

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA ETANERCEPT PHỐI HỢP VỚI METHOTREXAT TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

ĐỖ THỊ THU HƯƠNG, Khoa Nội A Bệnh viện Hữu Nghị
TRẦN THỊ MINH HOA, Khoa Cơ xương khớp BV Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của điều trị phối hợp methotrexat với etanercept(enbrel) so sánh với methotrexat đơn trị liệu ở bệnh nhân VKDT. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu với hai nhóm: nhóm nghiên cứu gồm 36 bệnh nhân được điều trị phối hợp methotrexat và etanercept, so sánh với nhóm chứng gồm 36 bệnh nhân điều trị methotrexat đơn thuần, các thuốc điều trị phối hợp khác ở 2 nhóm là như nhau. **Kết quả:** Ở nhóm nghiên cứu có cải thiện về lâm sàng và bilan viêm tốt hơn so với nhóm điều trị đơn độc. Sau 12 tuần điều trị ở nhóm nghiên cứu tỷ lệ BN đáp ứng điều trị theo ACR20, ACR50 lần lượt là 64,4% và 25,2% so với 41,6% và 5,6% ở nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số DAS28 \leq 3,2 ở nhóm điều trị phối hợp là 61,1% so với 25% ở nhóm điều trị methotrexat. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng ở nhóm nghiên cứu trong thời gian 12 tuần điều trị. **Kết luận:** Điều trị phối hợp etanercept và methotrexat cho bệnh nhân VKDT đang hoạt động (DAS28 $>$ 3,2) đem lại hiệu quả cao hơn so với điều trị methotrexat đơn độc

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp, Etanercept, Methotrexat, Điều trị sinh học

SUMMARY

Title: Efficacy and safety of combination etanercept- methotrexat therapy versus methotrexat alone in active rheumatoid arthristis. **Aim:** This study was undertaken to determine whether the addition of etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor to methotrexate therapy would provide additional benefit. **Patients and Methods:** In a 12-week trial, we randomized assigned 36 patients with active rheumatoid arthristis to receive etanercept (25mg) subcutaneously twice weekly while continuing to receive methotrexate and 36 patients receive methotrexat alone. **Results:** The addition of etanercept to methotrexate therapy resulted in rapid and sustained improvement. At 12 weeks, 64.4% of the patients receiving etanercept plus methotrexate and 41.6% of those receiving methotrexate met the ACR 20 criteria ($P<0.001$); 25.2% of the patients receiving etanercept plus methotrexate and 5.6% of those receiving methotrexate met the ACR 50 criteria ($P<0.001$). Patients receiving etanercept plus methotrexate had significantly better outcomes according to all measures of disease activity. The only adverse events associated with etanercept were mild injection-site reactions, and no patient withdrew

from the study because of adverse events associated with etanercept. **Conclusions:** In patients with persistently active rheumatoid arthritis, the combination of etanercept and methotrexate was safe and well tolerated and provided significantly greater clinical benefit than methotrexate alone.

Keywords: Rheumatoid athristis, Etanercept, Methotrexat, Biologic therapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh khớp mạn tính thường gặp nhất trong các bệnh khớp. Các nghiên cứu cho thấy, ở bệnh nhân VKDT, sự phá hủy khớp xảy ra với tốc độ nhanh nhất ngay trong những năm đầu tiên [4],[8]. Điều trị VKDT bằng Methotrexat(MTX) đã được chứng minh cải thiện triệu chứng lâm sàng tuy nhiên bệnh nhân vẫn có các đợt tiến triển gây phá hủy khớp. Etanercept (ETN) là thuốc ức chế yếu tố hoại tử u đầu tiên được FDA phê chuẩn trong điều trị VKDT từ năm 1998 [5]. Trên Thế Giới đã có rất nhiều nghiên cứu cho thấy: điều trị phối hợp ETN và MTX có hiệu quả hơn so với điều trị MTX và giả dược. Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với hai mục tiêu sau: Đánh giá hiệu quả điều trị của ETN(Enbrel) phối hợp với MTX ở các bệnh nhân VKDT tại khoa Cơ xương khớp BV Bạch Mai sau 12 tuần điều trị và nhận xét tính an toàn của ETN và MTX trong điều trị VKDT.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 72 bệnh nhân được chẩn đoán được chẩn đoán bệnh VKDT theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa kỳ ACR-1987 và điều trị tại khoa Khớp, Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 8-2011 đến tháng 8-2012, chia làm 2 nhóm, tương đồng nhau về tuổi, giới, giai đoạn bệnh, mức độ hoạt động bệnh theo hình thức ghép cặp. Nhóm nghiên cứu: gồm 36 bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển bệnh với chỉ số DAS28 \geq 3,2 và đồng ý điều trị bằng Etanercept.- Nhóm chứng: gồm 36 bệnh nhân VKDT đã được điều trị Methotrexat ít nhất 6 tháng.

2. Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu, can thiệp điều trị, có đối chứng.

Nhóm nghiên cứu: điều trị Enbrel 25mg x 2 lần/tuần, tiêm dưới da và Methotrexate liều từ 7,5mg-15mg/tuần trong 12 tuần.

Nhóm chứng: điều trị Methotrexate liều từ 7,5mg-15mg/tuần trong 12 tuần. Các thuốc điều trị phối hợp như NSAIDs (liều từ 7,5-15mg/ngày) hoặc Glucocorticoids (liều từ 10-20mg/ngày-tương đương

với Prednisolon). Đánh giá: sau 4,8,12 tuần điều trị. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của nhóm NC là 52,8±12,3 (từ 18-76 tuổi) và nhóm chứng là 52,4±15,5 (từ 19-87 tuổi) và bệnh nhân nữ chiếm chủ yếu ở cả 2 nhóm tỷ lệ bệnh nhân nữ đều là 86,1%, bệnh nhân nam là 13,9%.

2. Hiệu quả điều trị

Bảng 1 Hiệu quả điều trị của ETN và MTX trên các chỉ số Lâm sàng

Thời gian	Trước điều trị (0 Tuần)			Sau 12 tuần điều trị		
	Nhóm NC	Nhóm chứng	p	Nhóm NC	Nhóm chứng	p
Chỉ số						
Khớp đau	13,3 ± 3,3	12,8 ± 2,4	>0,05	4,3 ± 1,3	6,9 ± 1,5	<0,05
Khớp sưng	7,3 ± 2,9	6,4 ± 2,5	>0,05	0,4 ± 0,1	2,4 ± 0,8	0,001
VAS(mm)	69,3 ± 5,6	67,9 ± 10,7	>0,05	27,5 ± 12,4	46,2 ± 14	0,01
Thời gian CKBS	75,5 ± 56,1	83,2 ± 50,8	>0,05	12 ± 8,3	57,2 ± 8,8	0,01
Điểm HAQ	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2	>0,05	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,3	0,01

Nhận xét: Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, các chỉ số lâm sàng chính ở 2 nhóm là như nhau, sau 12 tuần điều trị các chỉ số trên ở nhóm nghiên cứu đã giảm rõ rệt và thấp hơn ở nhóm chứng (p < 0,05).

Bảng 2. Hiệu quả trên điều trị của ETN và MTX các chỉ số cận lâm sàng

Thời gian	Trước điều trị (0 Tuần)			Sau 12 tuần điều trị		
	Nhóm NC	Nhóm chứng	p	Nhóm NC	Nhóm chứng	p
Chỉ số						
TĐML 1h(mm)	70,2 ± 5,6	77,1 ± 3,3	>0,05	26,5 ± 2,1	56,7 ± 0,1	<0,05
CRP (mg/dl)	4,7 ± 4,6	5,7 ± 4,7	>0,05	0,4 ± 0,3	3,4 ± 2,1	0,001
DAS28-CRP	5,8 ± 0,6	5,8 ± 0,7	>0,05	3,0 ± 0,7	4,2 ± 1,2	<0,05
RF huyết thanh	134,4 ± 82	95,1 ± 86	>0,05	70,2 ± 52	100,6 ± 84	<0,05

Nhận xét: Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, các chỉ số cận lâm sàng chính ở 2 nhóm là như nhau (p > 0,05), sau 12 tuần điều trị các chỉ số trên ở nhóm nghiên cứu đã giảm rõ rệt và thấp hơn ở nhóm chứng (p < 0,05).

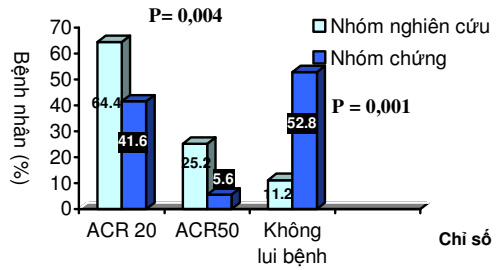
3. Hiệu quả lui bệnh theo DAS28-CRP sau 12 tuần điều trị của 2 nhóm

Bảng 3. Tỷ lệ lui bệnh theo DAS28-CRP tại thời điểm 12 tuần

Nhóm	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		Giá trị p
	n	%	n	%	
DAS28 ≤ 2,6	10	27,8	2	5,6	0,001
2,6 < DAS28 ≤ 3,2	12	33,3	5	19,4	0,002
DAS28 > 3,2	14	38,9	27	75	0,001

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị, tỷ lệ lui bệnh theo DAS28-CRP ở nhóm nghiên cứu là 27,8% cao hơn ở nhóm chứng 5,6%(p=0,001)

4. Hiệu quả cải thiện hoạt động bệnh theo ACR ở 2 nhóm BN nghiên cứu



Biểu đồ 1 Mức độ cải thiện hoạt động bệnh theo ACR

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị, tỷ lệ đáp ứng ACR20,50 ở nhóm nghiên cứu là 64,4% và 25,2% cao hơn ở nhóm chứng là 41,6% và 5,6%. Đặc biệt ở nhóm chứng vẫn còn 52,8% bệnh nhân không đạt được lui bệnh trong khi nhóm nghiên cứu chỉ là 1,2%.

5. Tính an toàn của etanercept và methotrexat trong điều trị VKDT.

Bảng 4. Các tác dụng không mong muốn ngăn hạn của Etanercept

Tác dụng phụ	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		Giá trị p
	n	%	n	%	
Phản ứng tại chỗ tiêm	3	8,4			
Nhiễm khuẩn hô hấp trên	2	5,6	1	2,8	>0,05

Nhận xét: Ở nhóm nghiên cứu có 3 BN bị mẩn ngứa tại chỗ tiêm Enbrel, 2 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn hô hấp trên.

Bảng 5. Xét nghiệm chức năng gan thận sau 12 tuần điều trị của 2 nhóm

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 36)	Nhóm chứng n = 36	Giá trị p
	Ure(mmol/l)	5,5	
Creatinin(μmol/l)	60,2	58,9	
GOT (IU/l)	28,7	30,1	
GPT (IU/l)	25,1	24,5	

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị các xét nghiệm chức năng gan thận của 2 nhóm đều trong giới hạn bình thường

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của 2 nhóm bệnh nhân.

Trong 72 bệnh nhân VKDT, chúng tôi thấy lứa tuổi hay gặp nhất là từ 36-65 tuổi, chiếm 72,2%. Tỷ lệ bệnh nhân nữ là 86,1%; bệnh nhân nam là 13,9%.

không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về các chỉ số biểu hiện mức độ hoạt động bệnh như: số khớp đau, khớp sưng, điểm VAS, nồng độ CRP, tốc độ máu lắng, điểm DAS28-CRP (p > 0,05) của bệnh nhân trong nhóm NC và nhóm chứng

2. Hiệu quả điều trị của điều trị phối hợp ETN và MTX so với MTX đơn trị liệu ở bệnh nhân VKDT

2.1. Cải thiện các triệu chứng lâm sàng

Số khớp đau, số khớp sưng, mức độ đau theo VAS: Số khớp đau, khớp sưng trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị là như nhau ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, nhưng sau 12 tuần điều trị các chỉ

số này ở nhóm nghiên cứu đã giảm 67% so với 41% ở nhóm chứng ($p=0,01$). thang điểm VAS trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm 60,3% so với 32% ở nhóm chứng ($p < 0,001$). Kết quả này tương tự như nghiên cứu khác [3,7].

2.2. Cải thiện trên các chỉ số cận lâm sàng.

Tốc độ máu lắng (TĐML) và Protein C phản ứng (CRP): sau 12 tuần điều trị TĐML giờ đầu trung bình (mm/h) của nhóm điều trị phối hợp đã giảm 65% so với 27% ở nhóm điều trị MTX, $p = 0,001$. Sau 12 tuần điều trị nồng độ CRP trung bình của nhóm nghiên cứu đã 87% so với 39,8% ở nhóm chứng. ($p < 0,001$). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Ho-Youn KIM [3] và Weinblatt ME [7].

DAS2 -CRP: sau 12 tuần điều trị, chỉ số DAS2-CRP trung bình của nhóm nghiên cứu giảm 47% so với 27,5% ở nhóm chứng. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Ho-Youn KIM [3].

2.3. Cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR sau 12 tuần điều trị, tỷ lệ BN có điểm ($DAS28 \leq 3,2$) là 61,1% trong đó 27,8% bệnh nhân có chỉ số $DAS28 \leq 2,6$. so với 25% và 5,6% bệnh nhân ở nhóm chứng, tương tự như nghiên cứu của Van der Heijde D [6].

2.4. Đáp ứng ACR: sau 12 tuần điều trị, ở nhóm nghiên cứu tỷ lệ BN đáp ứng điều trị theo ACR20, ACR50 lần lượt là 64,4% và 25,2% so với 41,6% và 5,6% ở nhóm chứng. Như vậy, ở nhóm điều trị phối hợp hiệu quả điều trị theo đáp ứng ACR 20,50 cao hơn ở nhóm chứng ($p < 0,001$). Tuy nhiên, vì nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trong thời gian ngắn hơn các tác giả nước ngoài khác nên tỷ lệ lui bệnh theo ACR cũng thấp hơn [1], [3].

3. Nhận xét tính an toàn của ETN và MTX: Ở nhóm nghiên cứu có 3 bệnh nhân có phản ứng tại chỗ tiêm với biểu hiện mẩn đỏ, ngứa xuất hiện tại nơi tiêm Enbrel, 2 bệnh nhân bị viêm đường hô hấp trên đều khỏi trong vòng 5 ngày. Không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ này. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của của Weinblatt ME [7].

KẾT LUẬN

Sau 12 tuần điều trị 72 BN VKDT trong nghiên cứu này chúng tôi thấy:

1. Điều trị phối hợp etanercept và methotrexat có hiệu quả tốt hơn hẳn so với điều trị methotrexat đơn

thuần.

2. Tính an toàn của ETN và MTX trong điều trị VKDT là tương đối cao: chỉ gặp 2 tác dụng phụ là phản ứng nhẹ tại chỗ tiêm và viêm đường hô hấp trên với tỷ lệ nhỏ, không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Emery P, Breedveld F, et al (2010), "Two year clinical and Radiographic result with combination Etanercept- Methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis", *Athristis and Rheumatism*, vol 62, N 3, 674-682.

2. Henrike VD et al (2007), "Efficacy of Methotrexat treatment in patients with probable Rheumatoid arthritis", *Arthristis & Rheumatism*, vol 56, N 5, 1424-32.

3. Ho-Youn KIM et al (2012), " Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis", *Intetnational Journal of Rheumatic Disease*, 15, 188-196.

4. Sherrer YS, Bloch DA et al (2005), "The development of disability in rheumatoid arthritis", *Arthristis & Rheumatism*, Vol 29, Issue 4, 494-500.

5. Singh JA. et al (2012), "2012 update of 2008 American College of Rheumatology Recommendation for the use of Disease Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis", *Arthristis Care & Research*, vol 64, No 5, p 625-639.

6. Van der HD, Klareskog L et al (2007), "Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination Etanercept and Methotrexate in patients with Rheumatoid Arthritis", *Athristis and Rheumatism*, vol 56, 12, 3928-39.

7. Weinblatt ME, Kremer JM et al (1999), "A trial of Etanercept, a recombination tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving Methotrexate", *N Engl J Med*, 340, 253-259.

8. Wolfe F, Hawlye DJ (1998), " The long term outcome of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients", *The Journal of Rheumatology*, vol 25, No 11, p 2108-2117.