



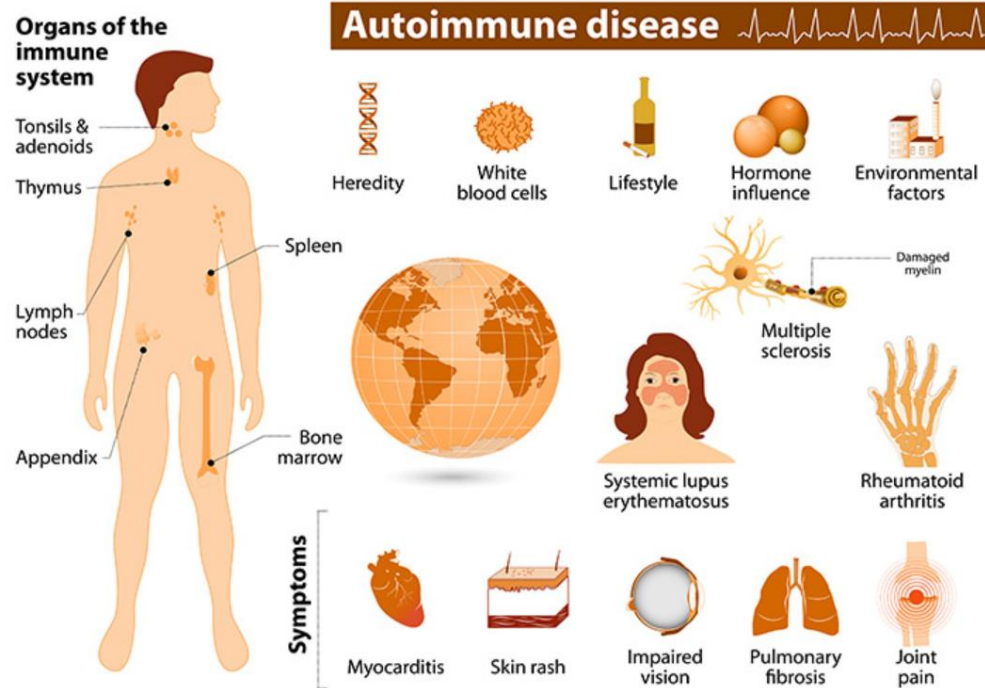
**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN**  
**LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023**

**ĐIỂM MỚI TRONG**  
**ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH TỰ MIỄN**

---

**PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn & CS**

# TỔNG QUAN CHUNG

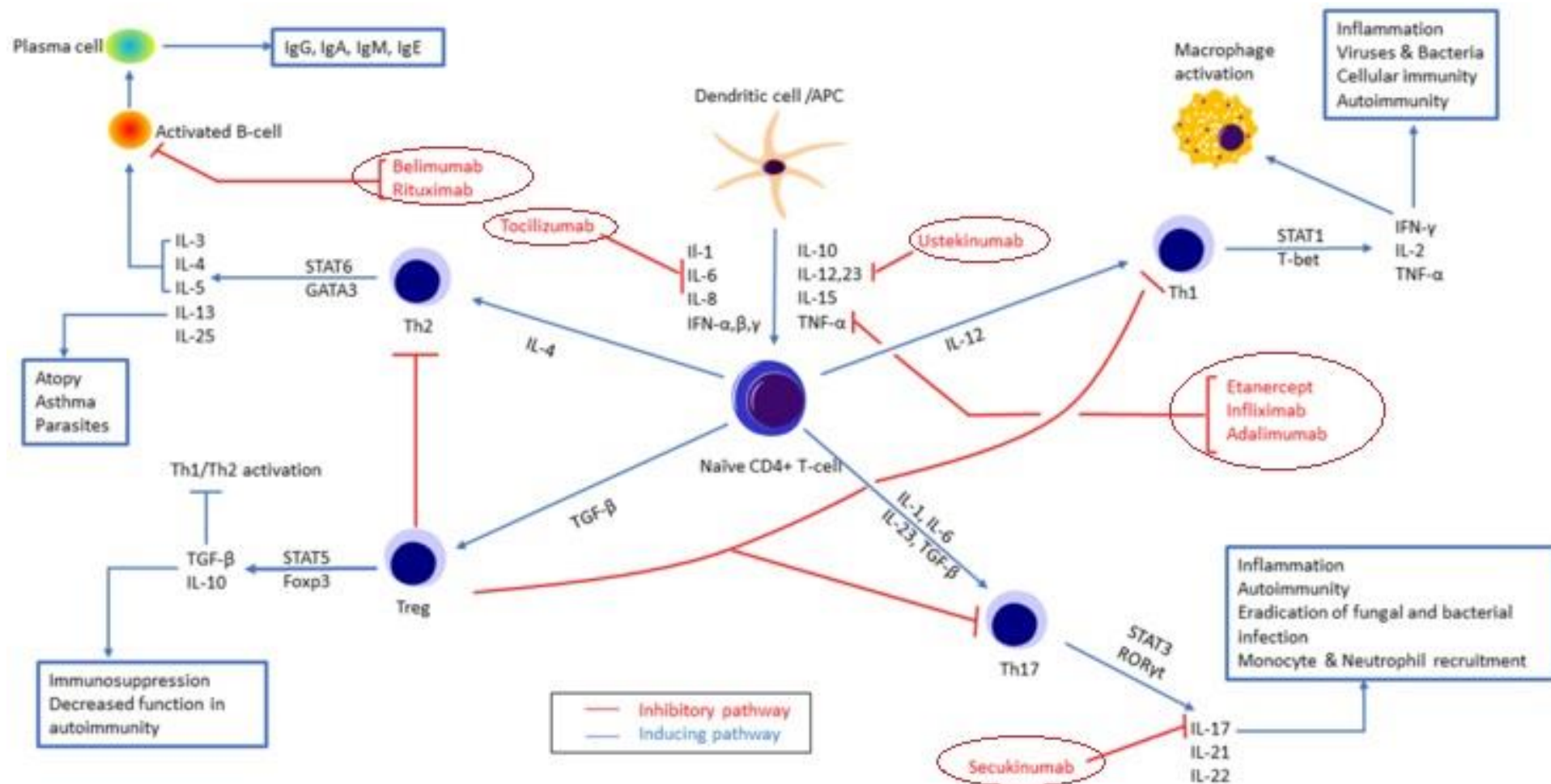


Hệ miễn dịch tấn công chính các mô, cơ quan trong cơ thể

Gần 100 bệnh tự miễn đã được phát hiện

Tỉ lệ chung: 3-5% dân số  
Tỉ lệ mắc bệnh và lưu hành khác nhau giữa các bệnh

# CƠ CHẾ BỆNH SINH



*Một số thuốc sinh học trong điều trị bệnh tự miễn theo cơ chế bệnh sinh*

Viêm gan tự miễn

Viêm phổi kẽ tự miễn.

Lupus ban đỏ hệ thống



Bệnh khác

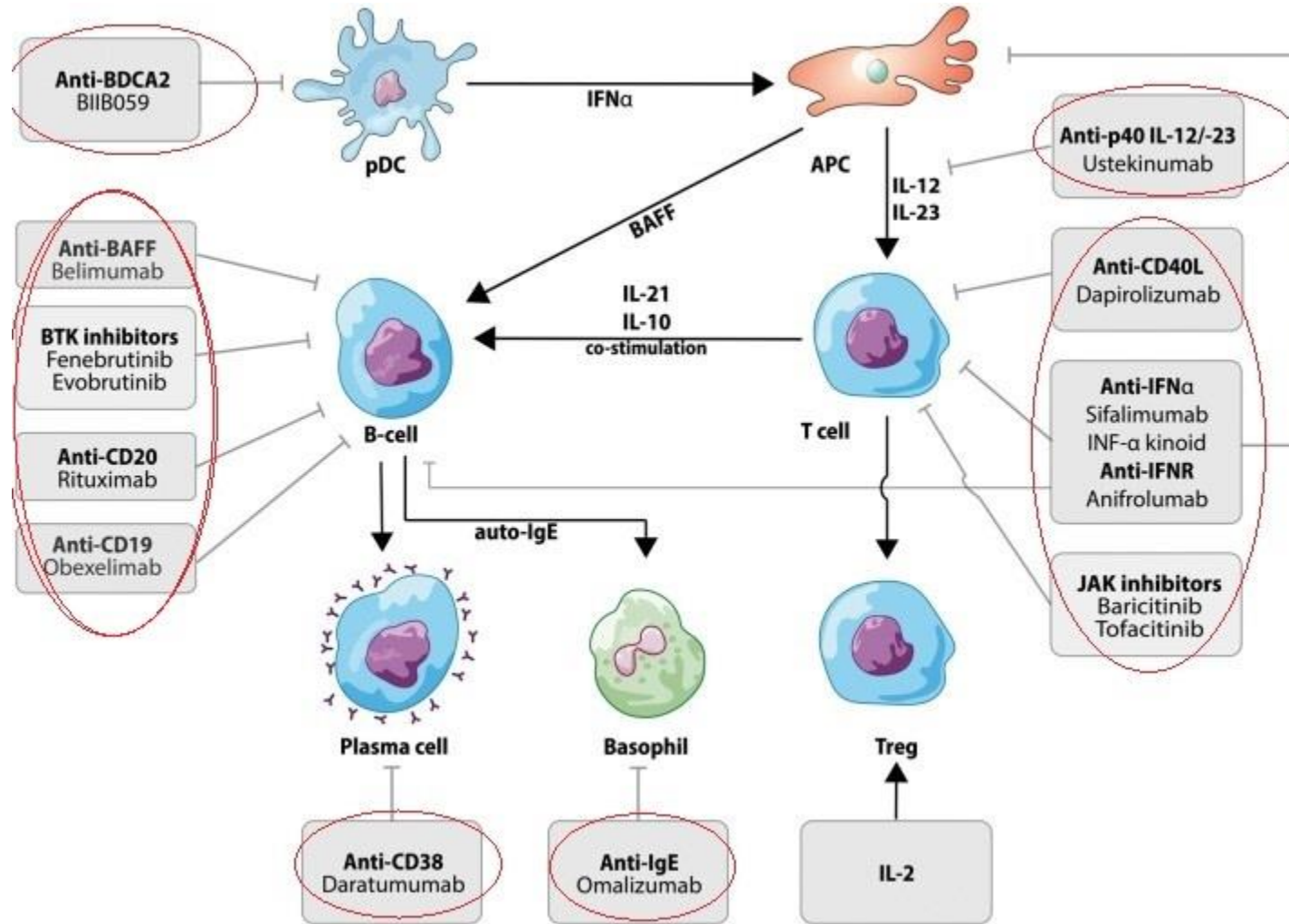
## THUỐC SINH HỌC MỚI TRONG BỆNH TỰ MIỄN???

Xơ cứng bì

Viêm da cơ/Viêm đa cơ

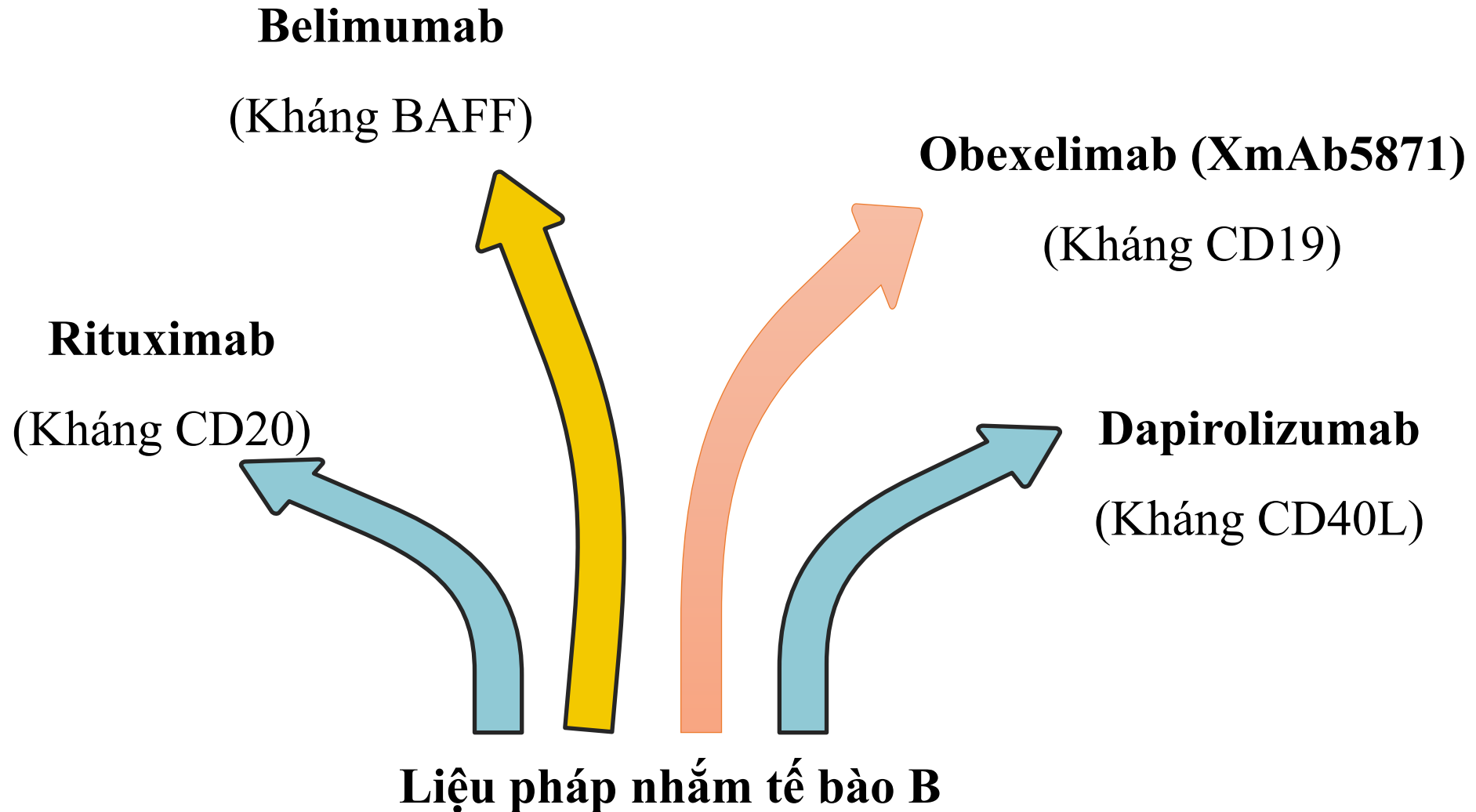
Viêm mạch

# LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG



*Các liệu pháp nhắm đích trong điều trị/thử nghiệm lâm sàng cho điều trị ở SLE*

# LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG



# LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

## Belimumab

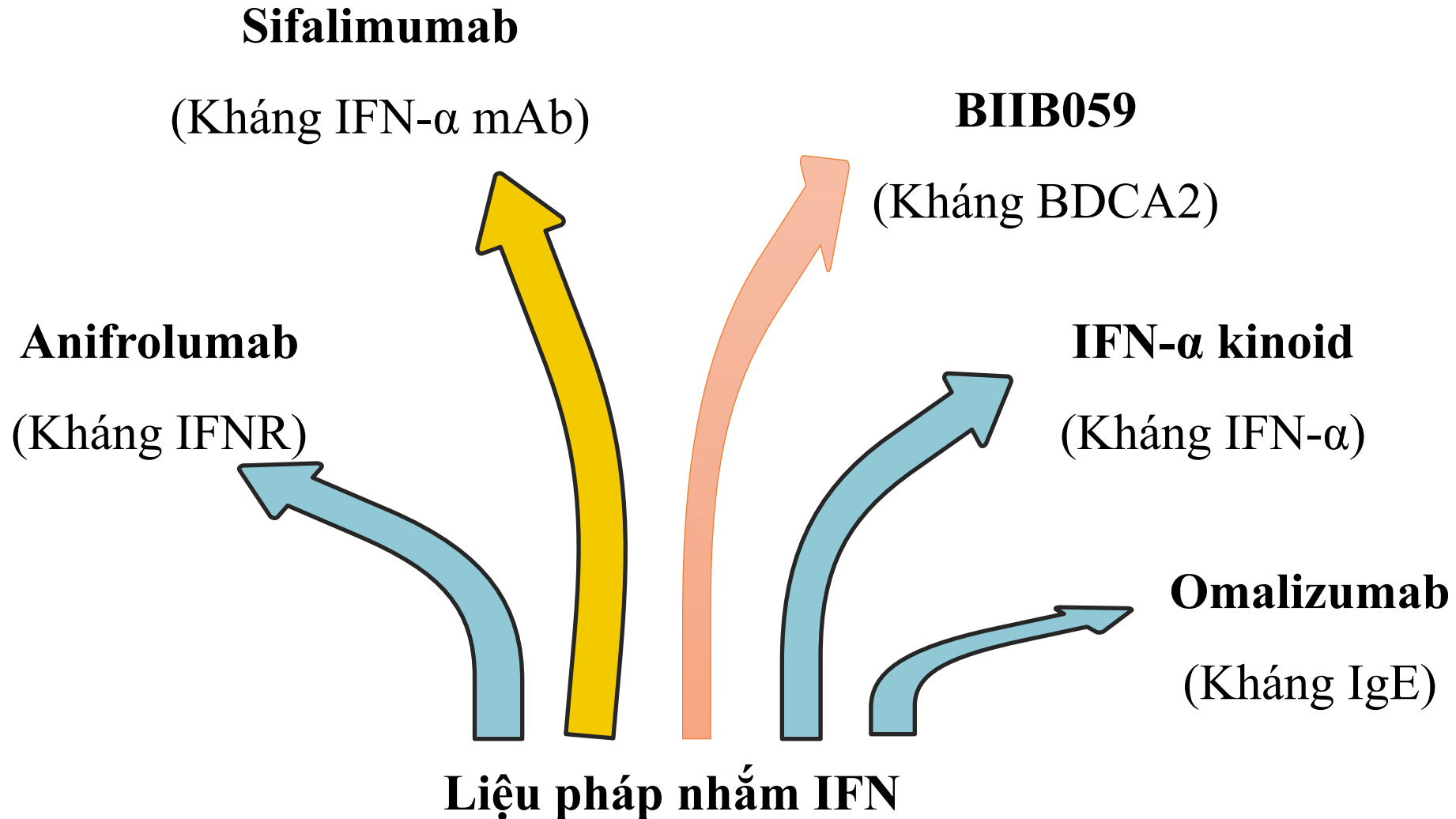
**FDA cấp phép:** Năm 2011: SLE nặng, > 18 tuổi;  
Năm 2019: SLE > 5 tuổi  
Năm 2020: Viêm thận lupus  
**APLAR 2021:** SLE kháng trị

Kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ở người, IgG1 $\lambda$  liên kết đối kháng với cytokine BlyS (yếu tố kích hoạt tế bào B - BAFF)  
=> Tế bào B chết theo chương trình

**Người lớn:** IV 10 mg/kg/liều, giữa 2 liều cách nhau 2 tuần trong 3 liều đầu; sau đó là 4 tuần  
=> Tiêm dưới da 400 mg/lần/tuần trong 4 tuần => 200mg trong 1 tuần cuối  
**Trẻ > 5 tuổi:** IV 10 mg/kg/liều, giữa 2 liều cách nhau 2 tuần trong 3 liều đầu; sau đó là 4 tuần

- Ước tính đến 2020: 108 477 bệnh nhân/năm được điều trị Belimumab  
- Nghiên cứu 830 BN từ 6 nước (Argentina, Canada, Đức, Tây Ban Nha, Thụy Sĩ và Mỹ)  
=> + 48% BN SLE cải thiện  $\geq 50\%$  tình trạng, với 13% BN đạt được mức cải thiện  $\geq 80\%$   
+ 96% BN có cải thiện về mức độ hoạt động bệnh với 12–14% BN đạt được kết quả gần như bình thường (điểm SLEDAI, anti DsDNA, C3/C4)  
+ Trong số 80% BN đang dùng glucocorticoid đường uống, 78% có thể giảm hoặc ngừng sử dụng steroid sau 6 tháng; >50% BN còn lại dùng steroid liều  $\leq 7,5$  mg/ngày

# LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG



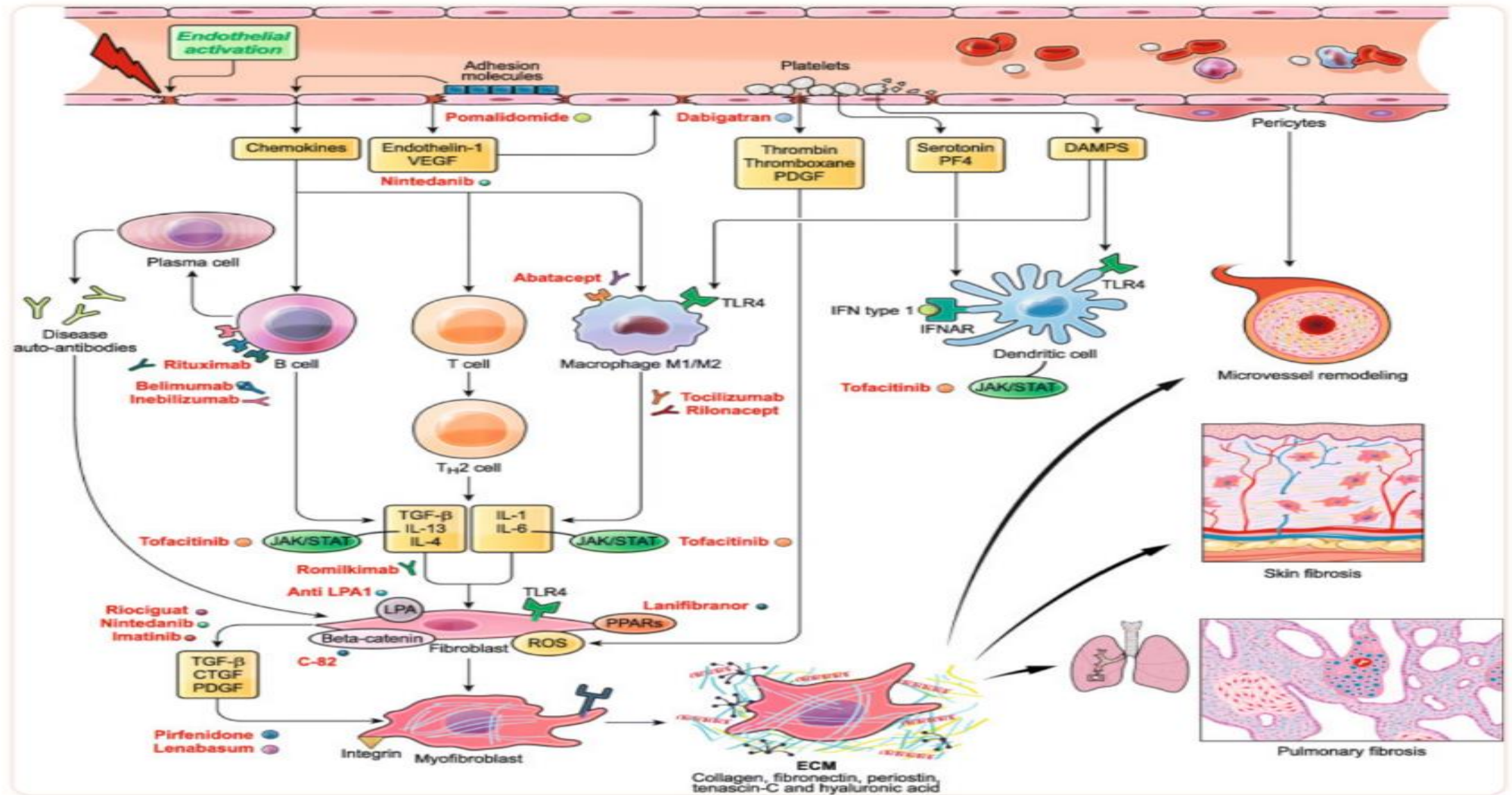
# XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG

## Điều trị cơ bản

Da	Raynaud	Loét ngón	Tăng áp động mạch phổi	ILD	Tiêu hóa
MTX 15mg/tuần Dưỡng ẩm D-Penicillamine CsA MMF, CYC	<b>1<sup>st</sup>: CCB</b> Nifedipin <b>2. PDE5I:</b> sildenafil, tadalafil, vardenafil <b>3. Prostanoid:</b> Iloprost IV khi Raynaud nặng <b>4. Fluoxetine</b> <b>5. PT cắt TK</b> <b>giao cảm</b>	1. CCB tối ưu 2. PDE5I 3. Prostanoid: Iloprost IV 4. Cắt hạch giao cảm	1. ERA: Bosentan 2. PDE5I 3. Riociguat 4. Prostanoid	<b>1. CYC:</b> 600mg/m <sup>2</sup> /tháng x 6 tháng sau chuyển phác đồ duy trì <b>2. MMF</b>	1. PPI 2. Dinh dưỡng

# XỖ CỨNG BÌ HỆ THỐNG

## Cơ chế SSc



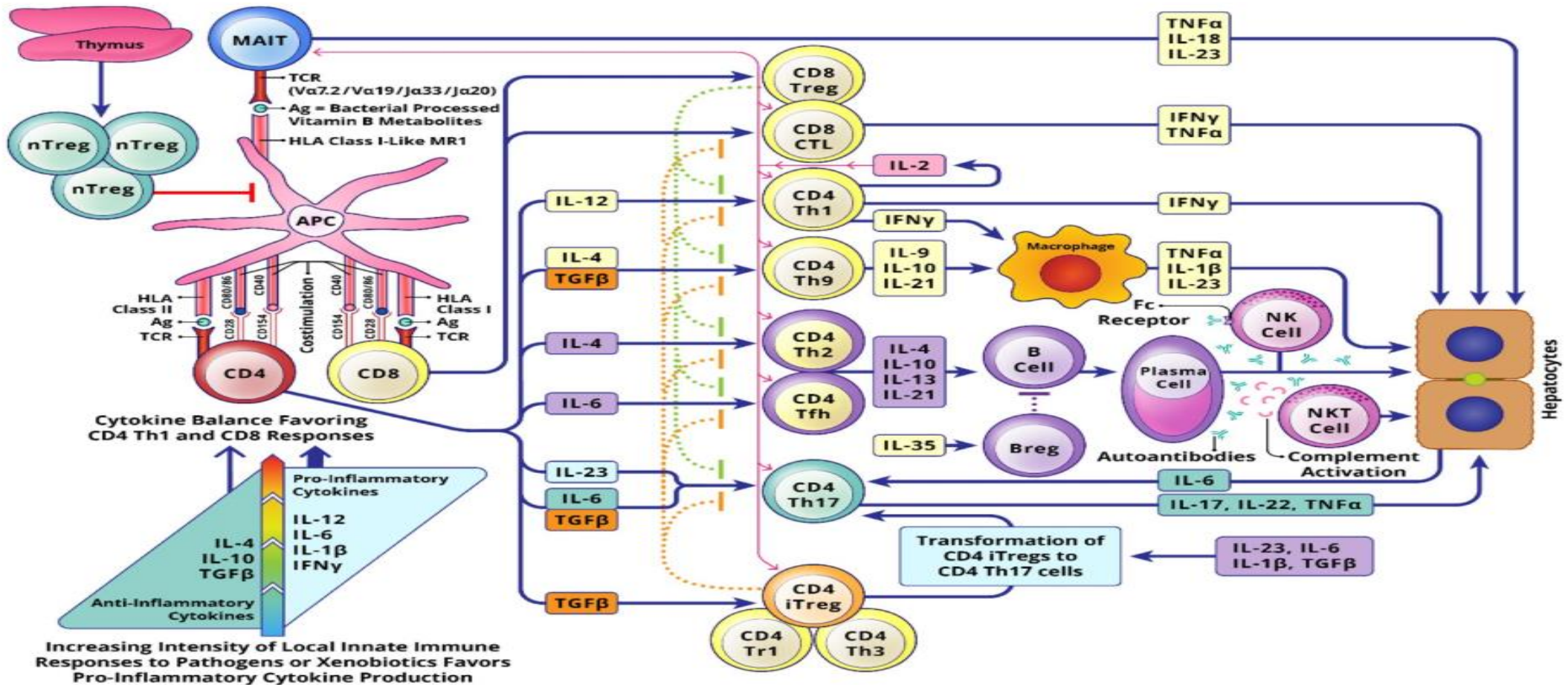
# XỖ CỨNG BÌ HỆ THỐNG

## Các thuốc điều trị mới (nghiên cứu giai đoạn 3)

Thuốc	Target – liều	Tác dụng điều trị	Tác dụng phụ
<b>Nintedanib</b>	Thuốc ức chế tyrosine kinase (FGF, VEGF, PDGF) SSc-ILD 150mg x 2 lần/ngày 52 tuần	Giảm suy giảm FVC Không thay đổi mRSS	An toàn và dung nạp tốt
<b>Tocilizumab</b>	IL-6 162 mg tiêm dưới da mỗi tuần x 48 tuần	Không cải thiện mRSS ở tuần 48 Cải thiện FVC so với giả dược	An toàn và dung nạp tốt
<b>Rituximab NC quan sát</b>	Tế bào B ( CD 20) 1g mỗi 2 tuần	Cải thiện mRSS Giảm liều Medrol Không cải thiện % FVC hoặc DLCO	Nhiễm trùng, viêm phổi, quan sát ở nhóm dùng CYC nhiều hơn

# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## Cơ chế bệnh sinh



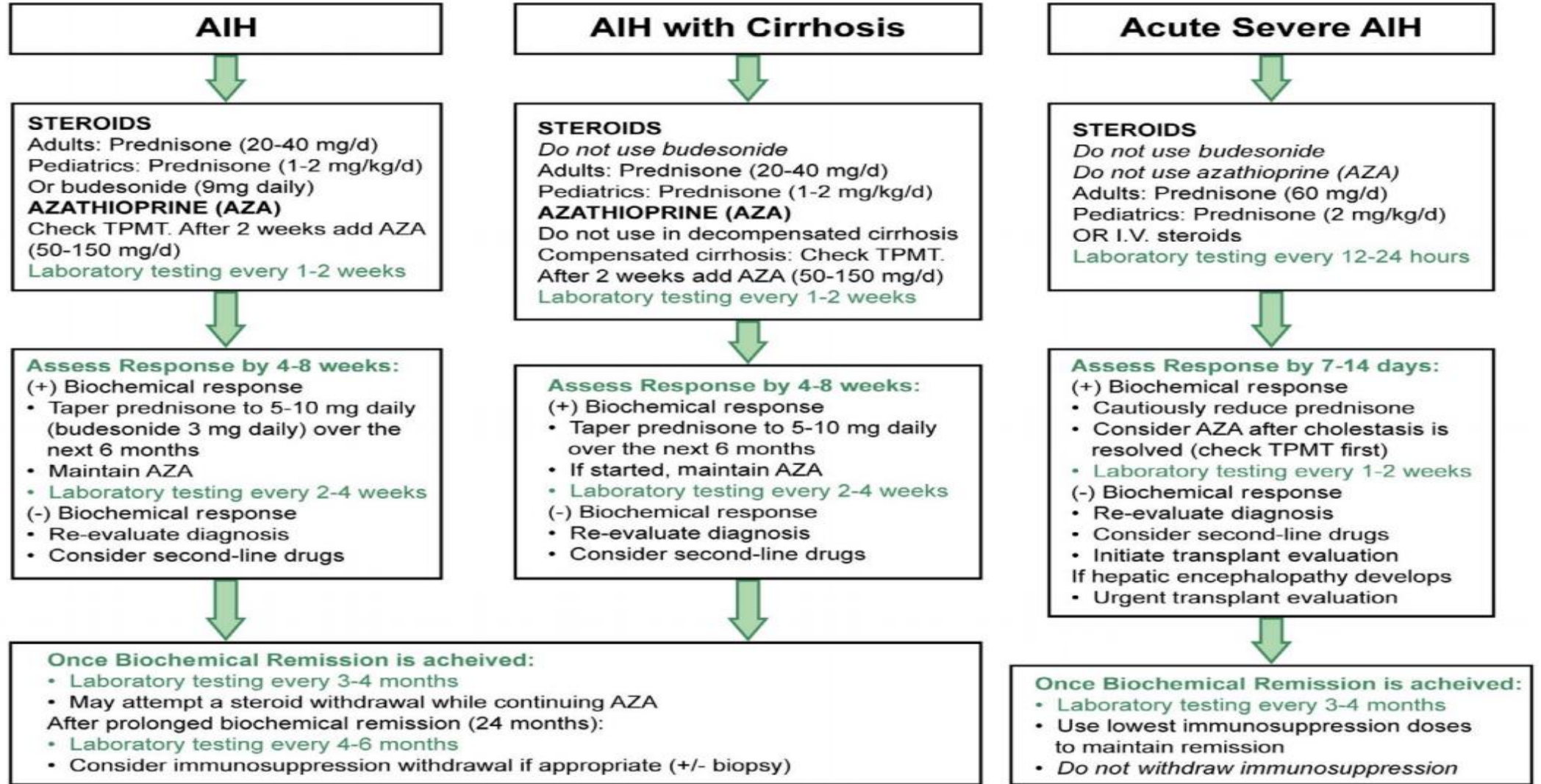
# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## First-Line Treatment of AIH

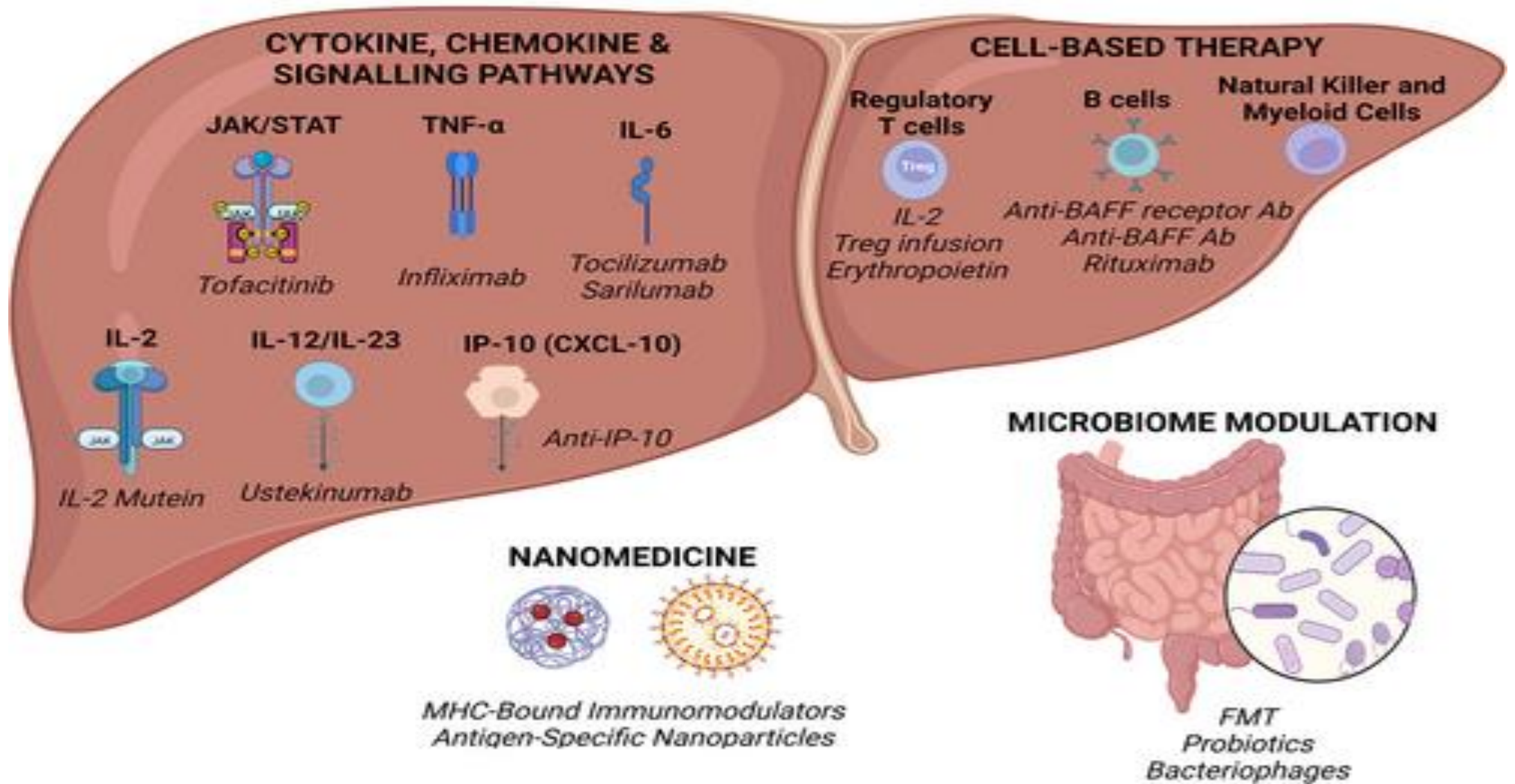
### Điều trị cơ bản

Induction

Maintenance



# Novel Candidate Therapies for Autoimmune Hepatitis



# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## Second-line Treatments

- Chỉ định: điều trị thất bại, đáp ứng không hoàn toàn, không dung nạp với thuốc
- Bao gồm: MMF, TAC, thuốc sinh học ( RTX, Infliximab)
- Không đáp ứng hoàn toàn (bất thường AST, ALT và IgG) xảy ra ở 15% BN → MMF, CNI
- Không dung nạp xảy ra ở 13% BN → MMF, TAC

# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## MMF

- Chỉ định: không dung nạp AZA, không đáp ứng hoàn toàn với GCs/AZA
- MMF+ GCs là liệu pháp bậc 2 được sử dụng rộng rãi nhất
- Giảm AST, ALT huyết thanh ở 79% và thuyên giảm mô bệnh học 89%
- Liều: khởi đầu 1g/ngày → 2 g/ngày dựa theo lâm sàng
- Dung nạp tốt, ít tác dụng phụ hơn so với CsA (45% ở MMF so với 78% ở CsA)
- Tác dụng phụ trên tiêu hóa (nôn, tiêu chảy).

# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## TAC

- Duy trì nồng độ trong máu 1-10 ng/ml
  - Liều: 2mg/ngày
  - Tác dụng phụ: thường xuyên nhất là các triệu chứng thần kinh ( run, nhức đầu), thận (THA, suy thận) và rụng tóc.
  - Đáp ứng: aminotransferase bình thường 75-94% ở người trưởng thành, tỉ lệ tương tự ở trẻ em
- AASLD khuyến cáo sử dụng MMF hơn TAC là liệu pháp bậc 2
- Không có sự khác biệt đáng kể về thuyên giảm sinh hóa, dung nạp thuốc giữa MMF và TAC

# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## **Infliximab** (Kháng TNF- $\alpha$ )

- Infliximab: 5mg/kg
- Hạn chế: bằng chứng yếu về hiệu quả điều trị, tăng nguy cơ nhiễm trùng, đặc biệt ở bệnh nhân xơ gan.
- NC trên 11 BN AIH khó điều trị được điều trị bằng Infliximab 5mg/kg
- Kết quả:
  - ✓ 6 BN men gan, IgG bình thường
  - ✓ 7 BN nhiễm trùng
  - ✓ 1 BN dị ứng

# VIÊM GAN TỰ MIỄN

## Rituximab (Kháng CD20, B-cells)

- Liều dùng: Truyền tĩnh mạch 1g mỗi 2 tuần
- NC: 6 BN AIH thất bại với điều trị GCs/AZA
- Kết quả:
  - ✓ Tuần 24: AST cải thiện đáng kể, IgG giảm
  - ✓ Cải thiện viêm trên sinh thiết gan ở tuần 48 ở 4 BN
  - ✓ Giảm liều GCs ở 3/4 BN
  - ✓ RTX được dung nạp tốt và không có BN nào có tác dụng phụ nghiêm trọng theo dõi trong 72 tuần.

# VIÊM DA CƠ, VIÊM DA CƠ TỰ MIỄN

## Điều trị cơ bản

Điều trị chung	Điều trị ức chế miễn dịch
<ul style="list-style-type: none"><li>• GCs là điều trị đầu tay</li><li>• Khởi đầu 0,75-1 mg/kg/ngày, duy trì 2-4 tuần, giảm 5-10mg mỗi tuần</li><li>• Khởi liều GCs thấp hơn và giảm liều nhanh hơn nếu kết hợp UCMD</li></ul>	<p>AZA: 50-100mg/ngày</p> <p>MTX: 7,5-15mg/tuần</p> <p>TAC: nồng độ tối ưu 5-10ng/ml, 2 lần/ngày</p> <p>CsA: 2 lần/ngày, nồng độ tối ưu 100-150 ng/ml</p> <p>MMF: 1-3 g/ngày chia 2 lần</p> <p>CYC: Truyền tĩnh mạch 500mg/m<sup>2</sup></p>

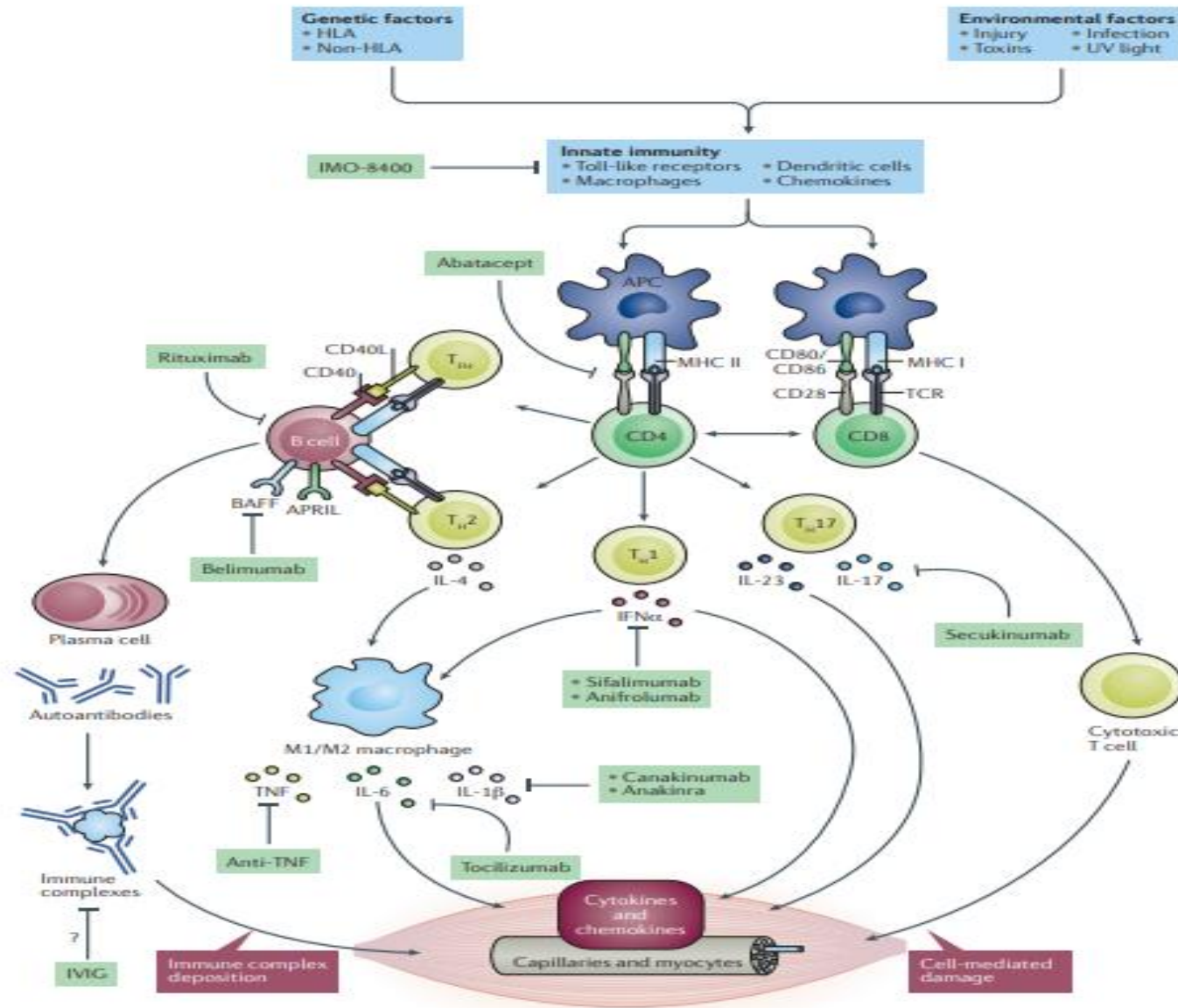
# VIÊM DA CƠ, VIÊM DA CƠ TỰ MIỄN

## Điều trị cơ bản

First-line therapy:	Glucocorticoids	and	Methotrexate or azathioprine	and/or	IVIG
Second-line therapy:	Glucocorticoids	and	MMF, tacrolimus or ciclosporin or combination therapy of methotrexate and azathioprine	and/or	IVIG
Third-line therapy:	Glucocorticoids	and	Rituximab, cyclophosphamide, RCI or other biologic agents	and/or	IVIG

# VIÊM DA CƠ, VIÊM DA CƠ TỰ MIỄN

## Cơ chế thuốc sinh học



Thuốc sinh học	Đích
Rituximab	Tế bào B
Infliximab	TNF
Etanercept	TNF
Tocilizumab	IL-6
Abatacept	Tế bào T
Anakinra	IL-1R

# VIÊM DA CƠ, VIÊM DA CƠ TỰ MIỄN

## Các thử nghiệm hiện nay

Biologic agent	Therapeutic target	Study population	Study design	Primary end points	Results	Refs
Rituximab	B cells	Adult polymyositis and dermatomyositis and JDM (n = 200)	Randomized, double-blind and placebo-phase	IMACS DOI	Primary end point was not met, but 83% of study participants met the DOI	39
		Anti-SRP-positive individuals (n = 8)	Open-label	MMT and creatine kinase decline	Six of eight patients showed improvements	38
Infliximab	TNF	Adult polymyositis and dermatomyositis (n = 12)	Randomized, double-blind, placebo-controlled and crossover	≥15% MMT improvement	<33% response rate	50
Etanercept	TNF	Adult dermatomyositis (n = 16)	Randomized, double-blind and placebo-controlled	Adverse events; time from randomization to treatment failure; prednisone wean	Five of 11 etanercept-treated patients were weaned off prednisone; no adverse events	43
Tocilizumab	IL-6	Adult polymyositis, dermatomyositis and IMNM (n = 40)	Randomized, double-blind and placebo-controlled	Myositis Total Improvement Score	Study in progress	58
Abatacept*	T cells	Adult polymyositis and dermatomyositis (n = 20)	Randomized, open-label and 'delayed-start'	IMACS DOI	Treatment resulted in lower disease activity in nearly 50% of patients	63
Anakinra	IL-1 receptor	Adult polymyositis, dermatomyositis and IBM (n = 15)	Open-label	IMACS DOI and functional index	Seven of the 15 patients responded to treatment	64

DOI, definition of improvement; IBM, inclusion body myositis; IMACS, International Myositis Assessment and Clinical Studies; IMNM, immune-mediated necrotizing myopathy; JDM, juvenile dermatomyositis; MMT, manual muscle testing; SRP, signal recognition particle. \*Larger, international study in progress<sup>65</sup>.

Oddis, C., Aggarwal, R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 14, 279–289 (2018).

# VIÊM DA CƠ, VIÊM ĐA CƠ TỰ MIỄN

## **Rituximab** (Kháng CD20, B-cells)

- Hiệu quả trong điều trị PM/DM/CADM-ILD, đặc biệt có kháng thể đặc hiệu viêm da cơ, hiệu quả ở BN có MDA-5
  - Liều: NC trên 35 DM-ILD có MDA-5
    - 15/35 350-375mg/m<sup>2</sup> x 1-2 tuần
    - 6/35 :500-1000 mg/ 2 tuần
    - 5/35 :500-550 mg / tuần
    - 9/35 : liều thấp 100mg/tuần
- Tỷ lệ đáp ứng liều thấp và liều thông thường 77% và 69%

# VIÊM DA CƠ, VIÊM DA CƠ TỰ MIỄN

## Thuốc sinh học khác

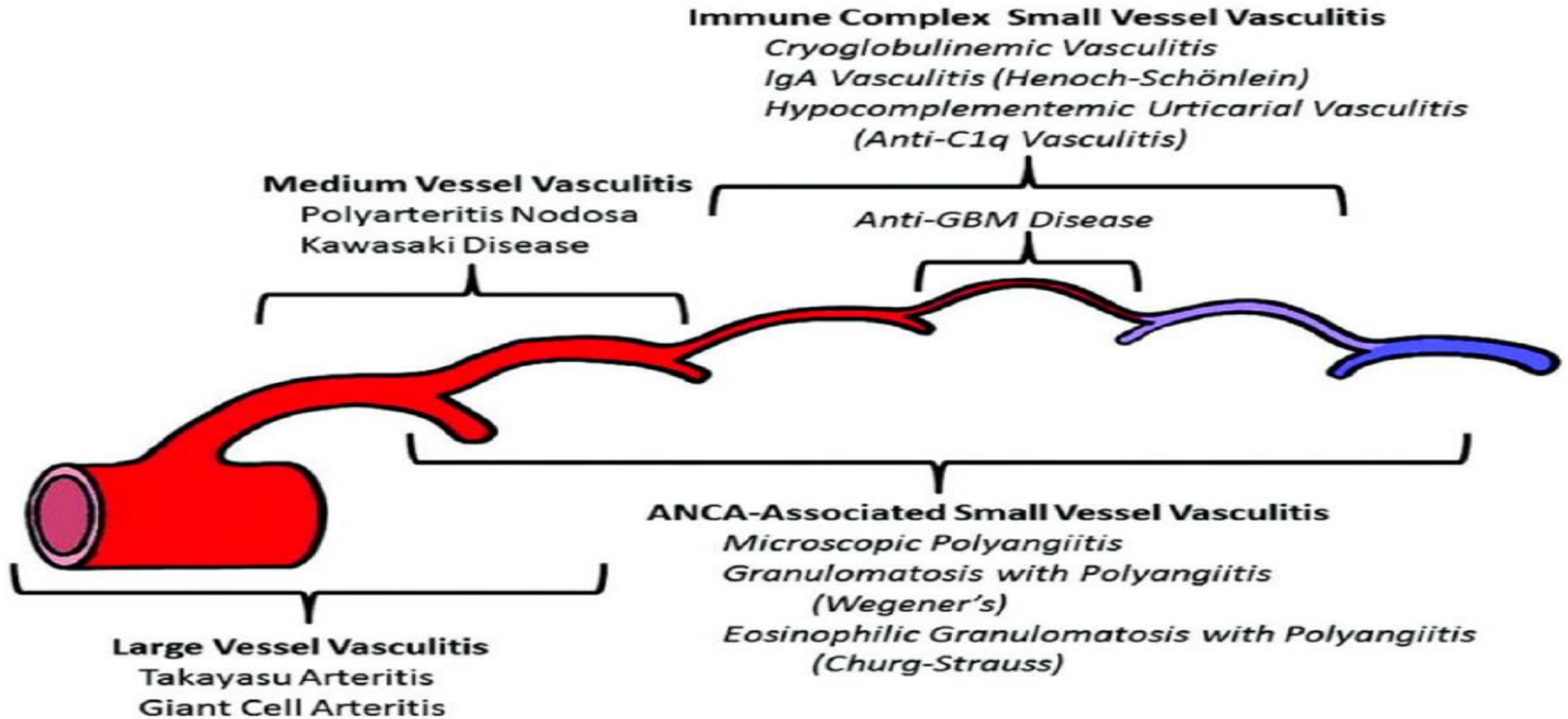
Thuốc sinh học	Liều dùng	Kết quả
Infliximab	infliximab 5mg/kg ở tuần 0,2,6 và 14	Lợi ích cho một nhóm nhỏ An toàn và dung nạp tốt
Etanercept	<60kg 500mg 60-100kg:750mg >100kg 1000mg Tuần 0,2,4,8,12,16,20 (A) Tuần 12, 14, 16, 20, 24, 28, 32(B)	DM (n=9), PM(n=11) 8/19 đạt DOI sau 6 tháng Hoạt động bệnh thấp hơn ở ½ bệnh nhân
Tocilizumab	36 DM/PM – giai đoạn 2B 8mg/kg truyền tĩnh mạch/tháng 24 tuần	Không có sự khác biệt về điểm cải thiện tổng thể An toàn và dung nạp tốt

Schiffenbauer A, Garg M, Castro C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis*

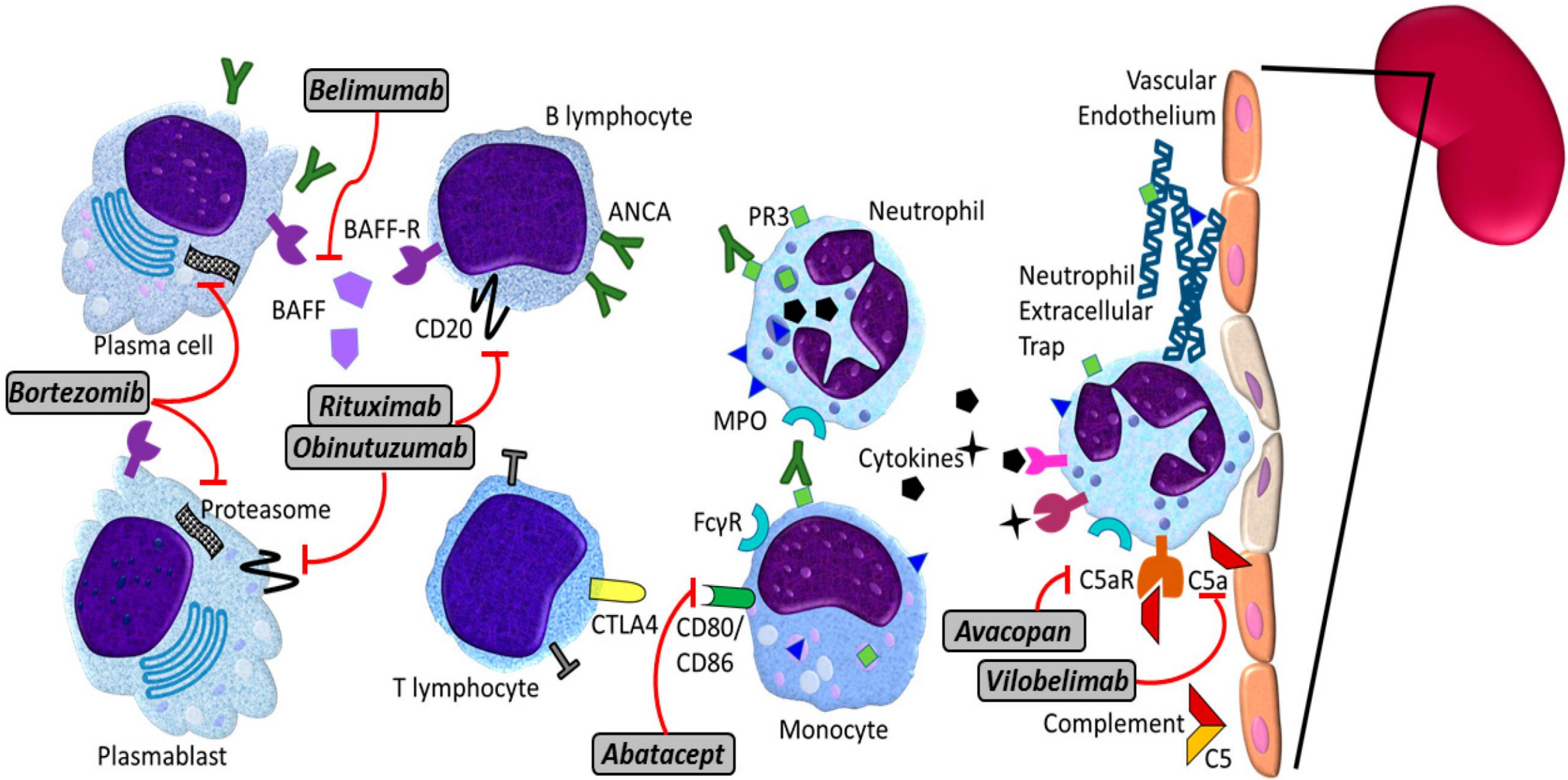
Tjärnlund A et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):55-62.

Oddis CV et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314–24.

# VIÊM MẠCH



*Phân loại viêm mạch theo Hội nghị đồng thuận Chapel Hill*



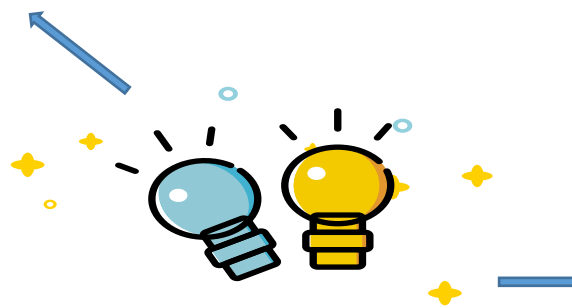
# VIÊM MẠCH ANCA

STT	Khuyến nghị
1	Sinh thiết tổn thương có giá trị hỗ trợ chẩn đoán viêm mạch ANCA mới và đánh giá thêm ở những bệnh nhân bị viêm mạch tái phát
2	Những bệnh nhân có dấu hiệu và/triệu chứng nghi ngờ cần làm thêm cả xét nghiệm PR3-ANCA và MPO-ANCA
3	Ở bệnh nhân GPA hoặc MPA mới khởi phát hoặc tái phát với tình trạng nặng, cần cân nhắc điều trị kết hợp Glucocorticoid và Rituximab hoặc Cyclophosphamide. Rituximab được ưu tiên hơn trong trường hợp tái phát bệnh. Methotrexate hoặc Mycophenolate mofetil có thể được coi là chỉ định thay thế cho Rituximab
4	Trong GPA và MPA, khởi đầu liệu Glucocorticoid đường uống với liều tương đương 50-75 mg mg Prednisolone/ngày, cân nhắc thêm theo cân nặng của từng bệnh nhân. Khuyến nghị nên giảm dần liều Glucocorticoid và đạt liều Prednisolone 5mg/ngày sau 4-5 tháng
5	Avacopan kết hợp với Rituximab hoặc Cyclophosphamide có thể được xem xét trong điều trị GPA hoặc MPA, góp phần làm giảm liều điều trị hàng ngày của Glucocorticoid
6	Lọc huyết tương trong trường hợp bệnh nhân mắc GPA hoặc MPA có tổn thương viêm cầu thận hoạt động với mức creatinin huyết thanh >300 µmol/L Không tiến hành lọc huyết tương thường quy để điều trị xuất huyết phế nang ở những bệnh nhân mắc GPA hoặc MPA
7	Bệnh nhân GPA hoặc MPA kháng trị cần được đánh giá lại tình trạng bệnh và bệnh lý đi kèm, xem xét bổ sung các liệu pháp điều trị khác, cần quản lý bệnh nhân phối hợp hoặc chuyển đến trung tâm có chuyên môn về viêm mạch
8	Sau khi tấn công bằng Rituximab hoặc Cyclophosphamide nên điều trị duy trì bằng Rituximab. Azathioprine hoặc Methotrexate có thể được đưa ra trong điều trị thay thế Rituximab
9	Thời gian điều trị duy trì là 24-48 tháng kể từ khi bệnh khởi phát, có thể kéo dài hơn ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, tuy nhiên cần cân nhắc nguy cơ nếu kéo dài việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch
10	Trong EGPA mới khởi phát hoặc tái phát có nguy cơ ảnh hưởng đến tính mạng nên kết hợp giữa Glucocorticoid liều cao với Cyclophosphamide. Rituximab có thể là lựa chọn thay thế cho Cyclophosphamide.
11	Trường hợp EGPA mới khởi phát hoặc tái phát không có nguy cơ ảnh hưởng tính mạng nên điều trị bằng Glucocorticoid đơn thuần
12	EGPA tái phát hoặc kháng trị mà không có nguy cơ ảnh hưởng đến tính mạng, bệnh nhân nên được điều trị bằng Mepolizumab
13	Trường hợp EGPA có nguy cơ đe dọa tính mạng, giai đoạn duy trì nên cân nhắc điều trị bằng Methotrexate, Azathioprine, Mepolizumab hoặc Rituximab Trường hợp EGPA tái phát mà không có nguy cơ đe dọa tính mạng, giai đoạn duy trì nên điều trị bằng Mepolizumab
14	Trong quản lý viêm mạch ANCA, cần đánh giá kĩ lâm sàng thay vì chỉ kiểm tra xét nghiệm tế bào B và/ ANCA và tế bào CD19 để đưa ra những quyết định về thay đổi trong điều trị bệnh
15	Bệnh nhân dùng Rituximab trong viêm mạch ANCA nên đánh giá nồng độ globulin miễn dịch trong huyết thanh trước mỗi đợt dùng Rituximab để phát hiện tình trạng suy giảm miễn dịch thứ phát
16	Bệnh nhân dùng Rituximab hoặc Glucocorticoid liều cao nên được sử dụng Trimethoprim–Sulfamethoxazole để dự phòng viêm phổi do Pneumocystis jirovecii và bệnh nhiễm trùng khác

## *Khuyến cáo cập nhật của EULAR 2022 trong quản lý Viêm mạch ANCA*

# VIÊM MẠCH ANCA

**Kháng thể đơn dòng kháng IL-5**  
=> Ức chế quá trình trưởng thành của bạch cầu ái toan trong tủy xương và giảm tế bào tiền thân cũng như sự trưởng thành của bạch cầu ái toan trong máu và niêm mạc phế quản



## Mepolizumab

**Liều 300mg mỗi 4 tuần, tiêm dưới da**  
Nghiên cứu của Alessandra Bettioli và cộng sự năm 2021, N = 230  
=> **Không có sự khác biệt** về hiệu quả điều trị giữa liều 100 mg mỗi 4 tuần và 300 mg mỗi 4 tuần

Nghiên cứu về tính hiệu quả và an toàn của **Mepolizumab kết hợp với corticoid** trong **EGPA** đưa ra năm **2021**, tác giả Masanobu Ueno và cộng sự, N = 16:

- + **Tỷ lệ thuyên giảm 12 tháng** sau khi bắt đầu MPZ là **75%**
- + **Giảm** điểm số hoạt động của bệnh (BVAS), số lượng bạch cầu ái toan và liều corticoid
- + **Giảm** số lượng bệnh nhân cần sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kèm theo
- + **Không tăng** chỉ số tổn thương do viêm mạch máu (VDI)
- + **Tỷ lệ duy trì MPZ là 100%**
- + **Tỷ lệ nhiễm trùng 18,8%** bệnh nhân

# VIÊM PHỔI KẼ TỰ MIỄN

## Điều trị cơ bản

Bậc 1

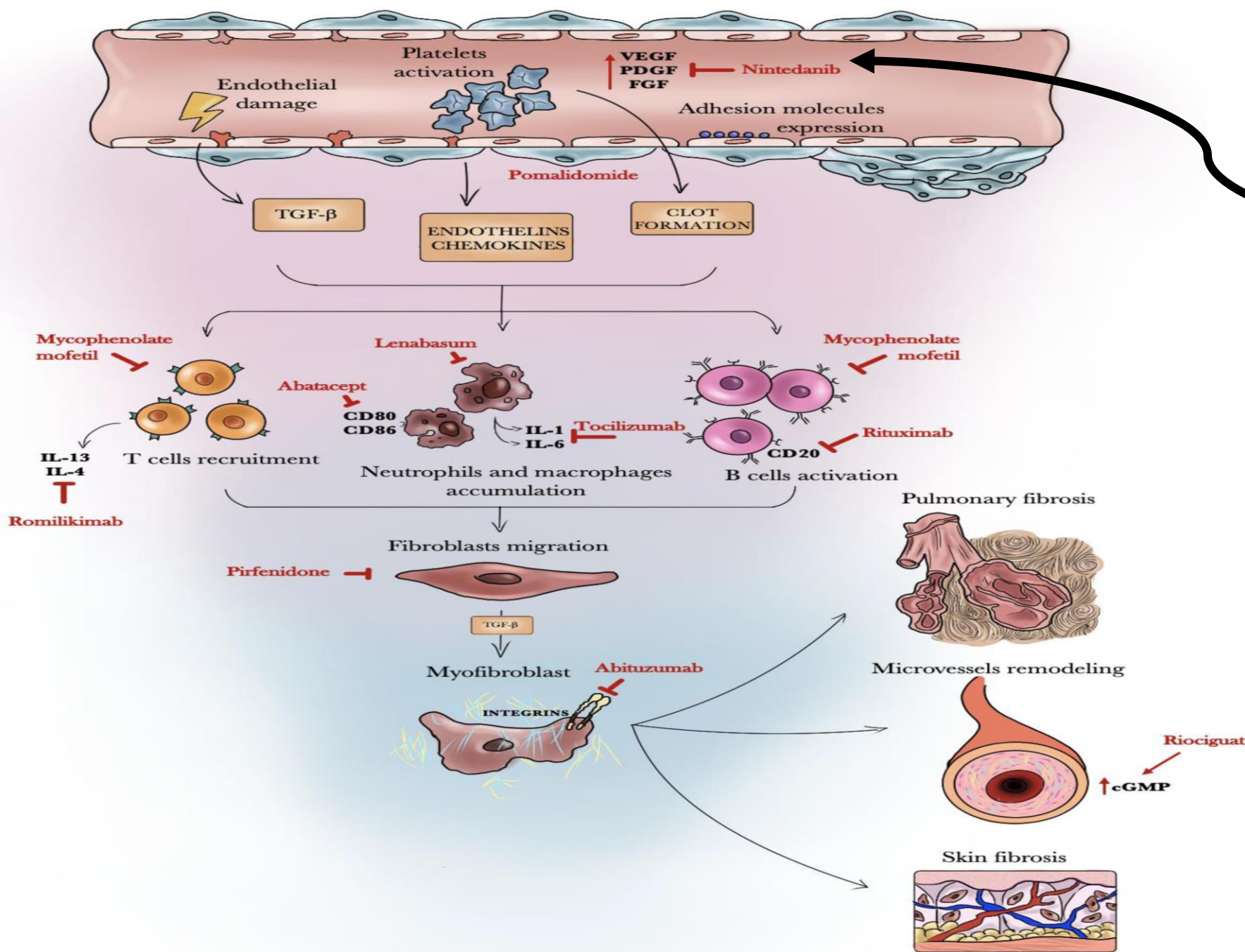
Corticoid

Bậc 2

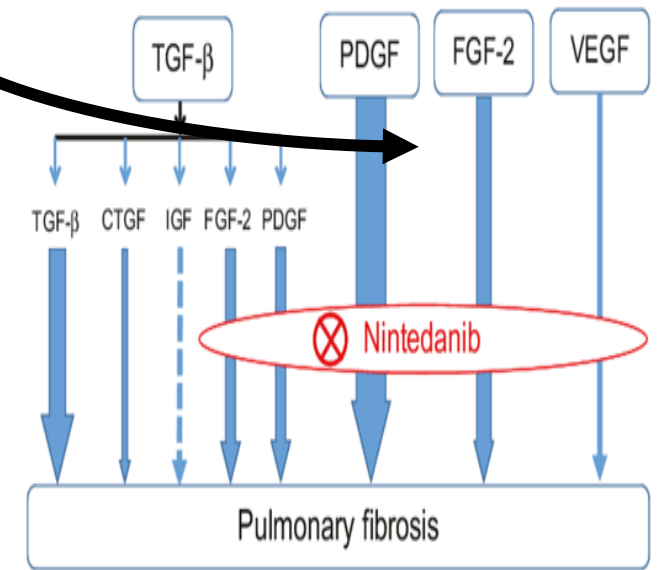
Azathioprine, Cyclophosphamide  
Mycophenolate mofetil, thuốc ức chế calcineurin

Bậc 3

Rituximab, nintedanib



VIÊM PHỔI KẼ TỰ MIỄN  
**Cơ chế nintedanib**



Azuma A, Inomata M, và Nishioka Y. (2015). Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. CE, 89.

# VIÊM PHỔI KẼ TỰ MIỄN

## **Nintedanib**

PDGF (platelet derived growth factor),  
FGF-2 (fibroblast growth factor -2),  
VEGF (vascular endothelial growth factor)

- Đường dùng: uống
- Liều dùng: 100-150mg x 2 lần/ngày, giảm liều nếu gặp tác dụng phụ
- Tác dụng phụ: buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, tăng men gan



**MIỀN DỊCH LÂM SÀNG**  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
**Hội nghị thường niên 2023**

