

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CHẢY MÁU BẰNG EMICIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A KHÔNG CÓ CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ VIII TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW NĂM 2020 -2021

**Nguyễn Thị Mai¹, Trần Thị Mỹ Dung¹, Nguyễn Văn Nghi¹,
Trần Thị Quyên¹, Phạm Thị Hiền¹, Bạch Quốc Khánh¹**

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A là rối loạn đông máu có tính chất di truyền do tổn thương gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X, gây thiếu hụt hoặc bất thường chức năng yếu tố đông máu VIII. Ước tính Việt Nam có trên 10.000 bệnh nhân trong đó hemophilia A chiếm khoảng 85%.

Hemophilia A có nhiều biến chứng, bao gồm: bệnh khớp mạn tính, xuất hiện chất ức chế, lây nhiễm các loại virus do truyền chế phẩm máu. Chảy máu tái phát nhiều lần gây phá huỷ khớp, tổn thương khớp không hồi phục, ảnh hưởng đến chức năng sống, thẩm mỹ và tâm lý người bệnh, làm họ tàn tật, tự ti, mặc cảm với xã hội, hạn chế khả năng giao tiếp, hòa nhập với cộng đồng.

Điều trị dự phòng bằng cách bổ sung yếu tố đông máu thiếu hụt định kỳ là một phương pháp đã được áp dụng nhiều năm tại các nước phát triển, cho thấy hiệu quả rõ rệt so với điều trị khi có chảy máu và đã được Liên đoàn Hemophilia Thế giới khuyến cáo như một phương pháp điều trị thiết yếu đối với

người bệnh. Tuy nhiên, do yếu tố VIII có thời gian bán hủy ngắn nên việc tiêm tĩnh mạch định kỳ 1-3 lần/tuần thực sự là một trở ngại, đặc biệt với các bệnh nhi nhỏ tuổi làm cho việc tuân thủ của người bệnh bị ảnh hưởng. Bên cạnh đó tại Việt Nam, yếu tố VIII vẫn chưa được sử dụng tại nhà vì vậy việc đến bệnh viện để nhận yếu tố đông máu định kỳ không phải dễ thực hiện đối với đa số các trường hợp.

Hiện nay, sự ra đời của Emicizumab – kháng thể đơn dòng đặc hiệu kép với tác dụng liên kết yếu tố IXa và yếu tố Xa nhằm khôi phục chức năng của yếu tố VIIIa bị thiếu hụt ở người mắc bệnh Hemophilia A. Thuốc được dùng định kỳ, theo đường tiêm dưới da từ 1 tuần/lần, hoặc 2 tuần/lần hoặc 4 tuần/lần sau khi đã xong liều nạp giúp làm giảm bớt khó khăn trong việc điều trị người bệnh Hemophilia A có và không có chất ức chế yếu tố VIII [1], [2], [3].

Trên thế giới đã có một số công trình nghiên cứu về điều trị dự phòng Emicizumab trên người bệnh Hemophilia A có và không có chất ức chế. Mới đây, Liên đoàn Hemophilia Thế giới cũng đã chính thức đưa Emicizumab như một lựa chọn điều trị dự phòng chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A vào “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hemophilia bản cập nhật lần thứ ba” [4] . Tuy nhiên tại Việt Nam đây là phương pháp điều trị, mới lần được đầu áp dụng tại Việt

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai

SĐT: 0912.360.882

Email: hemophiliavn@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 19/10/2022

Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng chảy máu bằng Emicizumab trên bệnh nhân Hemophilia A không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 -2021”** với mục tiêu:

1. Bước đầu đánh giá kết quả của Emicizumab trong điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 - 2021.

2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của Emicizumab trong điều trị dự phòng chảy máu trên bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế yếu tố VIII tại Viện Huyết học – Truyền máu TW năm 2020 - 2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học - Truyền máu TW từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

28 bệnh nhân hemophilia A điều trị tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học Truyền máu TW.

➤ Tiêu chuẩn lựa chọn

- Hemophilia A bẩm sinh mức độ nặng
- ≥ 2 tuổi
- Không có chất ức chế yếu tố VIII (Xét nghiệm kháng đông nội sinh có phụ thuộc thời gian/ nhiệt độ: âm tính; Định lượng chất ức chế yếu tố VIII $< 0,6$ BU).

- Tần suất chảy máu: tần suất chảy máu của các bệnh nhân được trích xuất từ số liệu “basement visit” năm 2020 của chương trình đăng kí WBDR - The World Bleeding Disorders Registry:

- Trẻ em ≤ 12 tuổi: Tần suất chảy máu \geq

9 lần/6 tháng.

- Người >12 tuổi: Tần suất chảy máu ≥ 9 lần/6 tháng và có ≥ 2 khớp đích.

- Chức năng hệ tạo máu bình thường: tiểu cầu ≥ 100 G/l, Hb ≥ 80 G/l

- Chức năng gan bình thường:

- Bilirubin toàn phần ≤ 17 mmol/L

- AST và ALT ≤ 40 U/L

- Chức năng thận bình thường: Creatinin ≤ 100 mmol/l.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu, cam kết tuân thủ điều trị.

➤ Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh không đủ các tiêu chuẩn trên.

- Lạm dụng rượu, ma túy trong vòng 48 tuần trước khi tham gia nghiên cứu

- Tiền sử huyết khối, béo phì (BMI ≥ 25)

- Mắc các bệnh tự miễn (Lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp...)

- Sử dụng thuốc điều hòa miễn dịch (interferon, rituximab...)

- Mẫn cảm với các thành phần của Emicizumab

- Chuẩn bị phẫu thuật lớn (trừ các thủ thuật như nhổ răng, dẫn lưu, đặt catheter...)

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh, tiến cứu, có so sánh trước sau.

2.3.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: tất cả người bệnh hemophilia A điều trị tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học - Truyền máu TW từ tháng 2/2021 – 11/2021 đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.3.3. Phác đồ điều trị:

a. Điều trị dự phòng: Emicizumab tiêm dưới da

- Liều nạp: 3mg/kg/tuần trong 4 tuần đầu

- Liều duy trì: 6mg/kg/4 tuần kể từ tuần thứ 5 đến hết tuần thứ 24.

Nếu bệnh nhân đang điều trị dự phòng bằng yếu tố VIII thì tiếp tục liệu trình dự phòng đến khi hoàn thành liều nạp Emicizumab thứ 4 thì dừng yếu tố VIII.

b. Điều trị khi có chảy máu:

Nếu trong thời gian điều trị dự phòng bằng Emicizumab mà bệnh nhân bị chảy máu thì điều trị bằng yếu tố VIII theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2016 [4], theo dõi bằng định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp so màu (hai thì) với huyết thanh bò

c. Điều trị khi có phẫu thuật:

+ Phẫu thuật nhỏ (nhổ răng, đặt catheter, tiêm nội khớp, nội soi...): không cần điều trị dự phòng yếu tố đông máu.

+ Phẫu thuật lớn: dự phòng và điều trị chảy máu theo phác đồ của Bộ Y tế 9/2016, ngừng điều trị Emicizumab.

d. Theo dõi:

* Đánh giá lâm sàng

- Các chỉ số sinh tồn: Mạch, nhiệt độ, HA trước mỗi lần tiêm

- Đánh giá tại chỗ các vị trí tiêm trước đó (u cục, nổi mẩn...)

- Bảng điểm HJHS trước khi tiêm Emicizumab, tuần thứ 13 và 24 sau tiêm

- Sàng lọc bệnh lí răng miệng trước khi tiến hành tiêm Emicizumab

* Xét nghiệm:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi,

- Đông máu:

+ Trước tiêm mũi 1: PT, APTT, TT, fibrinogen, kháng đông nội sinh phụ thuộc và không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ, định lượng yếu tố VIII, định lượng yếu tố ức chế

yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì, Intem, Extem

+ Sau tiêm mũi 1: PT, APTT, TT, fibrinogen, định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì, Intem, Extem.

+ Khi có chảy máu cần kiểm nồng độ yếu tố VIII và ức chế yếu tố VIII: Định lượng yếu tố VIII và ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp 2 thì

- Sinh hoá: ure, Glucose, creatinin, acid uric, GOT, GPT

- Thời điểm lấy máu thường quy: trước khi tiêm emicizumab liều 1 và trước tiêm emicizumab liều tiếp theo với tần suất hàng tuần ở tuần 1-4, mỗi 4 tuần ở tuần 5-24.

2.3.4. Các chỉ số nghiên cứu:

a. Đánh giá kết quả điều trị dự phòng bằng Emicizumab

- Tần suất chảy máu

- Tần suất chảy máu được điều trị

- Tần suất chảy máu khớp

- Số khớp đích

- Điểm chức năng khớp

- Số ngày nghỉ học/ nghỉ làm

- Số ngày nằm viện

- Ảnh hưởng của Emicizumab lên một số

xét nghiệm đông máu

So sánh với số liệu của chính bệnh nhân giai đoạn trước khi điều trị bằng Emicizumab.

b. Đánh giá tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

- Tỷ lệ bệnh nhân có các biến cố huyết khối, tắc vi mạch

- Tỷ lệ phản ứng tại vị trí tiêm

- Tỷ lệ bệnh nhân có shock phản vệ

- Tỷ lệ tác dụng phụ dẫn đến phải ngừng thuốc

2.4. Công cụ và quy trình thu thập thông tin

2.4.1. Công cụ thu thập thông tin

Công cụ thu thập thông tin là bệnh án nghiên cứu được xây dựng sẵn dựa trên việc tham khảo các nghiên cứu trước đó.

Bệnh án nghiên cứu: bao gồm 4 phần

- Các phần về thông tin chung
- Đánh giá hiệu điều trị dự phòng bằng Emicizumab trên người bệnh Hemophilia A có chất ức chế
- Đánh giá các tác dụng phụ của thuốc
- Đánh giá các chỉ số chất lượng cuộc sống của người bệnh và người chăm sóc sau khi điều trị dự phòng Emicizumab.

2.4.2. Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu sau khi lọc và làm sạch được nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata, phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

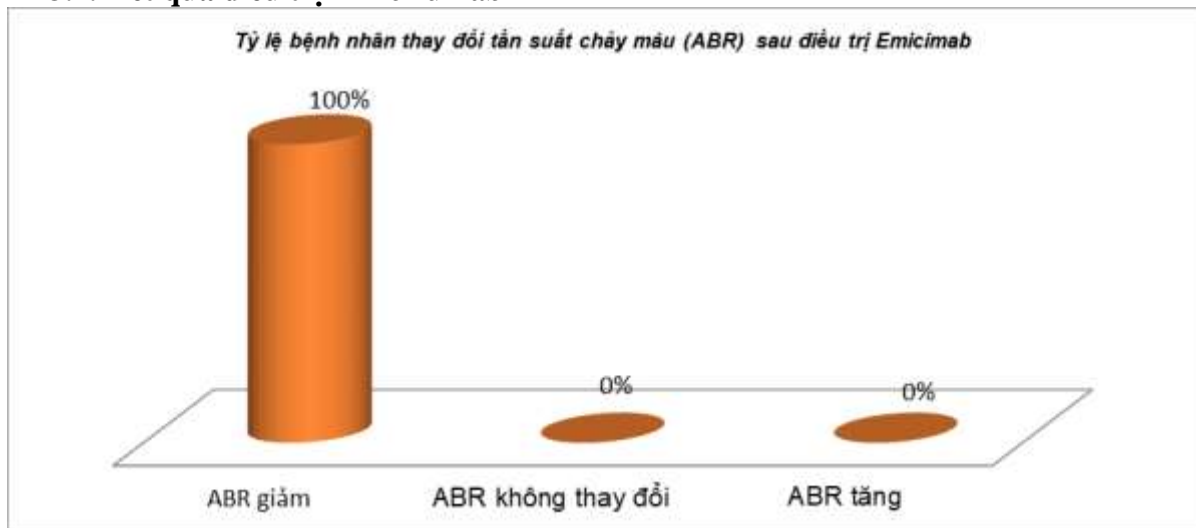
- Nghiên cứu có sự đồng ý của Ban lãnh đạo Viện Huyết học - Truyền máu TW
- Thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật.
- Số liệu đảm bảo tính khoa học, tin cậy và chính xác.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

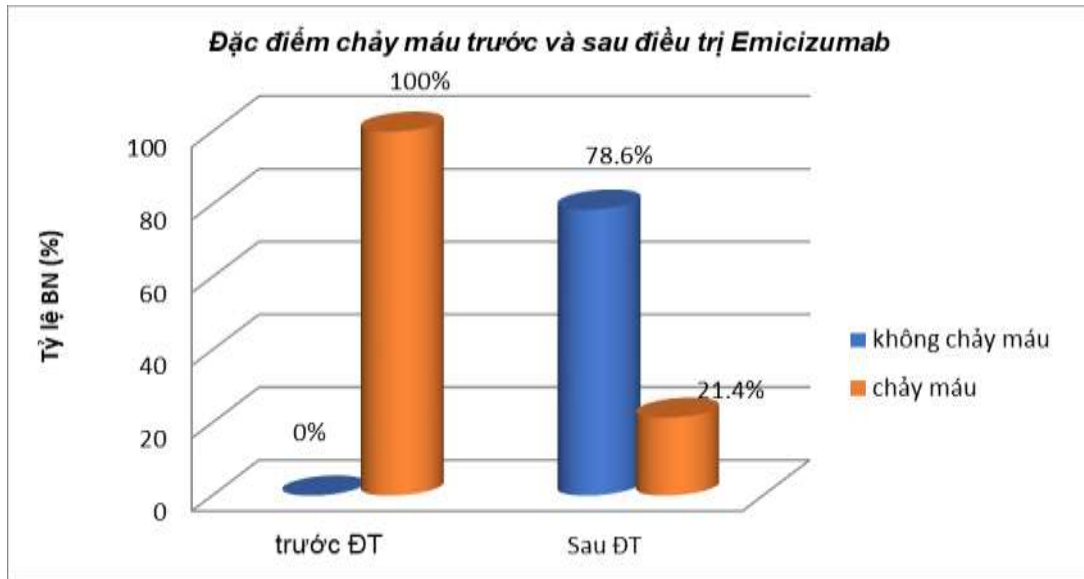
Có 34 bệnh nhân thoả mãn điều kiện tham gia nghiên cứu, tuy nhiên có 06 bệnh nhân không được điều trị đầy đủ theo phác đồ (do ảnh hưởng của dịch COVID – 19), do đó còn lại 28 bệnh nhân được ghi nhận kết quả điều trị trong nghiên cứu. Tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình là $12,6 \pm 9,9$ tuổi, dao động từ 4- 43 tuổi.

3.2. Kết quả điều trị Emicizumab



Biểu đồ 3.1. Thay đổi tần suất chảy máu sau điều trị Emicizumab

Nhận xét: Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy 28/28 bệnh nhân (chiếm 100%) giảm tần suất chảy máu (ABR) sau điều trị Emicizumab.



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm chảy máu trước và sau điều trị bằng Emicizumab

Nhận xét: Trước điều trị, tất cả 28 bệnh nhân đều bị chảy máu với tần suất lên đến 20,8 lần (dao động từ 5 -37 lần). Kết thúc 24 tuần điều trị bằng Emicizumab, 22/28 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 78,6%) hoàn toàn không bị chảy máu ($p < 0,01$).

Bảng 3.1. Đặc điểm tần suất chảy máu trước và sau điều trị bằng Emicizumab

Loại hình chảy máu	n	Trước điều trị (lần/năm)		Sau điều trị (lần/năm)		p
		trung vị	min – max	trung vị	min – max	
ABR (tất cả các loại chảy máu được điều trị)	28	20,8	5 – 37	0,7	0 – 6,5	<0,001
AJBR		13	2 – 36	0	0 – 4,33	<0,001

Ghi chú:

- ABR: Annual Bleeding Rate = tần suất chảy máu/năm

- AJBR: Annual Joint Bleeding Rate = tần suất chảy máu khớp/năm

Nhận xét: Khi bệnh nhân bị chảy máu và các chảy máu đó được điều trị (gọi là các loại chảy máu được điều trị), chúng tôi nhận thấy đối với tất cả các loại hình chảy máu có ABR giảm 96,2% (từ 20,8 lần/ năm xuống còn 0,7 lần/năm) và đối với chảy máu khớp AJBR giảm 100% (từ 13 lần/ năm xuống 0 lần/năm), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.2: Một số đặc điểm trước và sau điều trị bằng Emicizumab

	n	Trước điều trị		Kết thúc điều trị		p
Số lượng khớp đích (X±SD, min – max)	28	1,32 ± 0,81	0-3	0		<0,001
Số ngày nghỉ học/nghỉ làm (X±SD, min – max)	28	25,3 ± 14,6	2-54	10,04 ± 3,74	7-27	<0,001
Số ngày nằm viện (trung vị) (min – max)	28	8	0-48	1	1-17	<0,001

Lượng FVIII sử dụng/ 24 tuần/1 bệnh nhân X ±SD (min – max)	28	12.278,9 ± 10.249,5	1.750- 48.000	535,7 ± 1.710,1	0 – 8.500	<0,001
Tổng lượng FVIII sử dụng/ 24 tuần (IU)	28	319.25		15		<0,001

Nhận xét:

Tần suất chảy máu giảm do đó số ngày nghỉ học, nghỉ làm, thời gian nằm viện và số lượng yếu tố VIII điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể số ngày nghỉ giảm từ 25,3 ngày xuống còn 10,04 ngày; số ngày nằm viện giảm từ 8 ngày xuống 1 ngày; số lượng đơn vị yếu tố VIII sử dụng giảm từ

12.278,9 đơn vị yếu tố VIII/1 bệnh nhân xuống còn 535,7 đơn vị/bệnh nhân (giảm 95,3%).

Số lượng khớp đích giảm, trung bình mỗi người bệnh có 1,32 khớp đích ở giai đoạn trước điều trị dự phòng giảm xuống còn 0 khớp đích ở thời điểm kết thúc 24 tuần dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.3: Thay đổi của điểm khớp trước và sau điều trị Emicizumab

	Tuần 1	Tuần 13	Tuần 24	p
HJHS của tất cả các bệnh nhân (trung vị, min – max) (n = 28)	4,5 (0-54)	0 (0-44)	0 (0 – 40)	$P_{1-13} < 0,001$ $P_{1-24} < 0,001$
HJHS của bệnh nhân có tổn thương khớp trước đó (điểm HJHS > 0 ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu) (trung vị, min – max) (n = 11)		11,23 (1 – 44)	9,46 (0-40)	$P_{13-24} < 0,005$

Chú thích: HJHS = Hemophilia Joint Health Score – Điểm chức năng khớp

Nhận xét: Điểm chức năng khớp HJHS có sự cải thiện đáng kể khi so sánh ở thời điểm bắt đầu điều trị và tuần thứ 13, tuần 24 sau điều trị ($p < 0,001$). Đối với 11 người có tổn thương khớp từ trước (HJHS > 0 ở thời điểm bắt đầu) có sự cải thiện về điểm số khớp ở tuần thứ 24 so với tuần thứ 13 ($p < 0,005$).

Bảng 3.4: Sự thay đổi của chỉ số rAPTT và định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì

	rAPTT (X ± SD) (min – max)	FVIII đo bằng phương pháp 1 thì (%) (X ± SD, min – max)	P (so sánh rAPTT các thời điểm)	P (so sánh nồng độ yếu tố VIII các thời điểm)
Tuần 1	3,57 ± 1,14 (1,78 - 5) (n = 28)	2,9 ± 2,2 (0,5 – 7,2) (n = 28)	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{1-2} < 0,001$
Tuần 2	0,87 ± 0,1 (0,73 – 1,25) (n = 28)	195,2 ± 36,8 (134,2 – 262,2) (n = 28)	$P_{2-3} < 0,01$	$P_{2-3} < 0,001$
Tuần 3	0,78 ± 0,06	363,9 ± 57,1	$P_{3-4} < 0,01$	$P_{3-4} < 0,001$

	(0,68 – 0,89) (n =28)	(260,3 – 474,4) (n =28)		
Tuần 4	0,73 ± 0,06 (0,64 – 0,86) (n =28)	422,4 ± 87,2 (240,8 – 606) (n =19)	P4-5>0,05	P4-5>0,05
Tuần 5	0,72 ± 0,08 (0,63 - 1) (n =28)	478,4 ± 109 (347,4 – 680) (n =9)		
Tuần 9	0,74 ± 0,07 (0,62 – 0,98) (n =28)	398,6 ± 83,4 (259,3 – 485,6) (n =20)		
Tuần 13	0,78 ± 0,08 (0,63 – 0,97) (n =28)	303,3 ± 103,5 (103,6 -480,4) (n =25)		
Tuần 17	0,77 ± 0,08 (0,64 – 0,94) (n =26)	333,4 ± 92,7 (170,3 – 497,7) (n =25)		
Tuần 21	0,76 ± 0,07 (0,62 -0,90) (n =27)	344 ± 80,8 (203,6 – 474,8) (n =26)		
Tuần 24	0,76 ± 0,08 (0,64 – 0,95) (n =23)	318,4 ± 96,2 (142,8 – 453,2) (n =22)		
Tuần từ 5- 24	0,75 ± 0,08 (0,62 – 1)	347 ± 102,6 (103,6 – 680)		

Nhận xét:

Sau lần tiêm Emicizumab đầu tiên, bắt đầu từ tuần thứ 2 các kết quả xét nghiệm APTT và nồng độ yếu tố VIII đã có sự thay đổi rõ rệt. Trước điều trị Emicizumab, rAPTT có kết quả là $3,57 \pm 1,14$ (dao động từ 1,78 - 5) đã rút ngắn xuống còn $0,87 \pm 0,1$ (dao động từ 0,73 – 1,25) (bình thường rAPTT: 0,85 – 1,25). Ở các tuần tiếp theo, giá trị trung bình rAPTT vẫn có xu hướng giảm thậm chí còn thấp hơn giá trị bình thường. Định lượng hoạt tính yếu tố VIII theo phương pháp 1 thì ở tuần đầu tiên là $2,9 \pm 2,2\%$ (dao động từ 0,5 – 7,2) do có một số

bệnh nhân đang được điều trị dự phòng bằng yếu tố VIII). Tuy nhiên, bắt đầu từ tuần thứ 2, nồng độ hoạt tính yếu tố VIII tăng rất cao so với giá trị bình thường và tiếp tục có xu hướng tăng sau các mũi tiêm nạp (2,3,4), đạt đỉnh ở tuần thứ 5 sau đó giảm nhẹ.

Từ tuần thứ 5 trở đi rAPTT và yếu tố VIII vẫn ở mức ngắn hơn và cao hơn so với giá trị bình thường. Không có bệnh nhân nào bị kéo dài APTT và giảm nồng độ yếu tố VIII trong quá trình điều trị.

3.2. Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab

Bảng 3.5: Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng emicizumab

	Đau tại vị trí tiêm	Sốt	Đi ngoài	Đau bụng	Đau đầu	Đỏ nơi tiêm	Buồn ngủ	Khó chịu	Huyết khối/vi huyết khối	Sốc phản vệ
Số lượng	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Tỉ lệ (%)	14,2	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	0	0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là đau tại vị trí tiêm gặp ở 4 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 14,2%), chủ yếu đau mức độ nhẹ và hết ngay sau khi rút kim hoặc kéo dài 1-2 phút sau tiêm. Các tác dụng không mong muốn khác là sốt sau tiêm 4 ngày (38 – 38,5 độ C) và kéo dài 3 ngày thì hết; đi ngoài phân lỏng (xuất hiện sau 24 giờ sau tiêm và hết trong vòng 24 giờ); đau bụng quặn thành cơn xuất hiện sau tiêm 7 giờ và hết sau 36 giờ; đau đầu xuất hiện sau tiêm 1 giờ và hết sau 1,5 giờ; đỏ nơi tiêm hết sau 3-5 giờ; buồn ngủ và khó chịu kéo dài 2-3 ngày; các tác dụng không mong muốn này gặp ở những bệnh nhân khác nhau. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện huyết khối hoặc vi huyết khối. Không ai bị sốc phản vệ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong số các bệnh nhân được quản lý tại trung tâm Hemophilia viện Huyết học – Truyền máu TW, có 34 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện và đã tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, có 06 bệnh nhân không được điều trị đầy đủ theo phác đồ, do đó còn 28 bệnh nhân. Tất cả đều là nam giới, tuổi trung bình là $12,6 \pm 9,9$ tuổi, dao động từ 4 - 43 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng

tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả G. Giuffrida và cộng sự có tuổi trung bình của bệnh nhân là $18,7 \pm 8,6$ [5].

4.2. Kết quả điều trị Emicizumab

Qua nghiên cứu, với liều nạp là 3mg/ kg/ tuần trong 4 tuần, liều duy trì là 6 mg/kg/ mỗi 4 tuần (Q4W: once every 4 weeks) bắt đầu từ tuần thứ 5 đến hết 24 tuần chúng tôi nhận thấy có sự thay đổi rõ rệt về tình trạng chảy máu của bệnh nhân. Theo biểu đồ 3.1, có 28/28 bệnh nhân (chiếm 100%) giảm tần suất chảy máu (ABR) sau điều trị Emicimab. Theo biểu đồ 3.2, trước điều trị, không có bệnh nhân nào trong 28 bệnh nhân không có chảy máu. Kết thúc 24 tuần điều trị bằng Emicizumab, 22/28 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 78,6%) hoàn toàn không bị chảy máu ($p < 0,0001$). Tác giả M. Shima và cộng sự cũng ghi nhận ở nhóm Q4W có 5/7 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 71,4%) không có chảy máu nào cần điều trị [7]. Tác giả J. Mahlangu cũng nhận thấy 56% bệnh nhân trong nhóm Q2W và 60% bệnh nhân trong nhóm Q4W không có chảy máu nào cần điều trị trong khi các bệnh nhân không dự phòng bằng Emicizumab đều có chảy máu cần điều trị [8].

Đối với các bệnh nhân vẫn còn gặp tình trạng chảy máu, có sự thay đổi rõ rệt về số lần chảy máu và tần suất chảy máu. Tỷ lệ

bệnh nhân có số lần chảy máu lớn hơn 5 lần giảm từ 96,4% (27/28 bệnh nhân) xuống còn 3,6% (1/28 bệnh nhân) ($p < 0,01$). Tính chung cho tất cả các loại chảy máu, ABR ở nhóm được điều trị giảm 96,2% (từ 20,8 lần/năm xuống còn 0,7 lần/năm) và đối với chảy máu khớp AJBR giảm 100% (từ 13 lần/năm xuống 0 lần/năm), sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả Patrick T. E. cũng nghiên cứu trên 18 bệnh nhân không có chất ức chế có ABR là $0,9 \pm 0,4$ [6]. Trong nghiên cứu HOHOEMI tiến hành ở bệnh nhân hemophilia không có chất ức chế < 12 tuổi, tác giả M. Shima và cộng sự ghi nhận ở nhóm Q4W, ABR các chảy máu cần điều trị là 0,7 (0,2 – 2,6 lần/năm), các chảy máu này đều do chấn thương và không có chảy máu khớp tự phát. ABR cần điều trị này thấp hơn so với nhóm 3 mg/kg/ mỗi 2 tuần (Q2W: every 2 weeks) có ABR là 1,3 (0,6 -2,9)[7]. Trong nghiên cứu HAVEN 3 là nghiên cứu ở bệnh nhân Hemophilia không có chất ức chế >12 tuổi, với liều Efficizumab duy trì 3 mg/kg/ mỗi 2 tuần, tác giả J. Mahlangu và cộng sự ghi nhận ABR cần điều trị là 1,3 (0,8 – 2,3 lần/năm), giảm 97% so với nhóm không điều trị Efficizumab có ABR là 38,2 lần/năm ($p < 0,001$). Tất cả các chảy máu khác đều có ABR thấp hơn so với nhóm không dự phòng Efficizuamb. So sánh trong nhóm 48 bệnh nhân trước đó đã được dự phòng bằng yếu tố VIII (có ABR là 4,8 lần/năm), các bệnh nhân có dự phòng Efficizumab có ABR là 1,5 (1,0–2,3 lần/năm), giảm 68% [8].

Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều ghi nhận đối với tất cả các loại hình chảy máu, cả ở người lớn và trẻ em, thậm chí các bệnh nhân đã được điều trị dự phòng trước đó bằng yếu tố VIII thì khi điều trị bằng Efficizumab cũng cho hiệu quả rất vượt trội, làm giảm mạnh tần suất chảy máu, tần suất chảy máu không cần điều trị,...; tỷ lệ bệnh nhân không có bất kỳ chảy máu nào trong suốt quá trình dự phòng đều > 50% [1,2,9].

Ngoài việc làm giảm rất rõ rệt ABR so với nhóm không dự phòng Efficizumab, liều duy trì Efficizumab 6 mg/kg/ mỗi 4 tuần (Q4W) dường như đã đem lại hiệu quả cao hơn so với liều duy trì là 3 mg/kg/ mỗi 2 tuần (Q2W), điều này giúp làm giảm số lần điều trị Efficizumab trong 1 tháng cho bệnh nhân, từ đó tạo thuận lợi cho bệnh nhân và người nhà mà vẫn đem lại hiệu quả dự phòng chảy máu rất tốt [7].

Số lượng khớp đích cũng giảm, trung bình mỗi người bệnh có 1,32 khớp đích ở giai đoạn trước điều trị dự phòng giảm xuống còn 0 khớp đích ở thời điểm kết thúc 24 tuần dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.1). Tác giả M. Shima cũng ghi nhận chỉ có 1 bệnh nhân có khớp đích và khớp này không chảy máu trong suốt quá trình điều trị Efficizumab [7].

Tần suất chảy máu giảm do đó số ngày nghỉ học, nghỉ làm, thời gian nằm viện và số lượng yếu tố VIII điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể số ngày nghỉ giảm từ 25,3 ngày xuống còn 10,04 ngày (bảng 3.2). Trong nghiên cứu HAVEN 4, các tác giả cũng ghi nhận tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, có 28/41 (chiếm tỷ lệ 68,3%) bệnh nhân

có đi làm. Trong thời gian dự phòng Emicizumab, 65,9% bệnh nhân vẫn làm việc từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 25, trong đó 92,6% bệnh nhân không phải nghỉ làm, trong khi tỷ lệ này trước nghiên cứu là 78,6% [10]. Số bệnh nhân được đi học trước nghiên cứu và ở tuần thứ 25 tương tự nhau (10/41 bệnh nhân). Tỷ lệ trung bình của số ngày nghỉ học trước nghiên cứu là 0,12 (0,01 – 0,24), đến tuần thứ 25 giảm chỉ còn 0,03 (0,0 – 0,1) [10].

Trong nghiên cứu HOHOEMI, tác giả M. Shima và cộng sự cũng nhận thấy tăng tỷ lệ bệnh nhân đăng ký với các hoạt động thể lực mức độ trung bình cũng như thời gian trung bình cho các hoạt động thể lực có nguy cơ trung bình/cao cũng tăng sau tuần đầu tiên [7]. Như vậy, điều trị Emicizumab đã đem lại không chỉ hiệu quả về hạn chế chảy máu cho các bệnh nhân mà còn giúp bệnh nhân có sức khỏe tốt hơn, có thể tham gia làm việc, học tập, tập luyện thể dục thể thao gần như những người bình thường khác [2, 7, 10].

Cũng theo bảng 3.2, tần suất chảy máu giảm do đó thời gian nằm viện và số lượng yếu tố VIII điều trị chảy máu của người bệnh cũng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Cụ thể, số ngày nằm viện giảm từ 8 ngày xuống 1 ngày; số lượng đơn vị yếu tố VIII sử dụng giảm từ 12.278,9 xuống còn 535,7 đơn vị/bệnh nhân (giảm 95,3%).

Điểm HJHS giúp đánh giá chức năng khớp, điểm càng thấp thể hiện chức năng khớp càng tốt (tốt nhất bằng 0). Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm số chức năng khớp HJHS có sự cải thiện đáng kể khi so sánh thời điểm bắt đầu điều trị, tuần thứ 13 và 24 sau điều trị ($p < 0,001$) (trung vị lần lượt

là 4,5; 0 và 0). Đối với 11 người có tổn thương khớp từ trước (điểm HJHS > 0 ở thời điểm bắt đầu) thì vẫn có sự cải thiện về điểm số khớp ở tuần thứ 24 so với tuần thứ 13 (từ 11,23 xuống 9,46 – ($p < 0,005$)) (bảng 3.3). Kiialainen A trong nghiên cứu HAVEN3 trên những bệnh nhân hemophilia không có chất ức chế cũng nhận thấy sự cải thiện của HJHS: giảm 2,13 (-3,96 - 0,29) ở tuần 49 và duy trì cho đến tuần thứ 97 so với lúc trước điều trị [11]. Mặc dù vậy chúng tôi cho rằng nếu bệnh nhân được điều trị sớm khi chưa có, hoặc có ít tổn thương khớp thì hiệu quả trên chức năng khớp của Emicizumab cũng sẽ được cải thiện hơn.

Ở tuần thứ 1, các kết quả xét nghiệm rAPTT và định lượng yếu tố VIII (theo phương pháp 1 thì) mang đặc trưng của những bệnh nhân hemophilia là APTT kéo dài và yếu tố VIII giảm với rAPTT = $3,57 \pm 1,14$ (dao động từ 1,78 – 5), nồng độ yếu tố VIII trung bình là $2,9 \pm 2,2\%$ (0,5 – 7,2%). Bắt đầu từ tuần thứ 2, xét nghiệm APTT đã rút ngắn rất nhanh (rAPTT giảm mạnh) và ở các tuần tiếp theo, rAPTT vẫn có xu hướng giảm thậm chí còn thấp hơn giá trị bình thường. Nồng độ hoạt tính yếu tố VIII có xu hướng tăng sau các mũi tiêm nạp (1,2,3,4), đạt đỉnh ở tuần thứ 5 (bảng 3.4). Các nghiên cứu đã cho thấy Emicizumab làm APTT rút ngắn rất nhiều mặc dù thực tế nồng độ yếu tố VIII rất thấp [2,4]. Để định lượng nồng độ yếu tố VIII và nồng độ ức chế yếu tố VIII thực tế của bệnh nhân phải làm bằng phương pháp 2 thì với huyết thanh bò. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào bị chảy máu và cần định lượng yếu tố VIII theo phương pháp “2 thì” để điều chỉnh liều

lượng yếu tố VIII trong quá trình điều trị, do đó không có bệnh nhân nào được định lượng yếu tố VIII theo phương pháp “2 thì”. Tuy nhiên, có thể sử dụng APTT và định lượng yếu tố VIII theo phương pháp “1 thì” để theo dõi bệnh nhân có kháng thể kháng Emicizumab hay không cũng như theo dõi sự tuân thủ của bệnh nhân trong trường hợp không định lượng được nồng độ Emicizumab. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị kéo dài APTT và giảm nồng độ yếu tố VIII trong quá trình điều trị. Điều này chứng tỏ không có bệnh nhân nào xuất hiện kháng thể chống Emicizumab. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trên thế giới [2,4,7]. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy cần hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân về sự thay đổi của chỉ số xét nghiệm cũng như cấp thẻ cảnh báo cho bệnh nhân giúp tránh nhầm lẫn khi phân tích kết quả xét nghiệm nếu bệnh nhân phải đến khám, điều trị tại cơ sở y tế khác.

4.3. Tác dụng không mong muốn khi điều trị dự phòng bằng emicizumab

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là đau tại vị trí tiêm gặp ở 4 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 14,2%), chủ yếu đau mức độ nhẹ và hết ngay sau khi rút kim hoặc kéo dài 1-2 phút sau tiêm. Các tác dụng không mong muốn khác là sốt sau tiêm 4 ngày (38 – 38,5 độ C) và kéo dài 3 ngày thì hết; đi ngoài phân lỏng (xuất hiện sau 24 giờ sau tiêm và hết trong vòng 24 giờ); đau bụng quặn thành cơn xuất hiện sau tiêm 7 giờ và hết sau 36 giờ; đau đầu xuất hiện sau tiêm 1 giờ và hết sau 1,5 giờ; đỏ nơi tiêm hết sau 3-5 giờ; buồn ngủ và khó chịu kéo dài 2-3 ngày; các tác

dụng không mong muốn này gặp ở những bệnh nhân khác nhau. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện huyết khối hoặc vi huyết khối. Không có bệnh nhân nào bị sốc phản vệ (bảng 3.5). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. J. Oldenburg và cộng sự ghi nhận 543 các tác dụng ngoại ý ở 127 bệnh nhân, hầu hết các phản ứng đó là phản ứng tại vị trí tiêm (gặp ở 15% bệnh nhân). Tất cả các phản ứng đều ở mức độ nhẹ và được điều trị khỏi, ngoại trừ một trường hợp mức độ trung bình được cho là liên quan đến Emicizumab; không có bệnh nhân nào tử vong, bệnh lý huyết khối vi mạch, huyết khối hoặc không có bệnh nhân nào xuất hiện ức chế yếu tố VIII [8]. Tác giả M.Shima và cộng sự cũng nhận thấy ở nhóm các bệnh nhân duy trì liều 6mg/kg/ mỗi 4 tuần có 71 các tác dụng không mong muốn, thường là bầm tím nơi tiêm, viêm mũi họng, đỏ/ nóng rát nơi tiêm,... Không có tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc biến cố huyết khối, bệnh lý huyết khối vi mạch... [7].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hiệu quả của Emicizumab trên 28 bệnh nhân hemophilia A mức độ nặng không có chất ức chế yếu tố VIII chúng tôi rút ra kết luận:

1. Emicizumab tiêm dưới da liệu trình mỗi 4 tuần có hiệu quả tốt trong dự phòng chảy máu ở bệnh nhân hemophilia A không có chất ức chế, giảm ngoạn mục tần suất chảy máu so với chính bệnh nhân khi không được điều trị dự phòng (giảm 96.2% tần suất tất cả các chảy máu và 100% tần suất chảy máu khớp), làm cải thiện chức năng khớp.

2. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra khi điều trị bằng Emicizumab. Có 22 bệnh nhân chiếm 78,6% không bị chảy máu trong thời gian điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **E. Carlos Rodriguez-Merchan, Leonard A. Valentino**, 2019. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*, 2019: 11-20.
2. **Massimo Franchini, Giuseppe Marrano et al.**, 2019. Emicizumab for the treatment of hemophilia A: a narrative review. *Blood Transfusion*, 2019 (17): 223 – 228.
3. **Srivastava, A, Santagostino, et al.**, 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 26(6): 1- 158.
4. **Bộ Y tế**, 2016, Quyết định số 4984/QĐ-BYT ngày 16/9/2016 về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hemophilia sửa đổi, bổ sung”.
5. **Gaetano Giufida, Daniela Nicolosi et al**, 2021. Use of Emicizumab in patients with hemophilia A with and without inhibitors: A single center experience. *Blood* 138 (1): 42 - 48.
6. **Patrick T. Ebbert, F. Xavier et al.**, 2019. Emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*, 00: 1-6.
7. **Midori Shima, Keiji Nogami et al.**, 2019. A multicenter, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*, 25: 979 – 987.
8. **J. Mahlangu, J. Oldenburg et al.**, 2018. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 379(9):811-822.
9. **Warren B.B., Chan Adrian et al.**, 2021. Emicizumab initiation and bleeding outcome in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single – center report. *Res Pract Thromb Haemost*, 5: e12571.
10. **Pipe, Steven W et al.**, 2019. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 6 (6): 295 – 305.
11. **Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL, Castaman G, Chang T, Paz-Priel I, Adamkewicz JI, Levy GG**. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 study. *Haemophilia*. 2022 Jul 29. doi: 10.1111/hae.14642. Epub ahead of print. PMID: 35905294.
12. **Phụ lục: Hemophilia Joint Health Score – Summary Score Sheet**