

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ VIÊM MÀNG BỒ ĐÀO KHÔNG NHIỄM TRÙNG BẰNG PHỐI HỢP ADALIMUMAB VÀ THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TẠI VIỆT NAM

Đỗ Dung Hòa[✉], Lê Thị Hồng Nhung, Bùi Thị Linh
Đào Thị Kim Yến, Phạm Trọng Văn, Mai Quốc Tùng
Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị viêm màng bồ đào không nhiễm trùng (VMBĐ KNT) bằng phối hợp Adalimumab (ADA) với thuốc ức chế miễn dịch (UCMD). Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, không có nhóm chứng, trên 31 mắt của 16 bệnh nhân VMBĐ KNT điều trị ADA phối hợp UCMD trong 24 tuần tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Chỉ số nghiên cứu chính là tỷ lệ đáp ứng điều trị. Các chỉ số phụ bao gồm thị lực, độ dày hoàng điểm, tác dụng không mong muốn, khả năng giảm liều corticosteroid và giãn liều ADA. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị ở tuần 24 là 93,6% (29 mắt) với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 77,4% (24 mắt). Độ dày hoàng điểm cải thiện từ $398 \pm 172\mu\text{m}$ ở tuần 0 đến $275 \pm 35,7\mu\text{m}$ ở tuần 24 ($p = 0,001$). Thị lực cải thiện từ $0,655 \pm 0,474$ (logMAR) ở tuần 0 đến $0,344 \pm 0,40$ (logMAR) ở tuần 24 ($p = 0,094$). Liều Methylprednisolone giảm từ $27,4 \pm 19,3$ ở tuần 0 về $6,14 \pm 7,34$ ở tuần 24 ($p < 0,001$). Có 4 bệnh nhân giãn được liều ADA thành 3 tuần/đợt tiêm. Không gặp các tác dụng phụ nghiêm trọng. Như vậy, phối hợp điều trị ADA với thuốc UCMD mang lại kết quả khả quan về tỷ lệ đáp ứng điều trị trên bệnh nhân VMBĐ KNT, giúp cải thiện thị lực, độ dày hoàng điểm, giảm liều corticosteroid và hứa hẹn khả năng giãn liều thuốc ADA.

Từ khóa: Viêm màng bồ đào không nhiễm trùng, Adalimumab, Thuốc ức chế miễn dịch.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý viêm màng bồ đào không nhiễm trùng (VMBĐ KNT) chiếm tỷ lệ 10 - 15% các nguyên nhân gây mù ở các nước đang phát triển.¹ Thuốc corticosteroid thường được sử dụng như điều trị đầu tay để kiểm soát tình trạng viêm, tuy nhiên thuốc này có nhiều tác dụng phụ. Trong nhiều trường hợp, để kiểm soát VMBĐ KNT cần phối hợp thêm thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) và thuốc sinh học.

Theo nghiên cứu của Andrew, các thuốc UCMD thuộc nhóm chống chuyển hóa bao gồm mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), được khuyến cáo

mức độ B về hiệu quả điều trị đối với bệnh lý VMBĐ KNT.² Tuy nhiên, hiệu quả của các thuốc này thường xuất hiện muộn (sau 3 đến 6 tháng) và không hoàn toàn.³

Adalimumab (ADA) là thuốc sinh học thuộc nhóm các thuốc kháng TNF alpha. Từ kết quả của hai thử nghiệm lâm sàng VISUAL 1 và VISUAL 2, ADA đã được Cơ quan thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận cho điều trị VMBĐ KNT.^{4,5} Tại Việt Nam, mặc dù được bảo hiểm y tế chi trả một phần, tuy nhiên giá thành điều trị thuốc vẫn còn cao.

Nhiều nhà lâm sàng đề xuất phối hợp điều trị ADA và thuốc UCMD với mong muốn tăng hiệu quả kiểm soát viêm và tăng khả năng giãn liều thuốc ADA.⁶ Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu nào được công bố về hiệu quả của điều trị phối hợp ADA với thuốc UCMD trong điều trị VMBĐ KNT. Từ nhu cầu thực tiễn, chúng tôi

Tác giả liên hệ: Đỗ Dung Hòa

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dr.dodunghoa@gmail.com

Ngày nhận: 17/05/2023

Ngày được chấp nhận: 10/06/2023

tiến hành đề tài nghiên cứu này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chúng tôi tuyển chọn các bệnh nhân được chẩn đoán VMBĐ KNT thuộc một trong hai nhóm sau: trẻ em từ 2 tuổi trở lên có hình thái VMBĐ mãn tính hoặc người trưởng thành có hình thái VMBĐ trung gian hoặc VMBĐ sau hoặc VMBĐ toàn bộ. Đồng thời, bệnh nhân đang có VMBĐ hoạt động tại thời điểm sàng lọc, cần điều trị thuốc UCMD giúp giảm/cắt liều corticosteroid VÀ/HOẶC bệnh nhân có VMBĐ kháng trị với corticosteroid. Chúng tôi loại trừ các trường hợp có bệnh nhiễm trùng toàn thân nặng hoặc bất kỳ tình trạng nào có thể gây nguy hiểm khi bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng, được thực hiện trên 16 bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01/2022 đến tháng 03/2023. Các bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu được theo dõi và thu thập số liệu trong 24 tuần với 8 mốc thời gian: tuần 0, tuần 1, tuần 4, tuần 8, tuần 12, tuần 16, tuần 20 và tuần 24.

Chỉ số chính sử dụng trong nghiên cứu là tỷ lệ đáp ứng điều trị. Đáp ứng điều trị hoàn toàn khi có đủ các tiêu chuẩn: Tyndall tế bào tiền phòng và dịch kính $\leq 0,5$, không có dấu hiệu viêm trên thăm khám lâm sàng, chụp cắt lớp võng mạc (OCT) và chụp mạch huỳnh quang (FA). Đáp ứng một phần khi có ít nhất 1 trong 3 tiêu chí: giảm 2 bậc viêm theo phân loại SUN hoặc giảm về 0; không còn phù hoàng điểm; không có rò huỳnh quang trên ảnh FA. Không đáp ứng điều trị khi không đủ tiêu chuẩn trên. Tỷ lệ đáp ứng điều trị là tổng của tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và tỷ lệ đáp ứng một phần.⁷ Các chỉ

số phụ bao gồm: Biến đổi thị lực và độ dày hoàng điểm; Khả năng giãn liều ADA và giảm liều methylprednisolone (MP); các tác dụng không mong muốn.

Phương pháp điều trị

Với thuốc Adalimumab: giai đoạn tấn công, điều trị 80mg tiêm dưới da tại tuần 0. Giai đoạn duy trì bắt đầu từ tuần 2 với 40mg ADA cách mỗi 2 tuần. Giai đoạn giãn liều áp dụng cho trường hợp bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn ở liều MP thấp ($\leq 4\text{mg}$).

Với thuốc ức chế miễn dịch: Điều trị một trong các thuốc: MTX, AZA, MMF. Việc lựa chọn thuốc sẽ phụ thuộc khả năng tiếp cận thuốc, khả năng dung nạp thuốc và sự tuân thủ của bệnh nhân. Ưu tiên lựa chọn thuốc theo trật tự: MTX - AZA - MMF.

Với thuốc corticosteroid: Liều khởi đầu thuốc methylprednisolone là 0,4 mg/kg/ngày (hoặc liều tương đương nếu dùng prednisolone) trong vòng 1 tuần đầu. Sau đó liều thuốc sẽ được giảm từ từ qua các tuần cho đến liều 4 mg/ngày rồi cân nhắc dừng thuốc.

Xử lý số liệu

Chúng tôi sử dụng thống kê mô tả để mô tả dữ liệu. Ngoài ra, để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm, chúng tôi sử dụng kiểm định Fisher's exact test cho biến định tính và kiểm định Wilcoxon test cho biến định lượng. Để kiểm tra diễn biến các kết quả điều trị chính theo thời gian chúng tôi sử dụng kiểm định phương sai ANOVA test 1 chiều. Các kết quả có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học – Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 681/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 01/03/2023. Đối tượng nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và

quyền lợi của mình, tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ

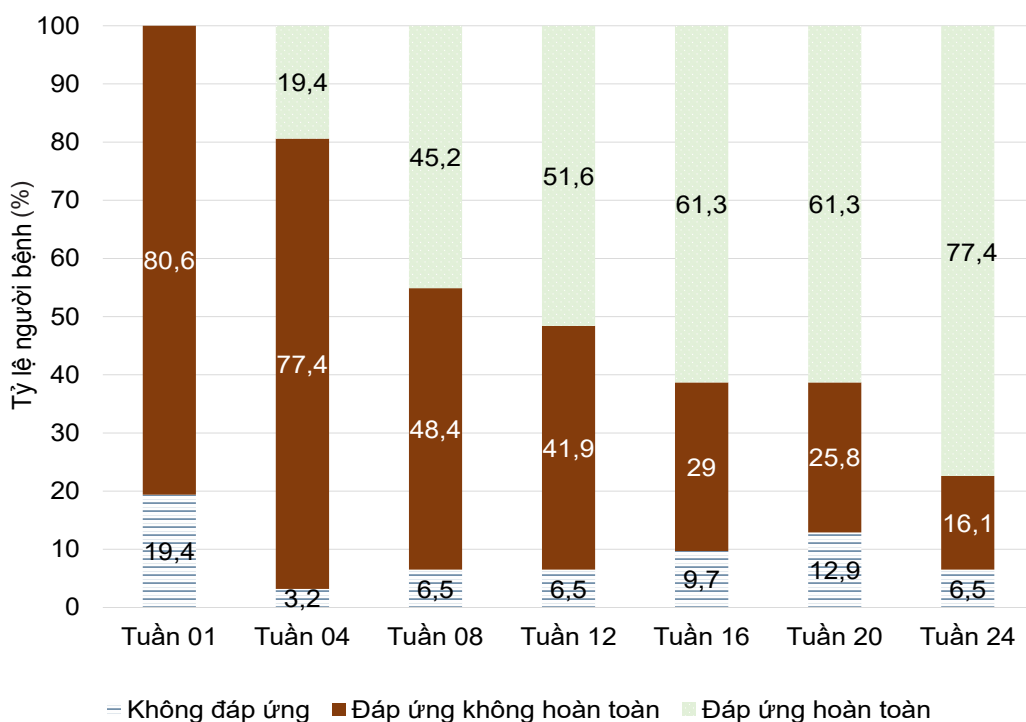
Tổng số 16 bệnh nhân với 31 mắt có VMBĐ hoạt động đã được theo dõi trong nghiên cứu (Bảng 1). Trong đó có 7 bệnh nhân nữ (43,7%) và 9 bệnh nhân nam (56,3%). Độ tuổi trung bình ở thời điểm sàng lọc là $31,2 \pm 12$ tuổi. Trong đó, 11 bệnh nhân có VMBĐ toàn bộ (68,8%), 3 bệnh nhân có VMBĐ trước và trung gian (18,8%), 1 bệnh nhân có VMBĐ trung gian (6,3%) và 1 bệnh nhân có VMBĐ sau (6,3%).

Thời gian mắc bệnh trung bình là $22,6 \pm 24,1$ tháng. Các bệnh nguyên đi kèm VMBĐ bao gồm bệnh Behcet ($n = 7 \sim 43,8\%$), bệnh Vogt – Koyanagi – Harada (VKH) ($n = 4 \sim 25\%$), viêm khớp dạng thấp ($n = 1 \sim 6,3\%$), vảy nến ($n = 1 \sim 6,3\%$), còn lại là VMBĐ vô căn ($n = 3 \sim 18,6\%$). Trước nghiên cứu, 100% bệnh nhân đã điều trị với corticosteroid và có đục thủy tinh thể do thuốc ở các mức độ khác nhau, 10 bệnh nhân (33,3%) có hội chứng giả Cushing do dùng corticosteroid kéo dài. 11 bệnh nhân (68,8%) đã điều trị với U'CMD và/hoặc ADA. Trong quá trình theo dõi, 1 bệnh nhân không đáp ứng điều trị đã xin rút khỏi nghiên cứu ở tuần 12.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	Tổng (n = 16) Tỷ lệ (%) và (\pm ĐLC)
Tuổi (năm)	
Trung bình (ĐLC)	31,2 (12,0)
Trung vị [Nhỏ nhất; Lớn nhất]	32,0 [16,0; 60,0]
Giới	
Nữ	7 (43,8)
Nam	9 (56,3)
Số đợt tái phát trong 12 tháng qua	
2 đợt	1 (6,3)
≥ 3 đợt	15 (93,8)
Thời gian mắc bệnh	
Trung bình (ĐLC)	22,6 (24,1)
Trung vị [Nhỏ nhất; Lớn nhất]	14,0 [5,00; 105]
Hình thái VMBĐ	
VMBĐ trước và trung gian	3 (18,8)
VMBĐ trung gian	1 (6,3)
VMBĐ sau	1 (6,3)
VMBĐ toàn bộ	11 (68,8)

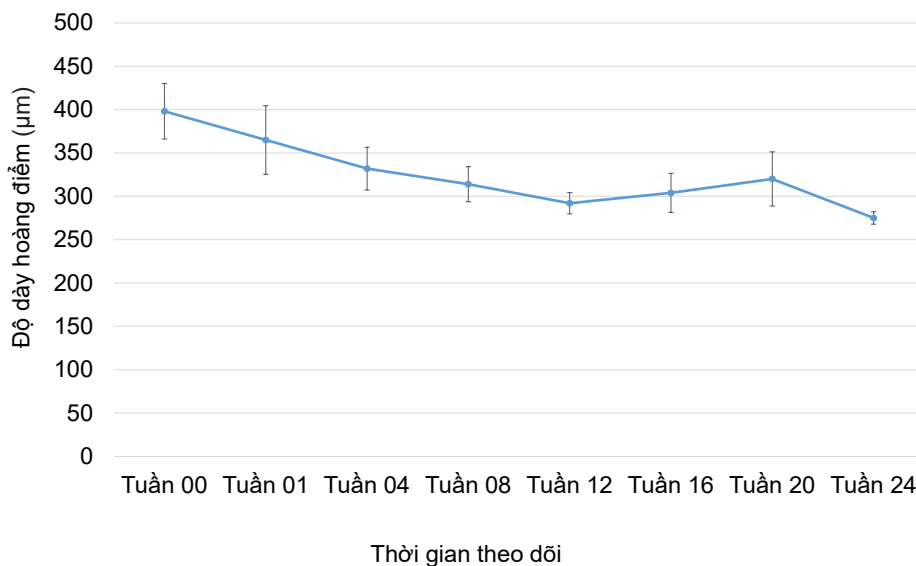
Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	Tổng (n = 16) Tỷ lệ (%) và (± ĐLC)
Bệnh nguyên của VMBD	
Behcet	7 (43,8)
Viêm khớp dạng thấp	1 (6,3)
Vogt - Koyanagi - Harada	4 (25)
Bệnh vảy nến	1 (6,3)
Vô căn	3 (18,6)
Ước chế miễn dịch trước điều trị (%)	
Azathioprine	1 (6,3)
Mycophenolate mofetyl	4 (25,1)
Cycloporine	2 (12,5)
Methotrexate	3 (18,8)
Adalimumab	3 (18,8)
Tác dụng phụ do điều trị Corticosteroid (%)	
Hội chứng giả Cushing	10 (33,3)
Đục thủy tinh thể do corticosteroid	16 (100)



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo thời gian

So sánh với tuần 1, tỷ lệ đáp ứng điều trị tăng dần, đến tuần 4, tỷ lệ đáp ứng một phần đạt 19,4% và đáp ứng toàn phần đạt 77,4%. Sau đó, các tỷ lệ này giảm dần từ tuần 8 đến

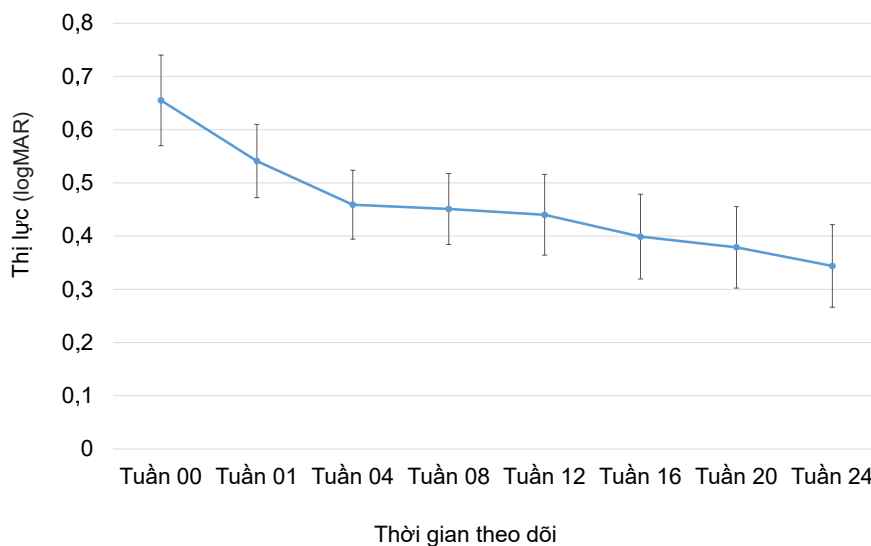
tuần 20 và tăng ở tuần 24 ($p < 0,001$). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng theo thời gian, cao nhất ở tuần 24 tương ứng với 77,4% (24 mắt).



Biểu đồ 2. Thay đổi độ dày hoàng điểm theo thời gian

Độ dày hoàng điểm giảm dần theo thời gian. Tại tuần 0, độ dày hoàng điểm trung bình là $398 \pm 172\mu\text{m}$, giảm về $292 \pm 64\mu\text{m}$ ở tuần 12 sau đó tăng nhẹ đến $320 \pm 125\mu\text{m}$ ở tuần 20 rồi lại giảm về mức thấp nhất ở tuần 24 ($275 \pm 35,7\mu\text{m}$) ($p = 0,001$) (Biểu đồ 2).

Thị lực logMar giảm dần qua các thời điểm

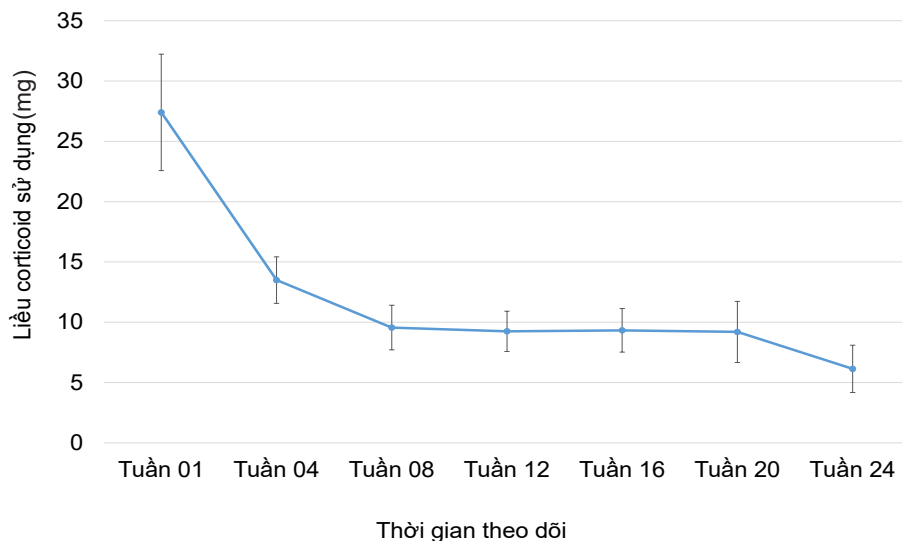


Biểu đồ 3. Thay đổi của thị lực theo thời gian

thăm khám, tương ứng với thị lực của bệnh nhân được cải thiện trong quá trình điều trị. Dựa vào biểu đồ 3, thị lực cải thiện nhanh chóng từ thời điểm bắt đầu điều trị ($0,655 \pm 0,474$) đến tuần thứ 4 ($0,459 \pm 0,360$) sau đó dao động nhẹ và tăng lên từ từ ở tuần thứ 24 ($0,344 \pm 0,403$) ($p = 0,094$).

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tình trạng mệt mỏi chán ăn, gặp trên 4 bệnh nhân (25%) ở tuần 1 và tự mất đi khoảng tuần thứ 20. Nghiên cứu cũng ghi nhận 6 trường hợp bao gồm: 1 trường hợp hen phế quản bội nhiễm (tuần 1), 1 trường hợp viêm ống tai ngoài 3 trường hợp nhiễm covid (tuần 12) và 1 trường hợp viêm bàng quang (tuần 16). Các trường hợp này đều ở mức độ nhẹ và khỏi sau 7 - 10 ngày. Có 1 trường hợp tăng men gan ở tuần 8 và sau đó ổn định ở tuần 20, sau khi bệnh nhân

được đổi thuốc UCMD (MMF sang MTX). Tình trạng rối loạn tiêu hóa gặp ở 1 bệnh nhân sau 1 tuần điều trị AZA, tình trạng này hết sau khi giảm liều AZA. Một trường hợp bệnh nhân 60 tuổi xuất hiện tình trạng lẫn lộn, mất trí nhớ tạm thời ở thời điểm tuần 1, không tìm thấy tổn thương thực thể. Các triệu chứng tự mất đi sau khi điều chỉnh liều MMF và corticosteroid. Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp tác dụng phụ nghiêm trọng khiến bệnh nhân phải ngừng tham gia nghiên cứu hoặc gây tử vong trên bệnh nhân.



Biểu đồ 4. Thay đổi liều corticosteroid

Biểu đồ 4 cho thấy liều corticosteroid được giảm nhanh trong 8 tuần đầu tiên, sau đó tăng nhẹ ở tuần 16, 20 rồi tiếp tục giảm đến tuần thứ 24. Tại tuần thứ 24, liều Methylprednisolone (MP) trung bình là $6,14 \pm 7,34$ mg/ngày. Trong đó có 8 bệnh nhân (50%) dùng liều MP mức từ 4mg/ngày trở xuống.

Trong nghiên cứu này, có 4 bệnh nhân đủ điều kiện giãn liều tiêm ADA 3 tuần/lần. Một bệnh nhân giãn liều ADA từ sau tuần 12 và ba bệnh nhân giãn liều ADA từ sau tuần 16. Việc giãn thời gian giữa các mũi tiêm ADA 3 tuần/lần giúp cho tổng số đợt tiêm của các bệnh nhân này giảm về 11 đợt/6 tháng thay vì 13 đợt/6 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Tính đến thời điểm hiện tại, đây là một trong các nghiên cứu đầu tiên tập trung đánh giá hiệu quả điều trị phối hợp ADA với UCMD trong điều trị VMBĐ KNT. Tỷ lệ đáp ứng điều trị đạt 93,6% (45,2% đáp ứng hoàn toàn) ở tuần 8 và duy trì đến tuần 24 (với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng lên 77,4%). Cho đến nay, đa phần các nghiên cứu về hiệu quả của ADA trên VMBĐ KNT đều bao gồm cả các trường hợp có và không phối hợp với UCMD. Như nghiên cứu của Mercier và cộng sự, tỷ lệ đáp ứng điều trị với ADA có hoặc không phối hợp với UCMD là 50% ở tháng thứ 3, 85,7% ở tháng thứ 6.⁸ Tương tự, nghiên cứu

của Cordero-Coma và cộng sự cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị ở tháng thứ 6 là 72% với 44% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn.⁷ Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị có thể cao hơn các nghiên cứu trên do tất cả các bệnh nhân đều được điều trị phối hợp hai loại thuốc trong suốt thời kỳ nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này có 3 bệnh nhân đã được điều trị thuốc ADA trước khi tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, hiệu quả kiểm soát viêm không hoàn toàn và xen lẫn là các đợt viêm vớng mạc tái phát. Sau khi được điều trị phối hợp ADA với MTX, cả 3 trường hợp đều đạt đáp ứng điều trị hoàn toàn. Phối hợp điều trị giúp tăng cường hiệu quả kiểm soát viêm cũng được báo cáo qua một số nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Hiyama, có 11 trong số 14 bệnh nhân VKH tái phát khi đang điều trị ADA và được điều trị phối hợp thêm MTX.⁹ Các tác giả khẳng định ADA mang lại hiệu quả cao hơn khi sử dụng phối hợp với U'CMD và khuyến cáo nên điều trị phối hợp ngay từ đầu cho những trường hợp VKH giai đoạn muộn. Tác giả Ramanan và cộng sự tiến hành nghiên cứu hiệu quả của điều trị phối hợp ADA với MTX cho các trường hợp VMBĐ trong Viêm khớp thiếu niên vô căn.¹⁰ Kết quả cho thấy điều trị phối hợp ADA và MTX làm trì hoãn thời gian thất bại điều trị một cách có ý nghĩa so với nhóm điều trị MTX đơn thuần ($p < 0,0001$).

Hiệu quả của ADA thường xuất hiện sớm. Theo nghiên cứu của Theodossiadis, hầu hết bệnh nhân đáp ứng với điều trị ở ngày thứ 28.¹¹ Theo Vallet, thời gian đạt yên bệnh hoàn toàn là 2 tháng.¹² Trong khi đó, hiệu quả điều trị của thuốc U'CMD lại thường xuất hiện muộn (từ 4 - 6 tháng).¹³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng điều trị tăng dần đến tuần 12, sau đó có giảm nhẹ ở tuần 16 - 20, rồi lại tăng lên ở tuần 24. Kết quả này phù hợp với sự thay đổi thị lực và độ dày hoàng điểm (Biểu đồ 2

và 3). Điều này có thể giải thích nhờ tác dụng hiệp đồng của các thuốc chống viêm được sử dụng. Thật vậy, hiệu quả kiểm soát viêm, giai từ tuần 0 đến tuần 12, là nhờ tác dụng phối hợp của ADA và corticosteroid. Đến tuần 8 và tuần 12, khi liều corticosteroid giảm, hiệu quả của U'CMD chưa đạt tối đa, lúc này tỷ lệ đáp ứng điều trị giảm nhẹ. Tỷ lệ này lại tăng lên ở tuần 24, cùng với sự cải thiện của độ dày hoàng điểm và thị lực, khi các thuốc U'CMD đạt hiệu quả tối đa và liều corticosteroid đạt ở mức thấp ($6,14 \pm 7,34$). Mặc dù độ dày hoàng điểm cải thiện rõ rệt theo thời gian ($p = 0,001$) (Biểu đồ 2), thị lực cũng có cải thiện tuy nhiên không rõ rệt so với ban đầu ($p = 0,094$), nguyên nhân là do tình trạng đục thủy tinh thể tiến triển trên một số bệnh nhân sau thời gian VMBĐ và điều trị corticosteroid kéo dài trước đó.

Tại Việt Nam, việc điều trị VMBĐ KNT bằng ADA hiện nay có gặp nhiều khó khăn do giá thành điều trị thuốc còn cao so với mức thu nhập bình quân của người dân; số lượng trung tâm điều trị thuốc còn hạn chế, bệnh nhân cần nhập viện để được điều trị... Nếu thời gian điều trị được giãn cách thì sẽ giảm gánh nặng chi phí và thời gian cho bệnh nhân. Tác giả Martín-Varillas và cộng sự đã đề xuất chiến lược giãn liều điều trị ADA trên bệnh nhân VMBĐ trong bệnh Behcet.⁶ Sau 1 năm điều trị ADA và đạt lui bệnh trong 3 đến 6 tháng, tác giả đề xuất tăng chậm và từ từ thời gian giữa các đợt điều trị đến khi đạt khoảng cách 6 tuần/lần thì dừng điều trị. Hiệu quả thu được tương đương với hiệu quả điều trị ở nhóm chứng (tiêm ADA 2 tuần/lần). Một số nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả trong giãn liều ADA trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vẩy nến.^{14,15} Trong nghiên cứu này, có 4 bệnh nhân đủ điều kiện chuyển sang giai đoạn giãn liều 3 tuần/mũi ADA 40mg. Tại tuần 24, cả 4 bệnh nhân đều duy trì được hiệu quả kiểm soát viêm như thời

điểm trước khi giãn liều. Việc giãn liều giúp các bệnh nhân này giảm thiểu từ 13 đợt tiêm/24 tuần xuống còn 11 đợt tiêm/24 tuần, nhờ đó giảm gánh nặng về mặt kinh tế xã hội cho bệnh nhân. Nghiên cứu này còn đang tiếp diễn và hiệp đồng tác dụng của hai nhóm thuốc được kỳ vọng sẽ giúp duy trì hiệu quả kiểm soát viêm trong khi giãn liều ADA.

Điều trị phối hợp UCMD với kháng TNF- α có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Nghiên cứu của Ramanan cho thấy nhóm điều trị ADA phối hợp MTX gặp nhiều tác dụng phụ và tác dụng phụ nghiêm trọng hơn so với nhóm điều trị MTX.¹⁶ Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp tác dụng phụ nghiêm trọng gây dừng tham gia nghiên cứu hoặc gây tử vong. Tất cả các tác dụng không mong muốn xảy ra đều được phát hiện sớm và xử trí kịp thời mà không làm thay đổi phác đồ điều trị ADA. Nghiên cứu của Lian nhấn mạnh nguy cơ nhiễm trùng, đặc biệt là lao trên bệnh nhân Trung Quốc điều trị thuốc kháng TNF- α với UCMD.¹⁷ Trong nghiên cứu này, có 6 trường hợp mắc các bệnh nhiễm trùng nhẹ, không có trường hợp nào nhiễm lao. Thói quen đeo khẩu trang tại nơi công cộng ở Việt Nam từ sau dịch COVID-19 có thể là lý do giúp bệnh nhân tránh lây nhiễm lao và bệnh qua đường hô hấp. Trong mỗi lần thăm khám, chúng tôi đều kết hợp giáo dục bệnh nhân tầm quan trọng của các biện pháp vệ sinh, dự phòng nhiễm trùng cơ hội, đồng thời chỉ định các xét nghiệm sàng lọc định kỳ phát hiện sớm các tác dụng phụ do điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên những bệnh nhân Việt Nam đầu tiên được điều trị VMBĐ KNT bằng thuốc ADA. Vì vậy, nghiên cứu này gặp phải một số hạn chế bao gồm số lượng bệnh nhân nghiên cứu thấp, thời gian nghiên cứu ngắn và không có nhóm chứng. Đó cũng là những lý do đưa đến hai điểm hạn chế nữa của nghiên cứu là chúng tôi không thể lựa

chọn nhóm bệnh VMBĐ theo nguyên nhân cụ thể và một loại thuốc UCMD duy nhất cho tất cả các đối tượng nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Phối hợp điều trị ADA với thuốc UCMD mang lại kết quả khả quan về tỷ lệ đáp ứng điều trị trên bệnh nhân VMBĐ KNT, giúp cải thiện thị lực, độ dày hoàng điểm, giảm liều corticosteroid và hứa hẹn khả năng giãn liều thuốc ADA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1-13. doi:10.1097/01.iio.0000155938.83083.94
2. Ad D, Jt R, Ha AD, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018;125(5). doi:10.1016/j.optha.2017.11.017
3. Gangaputra SS, Newcomb CW, Joffe MM, et al. Comparison Between Methotrexate and Mycophenolate Mofetil Monotherapy for the Control of Noninfectious Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:68-75. doi:10.1016/j.ajo.2019.07.008
4. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375:932-943. doi:10.1056/NEJMoa1509852
5. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10050):1183-1192. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3
6. Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. Successful Optimization of Adalimumab

Therapy in Refractory Uveitis Due to Behçet's Disease. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1444-1451. doi:10.1016/j.ophtha.2018.02.020

7. Cordero-Coma M, Calleja-Antolín S, Garzo-García I, et al. Adalimumab for Treatment of Noninfectious Uveitis: Immunogenicity and Clinical Relevance of Measuring Serum Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2618-2625. doi:10.1016/j.ophtha.2016.08.025

8. Mercier AE, Ribeiro E, Korobelnik JF, et al. Efficacy of Anti-Tnf- α Therapy for the Treatment of Non-Infectious Uveitis: A Retrospective Study of 21 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(3):477-484. doi:10.1080/09273948.2016.1236968

9. Hiyama T, Harada Y, Kiuchi Y. Clinical Characteristics and Efficacy of Adalimumab and Low-Dose Methotrexate Combination Therapy in Patients With Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Front Med*. 2022;8:730215. doi:10.3389/fmed.2021.730215

10. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1637-1646. doi:10.1056/NEJMoa1614160

11. Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina Phila Pa*. 2007;27(4):399-413. doi:10.1097/MAJ.0b013e3180318fbc

12. Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab

Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1522-1530. doi:10.1002/art.39667

13. Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1826-1832. doi:10.1016/j.ophtha.2008.04.026

14. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-1437. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209201

15. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217159

16. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A RCT. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2019;23(15):1-140. doi:10.3310/hta23150

17. Lian F, Zhou J, Wei C, et al. Anti-TNF α agents and methotrexate in spondyloarthritis related uveitis in a Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1913-1920. doi:10.1007/s10067-015-2989-8

Summary

PRIMARY OUTCOME OF ADALIMUMAB THERAPY COMBINED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT FOR THE TREATMENT OF NON-INFECTIOUS UVEITIS IN VIETNAM

The purpose of this study was to assess the efficacy of Adalimumab (ADA) therapy combined with immunosuppressive agents (IS) for treatment of non-infectious uveitis. This was a non-controlled prospective clinical study of 31 eyes (16 patients) with non-infectious uveitis treated with ADA combined with IS during 24 weeks in Hanoi Medical University Hospital. The primary endpoint was the clinical response with treatment. The secondary endpoints included the study of macular thickness and of visual acuity, sparing effect of other treatment (ADA and IS) and adverse effects. At 24 weeks of treatment, a favorable clinical response was observed in 93.6% of eyes, with a complete response observed in 77.4% of eyes. Central macular thickness improved from $398 \pm 172\mu\text{m}$ at baseline to $275 \pm 35.7\mu\text{m}$ at 24 weeks ($p = 0.001$). Visual acuity also improved from 0.655 ± 0.474 (logMAR) at baseline to 0.344 ± 0.40 (logMAR) at 24 weeks ($p = 0.094$). The mean dose of methylprednisolone decreased from $27.4 \pm 19.3\text{mg}$ at baseline to $6.14 \pm 7.34\text{mg}$ at 24 weeks. Four patients experienced prolongation of dosing interval between ADA doses, which were initially given every 3 weeks. There was no serious adverse effect. In conclusion, the combined therapy of ADA and IS showed favorable results in terms of treatment response rates, improved visual acuity and macular thickness, reduced corticosteroid dose and promising ADA dosing interval prolongation for patients with non-infectious uveitis.

Keywords: Non-infectious uveitis, Adalimumab, Immunosuppressive drugs.