hơn và trong thời gian dài hơn để đánh giá đúng thực trạng không đáp ứng với Adalimumab trong điều trị VCSDK ở nước ta.

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc adalimumab: 22,9%, trong đó tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát: 8,6% và không đáp ứng thứ phát: 14,3%.

- Chưa thấy mối liên quan giữa giới, tuổi, thời gian mắc bệnh, tổn thương khớp ngoại vi, HLA B27 (+), ASDAS-CRP, phối hợp với methotrexat và sự tuân thủ điều trị với tình trạng

không đáp ứng với adalimumab ở bệnh nhân VCSDK.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ulus Y, Akyol Y, Bilgici A, Kuru O.** Association of work instability with fatigue and emotional status in patients with ankylosing spondylitis: comparison with healthy controls. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(4):1017-1024. doi:10.1007/s10067-018-4366-x
2. **Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al.** 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(10): 1285-1299. doi:10.1002/acr.24025
3. **Liu W, Wu Y hao, Zhang L, et al.** Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32768. doi:10.1038/srep32768
4. **Deodhar A, Yu D.** Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):3 43-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.04.005
5. **Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N.** Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9): 1393-1399. doi: 10.1002/acr.23465
6. **Wang R, Dasgupta A, Ward MM.** Predicting Probability of Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Individual Patients With Ankylosing Spondylitis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3): e222312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2312
7. **Kneepkens EL, Wei JCC, Nurmohamed MT, et al.** Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2): 396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204185

XÂY DỰNG QUY TRÌNH REAL-TIME PCR HIGH RESOLUTION MELTING XÁC ĐỊNH BIẾN THỂ DPYD*2A TRÊN GEN DYPD LIÊN QUAN CHUYỂN HOÁ THUỐC FLUOROPYRIMIDINES

Nguyễn Ước Nguyễn^{1,2}, Nguyễn Minh Hà¹, Ngô Quốc Đạt², Nguyễn Hưng Thịnh¹, Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Biến thể di truyền DPYD*2A trên gen DYPD gây ra sự suy giảm chức năng enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), ảnh hưởng mạnh mẽ đến quá trình chuyển hoá thuốc fluoropyrimidines trong tế bào cũng như sự tích lũy độc tính, đe dọa tính mạng người dùng. Hiệp hội Dược Di truyền (CPIC) đã khuyến cáo rằng các bệnh nhân cần được thực hiện xét nghiệm xác định biến thể DPYD*2A trước khi tiếp nhận điều trị với fluoropyrimidines. Hiện nay, các xét nghiệm kỹ thuật phân tử đóng vai trò quan trọng trong xác định biến thể di truyền, tuy nhiên, do chi phí thực hiện còn cao, nhiều bệnh nhân chưa thể dễ dàng tiếp cận và thực hiện. Vấn đề này cũng dẫn đến sự chần chừ và trì hoãn của các bác sĩ lâm sàng trong việc ra chỉ định xét nghiệm và điều chỉnh liều fluoropyrimidine ban đầu. Việc xây dựng một quy trình kỹ thuật phân tử tiện lợi, tiết kiệm thời gian, với mức giá phải chăng và vẫn đảm bảo độ tin cậy cao như real-time PCR High resolution melting (HRM) xác định biến thể DPYD*2A

là kịp thời và cần thiết trong hỗ trợ bác sĩ lâm sàng quản lý hiệu quả tình trạng ngộ độc fluoropyrimidines cũng như giúp bệnh nhân ung thư loại bỏ gánh nặng kinh tế khi thực hiện xét nghiệm di truyền. **Mục tiêu:** Xây dựng quy trình real-time PCR HRM xác định biến thể DPYD*2A trên gen DYPD liên quan chuyển hoá fluoropyrimidines. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Xây dựng các DNA plasmid chứng giả lập các kiểu gen biến thể DPYD*2A bằng phương pháp tạo đột biến có định hướng và tạo dòng từ chính mẫu máu người tình nguyện tham gia nghiên cứu. Ứng dụng phần mềm tin-sinh học thiết kế cặp đoạn mồi và tiến hành đánh giá độ đặc hiệu đoạn mồi đã thiết kế khi tham gia phản ứng khuếch đại vùng gen DYPD quan tâm. Tiến hành đánh giá độ chính xác và khả năng phân biệt tốt các kiểu gen biến thể DPYD*2A. **Kết quả:** Đã tạo thành công DNA plasmid alen G (wild-type) và alen A (biến thể) để đóng vai trò là các mẫu chứng kiểu gen biến thể DPYD*2A. Đã xây dựng thành công quy trình real-time PCR HRM xác định biến thể DPYD*2A trên gen DYPD, cụ thể: (i) Quy trình xây dựng có khả năng phân biệt thành công 3 loại kiểu gen khi phân tích bằng biểu đồ derivative melt curves, aligned melt curves và difference plot; (ii) Quy trình xây dựng có kết quả T_m đạt độ chụm cao khi phân tích với DNA plasmid chứng với %CV từ 0,05 đến 0,06%. **Kết luận:** Quy trình xây dựng được có thể đưa vào ứng dụng xác định biến thể DPYD*2A trong nghiên cứu. Bước đầu ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử để khảo sát đặc điểm di truyền DPYD*2A ở quần thể

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn

Email: nhntuan@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2023

Ngày duyệt bài: 14.12.2023