



Investing in our future
The Global Fund
To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria



TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA

XÁC ĐỊNH TẦN SUẤT VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ XUẤT HIỆN BIẾN CỐ BẤT LỢI TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ LẠO KHÁNG ĐA THUỐC TRONG CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LẠO QUỐC GIA

Người báo cáo: **Vũ Đình Hòa**

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gánh nặng lao kháng thuốc

580 000 ca

Lao kháng thuốc mắc mới
MDR-TB (480 000)/RR-TB (100 000)

250 000 ca

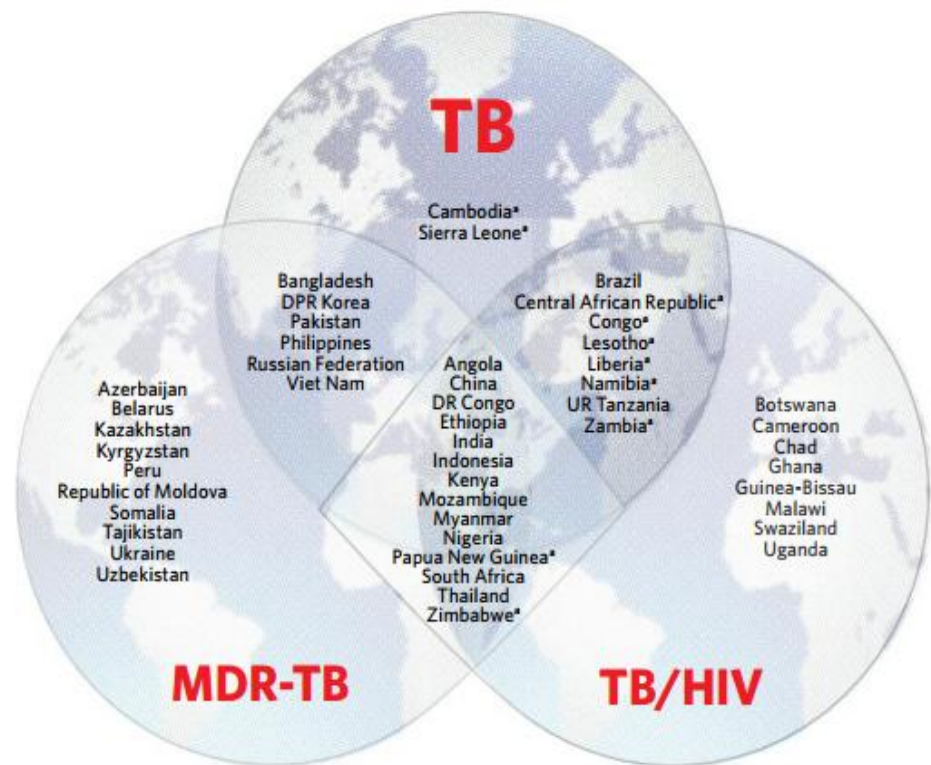
Tử vong do MDR-TB/RR-TB

125 000 ca

Lao kháng thuốc được điều trị

52%

Tỷ lệ điều trị thành công



Việt Nam

- Đứng thứ 15/30 QG có gánh nặng về TB & MDR-TB
- Tỷ lệ MDR-TB/RR-TB mới: 4,1/100.000 người
- Tỷ lệ số ca MDR-TB phát hiện trong các ca nhiễm lao mới tăng 5%/năm
- Tỷ lệ điều trị thành công MDR-TB: 69%

Lao đa kháng tại Việt Nam

Hiệu quả
Tỷ lệ thành công:
69% (2013)*



Phác đồ IVa/ IVb

Phối hợp thuốc kéo dài
(19 - 24 tháng)

Thuốc có độc tính cao

Đồng nhiễm HIV

Bệnh mắc kèm

An toàn

Báo cáo ADR về thuốc điều trị
MDR-TB (2013-2015)

< 3 BC ADR/100 BN
điều trị MDR-TB

*Global tuberculosis report 2016 (WHO)

**Nguyễn Hồng Dương. Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ 2015.

ĐẶT VẤN ĐỀ (tiếp)

Tổng kết về biến cố bất lợi (AE) trong điều trị MDR-TB

Tính an toàn trong điều trị MDR-TB tại Việt Nam?

CTCLQG đã thu dung và điều trị hàng nghìn bệnh nhân MDR-TB

Nhiều đơn vị điều trị lao trên cả nước đã tham gia điều trị MDR-TB

Số liệu về tính an toàn của phác đồ MDR-TB từ báo cáo tự nguyện rất hạn chế

Sử dụng kết quả từ các nghiên cứu trên thế giới?

Người Việt Nam có thể có đáp ứng khác với độc tính của thuốc

Phác đồ điều trị MDR-TB ở VN là phác đồ chuẩn hóa nhưng mang tính chất đặc thù riêng

Các yếu tố VH-XH khác nhau

Cần một nghiên cứu có cỡ mẫu đủ lớn với hệ thống giám sát chủ động nhằm xác định chính xác tỷ lệ xuất hiện các AE trên bệnh nhân MDR-TB tại Việt Nam và đặc điểm của các AE này

Mục tiêu nghiên cứu

1

Mô tả đặc điểm bệnh nhân và xác định tần suất xuất hiện biến cố bất lợi trên bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị lao đa kháng

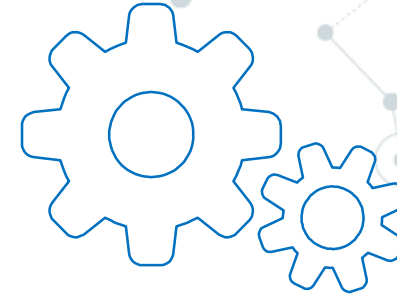
2

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện các biến cố bất lợi trên bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị lao đa kháng

Địa điểm nghiên cứu

9 cơ sở trọng điểm

- ◎ Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch
- ◎ Bệnh viện 74 TW (Vĩnh Phúc)
- ◎ Bệnh viện Phổi Hà Nội
- ◎ Bệnh viện LBP Nam Định
- ◎ Bệnh viện LBP Thanh Hóa
- ◎ Bệnh viện PNT Quảng Nam
- ◎ Bệnh viện LBP Bình Định
- ◎ Bệnh viện LBP Bình Thuận
- ◎ Bệnh viện LBP Cần Thơ

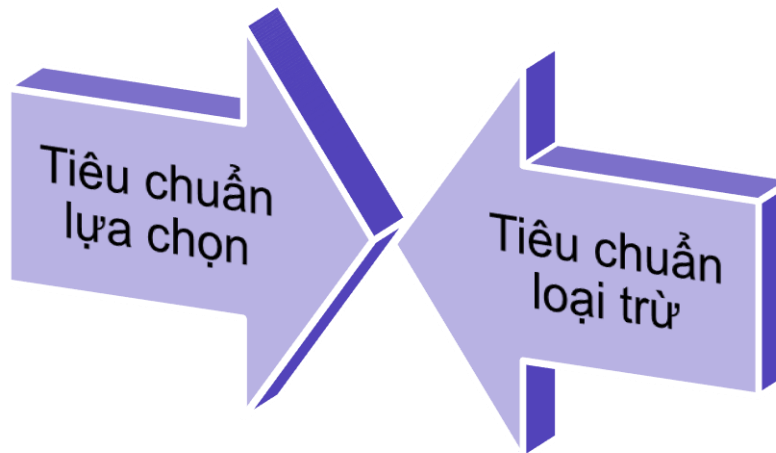


Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân mới bắt đầu điều trị bằng phác đồ lao đa kháng thuốc tại 9 cơ sở trọng điểm



- Bệnh nhân trên 16 tuổi
- Mới bắt đầu điều trị bằng phác đồ MDR-TB



Bệnh nhân tham gia vào NC STREAM (không sử dụng phác đồ của CTCL)

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu theo dõi biến cố thuần tập (cohort event monitoring - CEM)

- CEM là một hình thức theo dõi chủ động, tiến cứu các AE trong quá trình sử dụng thuốc
- Được khuyến cáo để theo dõi về an toàn thuốc (WHO), trong đó thuốc lao
- Mục đích: Ghi nhận, báo cáo tích cực và triệt để các AE xảy ra trong quá trình điều trị



CEM phù hợp để triển khai theo dõi biến cố bất lợi trong điều trị MDR-TB (nhóm bệnh nhân có cùng đặc điểm bệnh lý và được điều trị theo phác đồ chuẩn, BN được tái khám thường xuyên, với mục tiêu chính là ghi nhận và mô tả AE chưa được ghi nhận đầy đủ trước đó tại Việt Nam)

Quy trình triển khai tại các cơ sở trọng điểm

1
**Thu dung
bệnh
nhân**

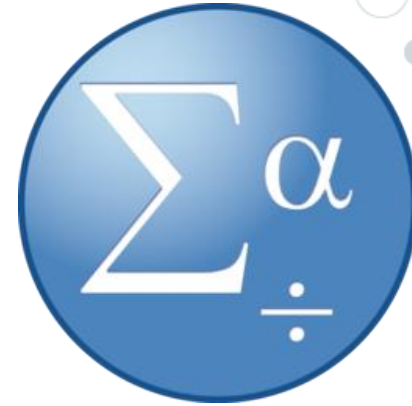
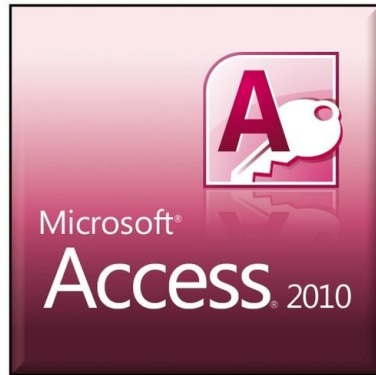
Thời gian thu dung BN:
9 tháng
(từ 4/2014 - 12/2014)

2
**Theo dõi
và ghi
nhận AE**

3
**Hoàn thiện
hồ sơ và
gửi mẫu BC**



Xử lý số liệu



Phiếu thu dữ liệu sau khi kiểm tra rà soát được nhập vào Access 2010

Phần mềm SPSS 22.0

Xử lý thống kê mô tả: TB \pm SD, tỷ lệ %

Sử dụng pp của Kaplan - Meier để ước tính xác suất xuất hiện AE theo thời gian

Hồi quy đa biến Cox (Backward stepwise; conditional) để phân tích các biến số có thể ảnh hưởng tới tỷ số rủi ro (HR) liên quan đến khả năng xuất hiện AE.

Đặc điểm BN điều trị MDR-TB trong NC

Đặc điểm bệnh nhân	Số BN	Tỷ lệ % (n = 659)
Số lượng bệnh nhân tại các cơ sở điều trị		
Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch TP.HCM	330	50,1%
Bệnh viện Phổi HN	93	14,1%
Bệnh viện 74 Trung Ương	58	8,8%
Bệnh viện Phổi Thanh Hóa	39	5,9%
Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Bình Định	34	5,2%
Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch Quảng Nam	29	4,4%
Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Nam Định	27	4,1%
Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Cần Thơ	27	4,1%
Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Bình Thuận	22	3,3%

Nam giới chiếm
78,5%

Tuổi TB:
42,4 ± 13,8 (năm)

Cân nặng TB:
48,3 ± 9,3 (kg)

Thời gian theo
dõi BN:
19,2 [17,5-20,2]
(tháng)

Đặc điểm BN điều trị MDR-TB trong NC

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 659)	Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 659)
Phân loại bệnh nhân			Bệnh mắc kèm		
Mới	50	7,6%	Đái tháo đường	104	15,8%
Tái phát	278	42,2%	Bệnh gan	33	5,0%
Thất bại phác đồ I	130	19,7%	Bệnh đường tiêu hóa	12	1,8%
Thất bại phác đồ II	129	19,6%	Bệnh thính giác	11	1,7%
Điều trị sau bỏ trị	22	3,3%	Bệnh cơ xương khớp	7	1,1%
Chuyển đến	2	0,3%	Suy thận	5	0,8%
Khác	48	7,3%	Bệnh hệ thống/tự miễn	3	0,5%
Vị trí tổn thương			Rối loạn tâm thần	3	0,5%
Phổi	619	93,9%	Bệnh máu	3	0,5%
Ngoài phổi	7	1,1%	Bệnh thị giác	1	0,2%
Cả hai	33	5,0%			
Tình trạng bệnh nhân			Tình trạng nhiễm HIV		
Suy kiệt	88	13,4%	Nhiễm HIV đang điều trị thuốc ARV	44	6,7%
Nghiện ma túy	22	3,3%	Nhiễm HIV chưa điều trị	13	2,0%
Nghiện rượu	16	2,4%	HIV âm tính	534	81,0%
Cho con bú	6	0,9%	Không rõ	66	10,0%

Phác đồ điều trị MDR-TB ban đầu của BN

Phác đồ ban đầu	Số BN	Số BN gặp AE	Tỷ lệ gặp AE (%)
Phác đồ IVa Z E <i>Km</i> Lfx Pto Cs (PAS)	631	506	80,2%
Phác đồ IVb Z E <i>Cm</i> Lfx Pto Cs (PAS)	22	18	81,8%
Phác đồ cá nhân hóa	6	4	66,7%
Tổng	659	528	80,1%

Phác đồ cá nhân hóa:

2 BN: Z E *Am* Mfx Pto Cs PAS

1 BN: Z E *Km* Lfx Pto

1 BN: E *Km* Lfx Cs

1 BN: Z Lfx Pto Cs

1 BN: không có thông tin (ngay sau đó chuyển trị)

Tình trạng điều trị của bệnh nhân khi kết thúc nghiên cứu

Tình trạng điều trị	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 659)
Hoàn thành điều trị	512	77,7%
Tử vong	49	7,4%
Chuyển đi	17	2,6%
Bỏ trị	61	9,3%
Thất bại điều trị	20	3,0%

KẾT QUẢ

Các AE được ghi nhận trong nghiên cứu

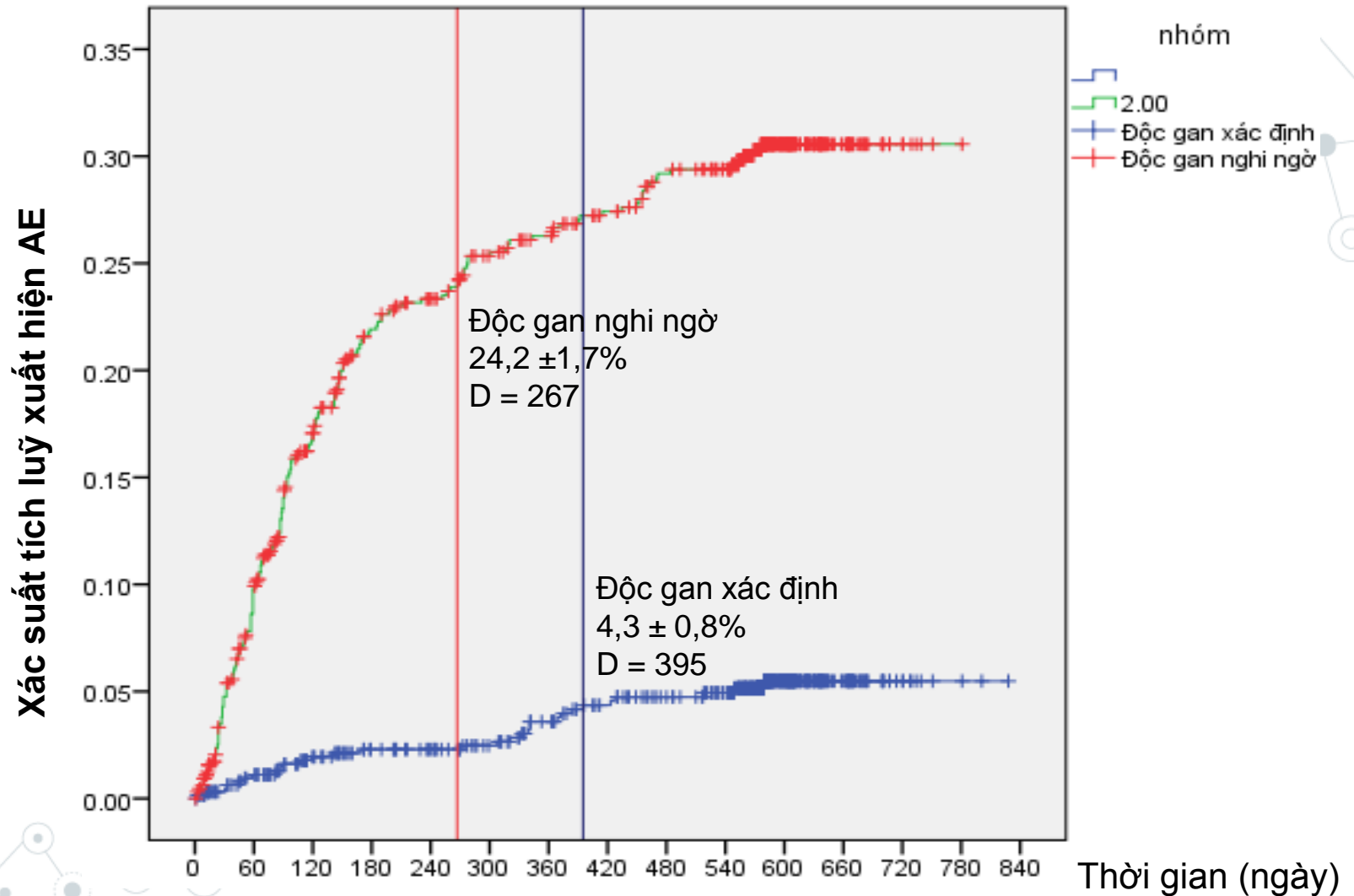
AE dựa trên theo dõi lâm sàng	Số lượng BN có AE	Tỷ lệ % (n=659)
Đau khớp	229	34,7%
Nôn, buồn nôn	210	31,9%
Chán ăn	188	28,5%
Phản ứng tại vị trí tiêm	156	23,7%
Hoa mắt, chóng mặt	151	22,9%
Đau đầu	127	19,3%
Phản ứng quá mẫn trên da	119	18,1%
Rối loạn tiền đình-thính giác	100	15,2%
Rối loạn tâm thần	94	14,3%
Mệt	92	14,0%
Rối loạn thị giác	69	10,5%
Bệnh thần kinh ngoại vi	52	7,9%
Đau bụng	47	7,1%
Tiêu chảy	20	3,0%
Co giật, động kinh	10	1,5%
Suy kiệt	5	0,8%
Phản vệ	4	0,6%
Run	2	0,3%

AE dựa trên theo dõi cận lâm sàng kết hợp biểu hiện lâm sàng	Số lượng BN có AE	Tỷ lệ % (n=659)
Độc tính trên gan	212	32,2%
Viêm dạ dày	116	17,6%
Độc tính trên thận	85	12,9%
Suy giáp	15	2,3%
AE dựa trên theo dõi cận lâm sàng	Số lượng BN có AE	Tỷ lệ % (n=659)
Tăng uric máu	193	29,3%
Hạ kali máu	60	9,1%
Tăng đường huyết	42	6,4%
Rối loạn huyết học	23	3,5%
Tăng bạch cầu	17	2,6%

Tỷ lệ bệnh nhân gặp AE nghiêm trọng và xử trí AE

Mức độ nghiêm trọng và xử trí	Số bệnh nhân gặp AE	Tỷ lệ (%) (n = 528)
Mức độ nghiêm trọng		
Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện	44	8,3%
Dị tật vĩnh viễn hoặc kéo dài	10	1,9%
Đe dọa tính mạng	27	5,1%
Tử vong	7	1,3%
Các xử trí liên quan đến phác đồ lao đa kháng		
Giảm liều (/giảm liều kèm thuốc hỗ trợ)	31	5,9%
Tạm ngừng (/tạm ngừng kèm thuốc hỗ trợ/chuyển viện)	54	10,2%
Thay đổi thuốc	16	3,0%

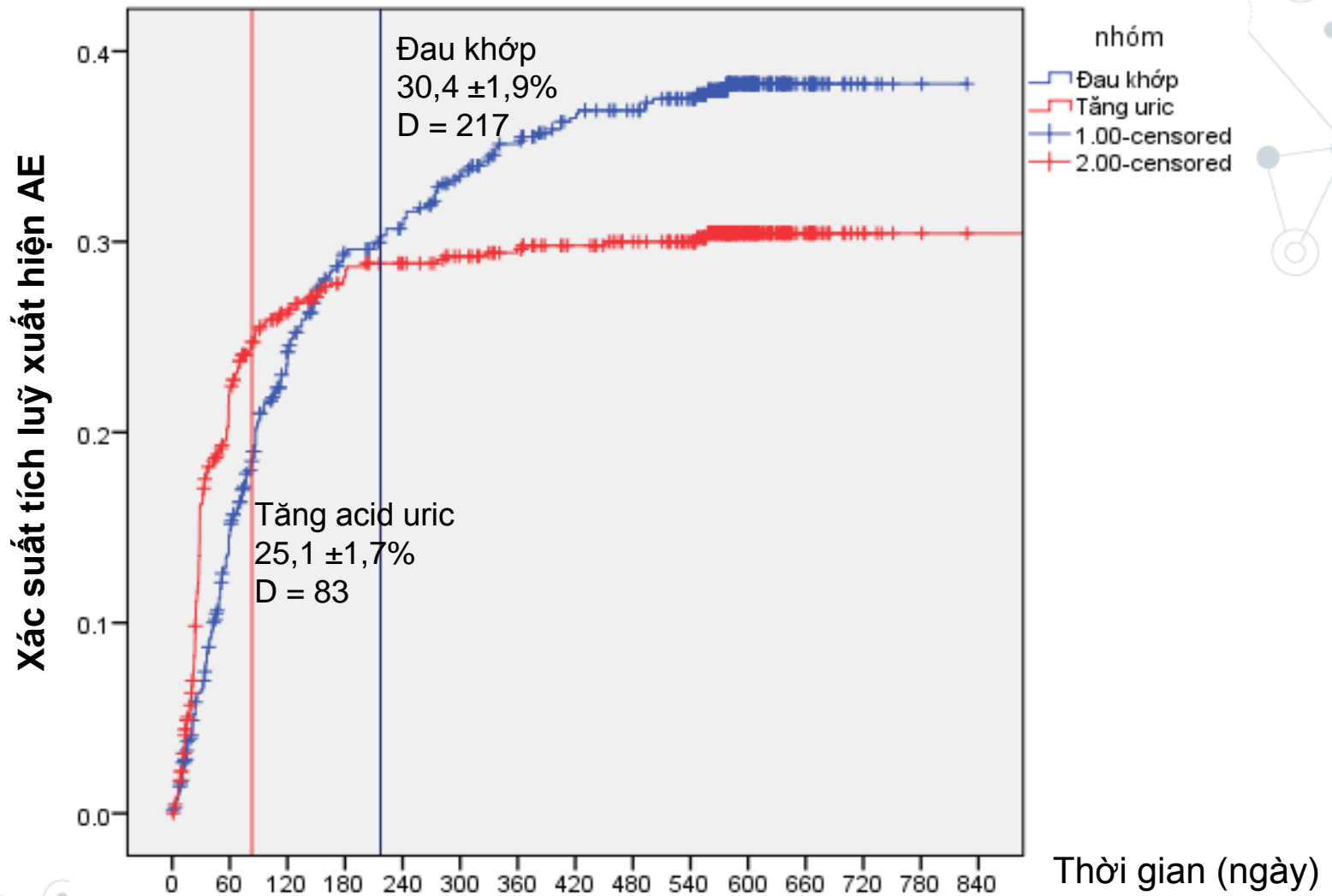
Xác suất tích lũy của độc tính trên gan



D: Thời gian đến khi xác suất tích lũy đạt 80% so với thời điểm kết thúc theo dõi.

KẾT QUẢ

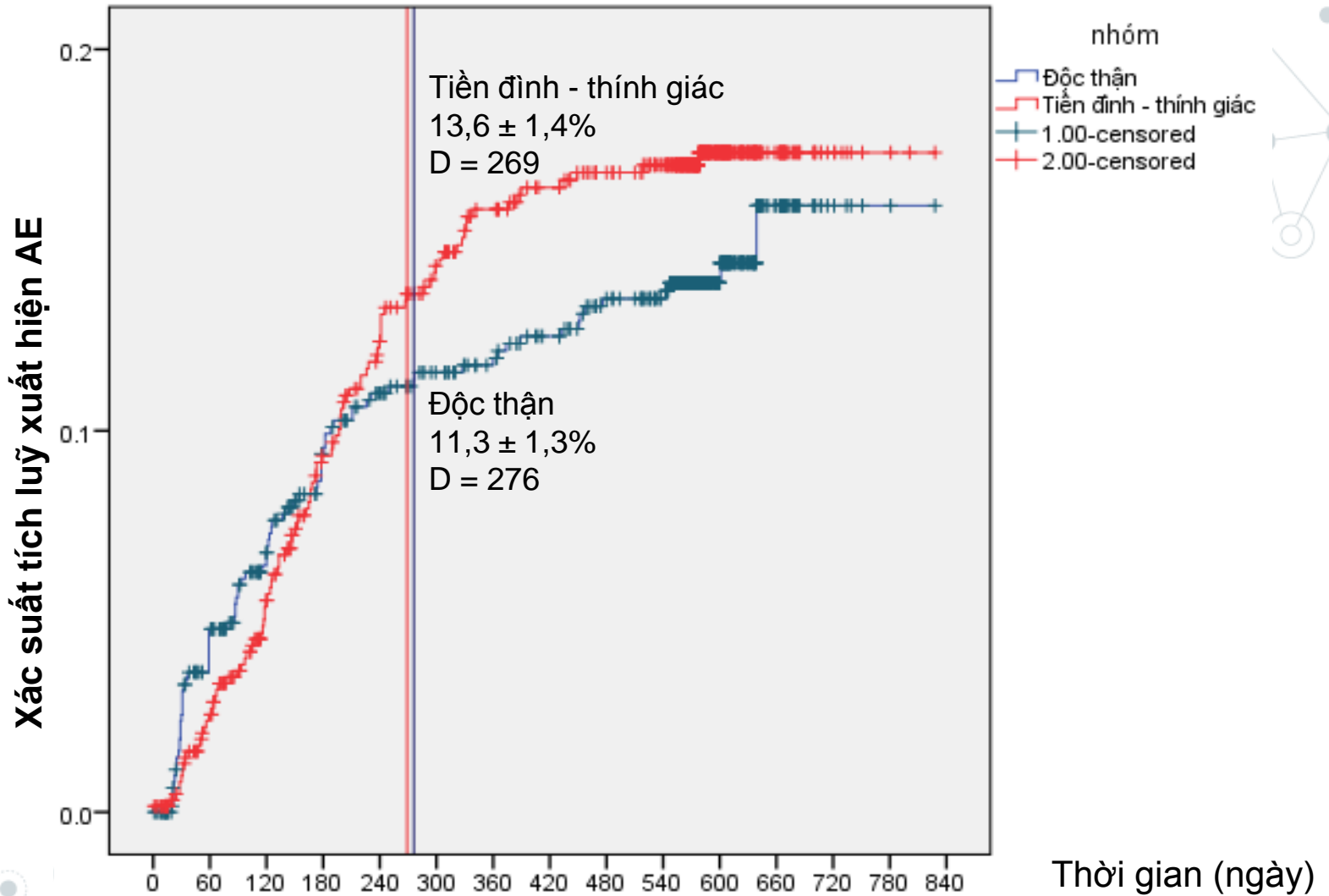
Xác suất tích lũy của đau khớp và tăng acid uric máu



D: Thời gian đến khi xác suất tích lũy đạt 80% so với thời điểm kết thúc theo dõi.

KẾT QUẢ

Xác suất tích lũy của độc tính trên thận và độc tính trên tiền đình-thính giác



D: Thời gian đến khi xác suất tích lũy đạt 80% so với thời điểm kết thúc theo dõi.

Phân tích đa biến các YT ảnh hưởng đến sự xuất hiện AE

AE	Yếu tố nguy cơ	HR (95% CI)			p
Độc tính trên gan xác định	Tuổi	1,026	0,998	1,056	0,074
	Tiền sử nghiện rượu	4,255	1,239	14,616	0,021
	AST ban đầu	0,983	0,963	1,002	0,083
	ALT ban đầu	1,023	1,008	1,037	0,002
Đau khớp	Tiền sử đái tháo đường	0,709	0,408	1,211	0,223
Tăng acid uric máu	Tiền sử nghiện rượu	2,016	1,084	3,751	0,027
	Tiền sử đái tháo đường	0,563	0,311	1,017	0,057
	Liều pyrazinamid TB (mg/kg/ngày)	1,025	1,002	1,048	0,034

HR (95%CI): Hazard ratio (khoảng tin cậy 95%)

Phân tích đa biến các YT ảnh hưởng đến sự xuất hiện AE

AE	Yếu tố nguy cơ	HR (95% CI)			p
Độc tính trên thận	Tiền sử nghiện rượu	8,479	3,201	22,463	<0,001
	Tiền sử đái tháo đường	2,221	1,172	4,210	0,014
	Liều thuốc tiêm trung bình (mg/kg/ngày)	1,104	1,017	1,198	0,018
Độc tính tiền đình/thính giác	Tiền sử bệnh thính giác	0,470	0,234	0,941	0,033
	Tiền sử đái tháo đường	5,318	2,137	13,232	<0,001

HR (95%CI): Hazard ratio (khoảng tin cậy 95%)

KẾT LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân trong NC

◎ NC đã thu dung được 659 BN. Đa số BN là nam giới (78,5%). Độ tuổi TB: $42,4 \pm 9,3$ (năm). Thời gian theo dõi TB: 19,2 tháng.

◎ Phác đồ điều trị ban đầu chủ yếu là phác đồ IVa (95,8%), còn lại là phác đồ IVb và phác đồ cá nhân hoá.

Tần suất xuất hiện AE

◎ Tỷ lệ BN gặp ít nhất 1 AE chiếm 80,1%.

◎ AE thường gặp nhất là đau khớp (34,7%), tăng acid uric máu và độc tính trên gan (32,2%).

◎ Tỷ lệ BN gặp AE nghiêm trọng (từ mức độ nhập viện trở lên) là 16,7% và tỷ lệ BN được xử trí can thiệp liên quan đến PĐ điều trị lao đa kháng là 19,1%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện AE bao gồm

◎ Độc tính trên gan xác định: nghiện rượu; ALT ban đầu.

◎ Tăng acid uric máu: nghiện rượu; liều Z trung bình (mg/kg/ngày).

◎ Độc tính trên thận: nghiện rượu, đái tháo đường, liều thuốc tiêm

◎ Độc tính tiền đình thính giác: tiền sử đái tháo đường, tiền sử bệnh thính giác

ĐỀ XUẤT

Các cơ sở điều trị MDR-TB

- Khai thác kỹ tiền sử BN trước khi điều trị MDR-TB
- Có kế hoạch theo dõi định kỳ các AE đáng chú ý trên bệnh nhân
- Hướng dẫn BN nhận biết các ADR điển hình và tăng cường tuân thủ điều trị.
- Tăng cường giám sát, phát hiện, xử trí kịp thời và gửi báo cáo về các AE

Chương trình Chống lao QG

- Xây dựng các tài liệu HD, quy trình thống nhất về giám sát các AE thường gặp nhưng quan trọng.
- Tiếp tục mở rộng và triển khai các NC theo dõi tích cực về AE.

Trung tâm DI&ADR QG

- Tham gia triển khai và hỗ trợ chuyên môn kỹ thuật trong các hoạt động giám sát tích cực về AE và các hoạt động CGD khác trong CTCLQG.

XIN CẢM ƠN!

Chương trình Chống lao Quốc gia
National Tuberculosis Program

Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và
theo dõi phản ứng có hại của thuốc
National Center of Drug
Information and Adverse Drug
Reaction Monitoring

Quỹ Toàn cầu
Global Fund



Investing in our future
The Global Fund
To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria