



Developing in our interests
The Global Fund
The Fight Against 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 LAO KHÁNG ĐA THUỐC TRONG CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO 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

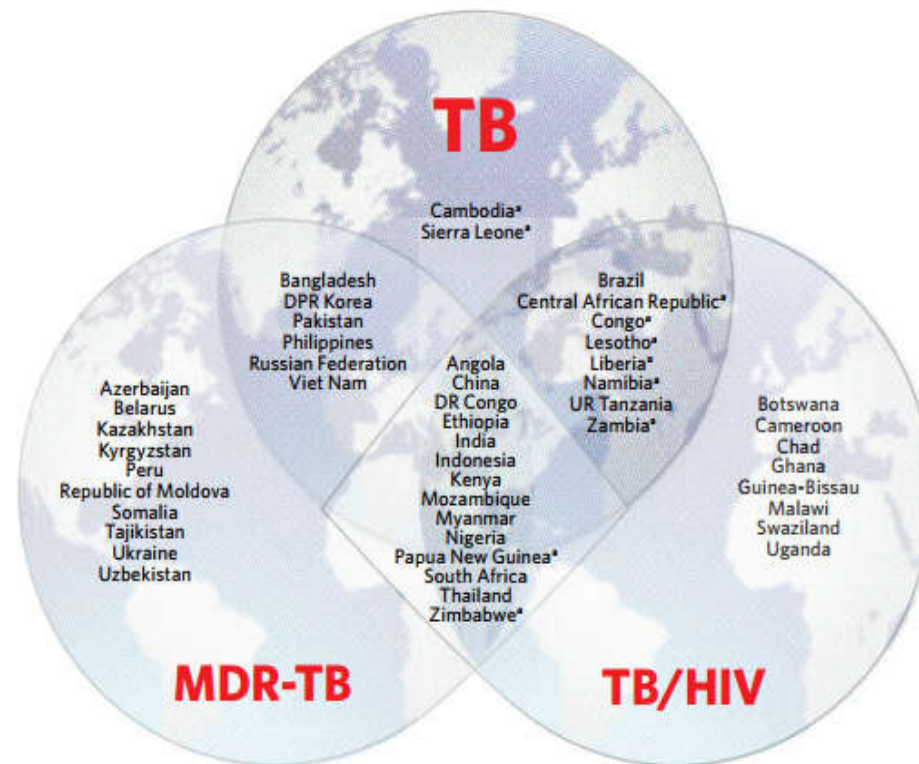
Tử vong do MDR-TB/RR-TB

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%

Global tuberculosis report 2016 (WHO)

ĐẶT VẤN ĐỀ (tiếp)

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



PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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



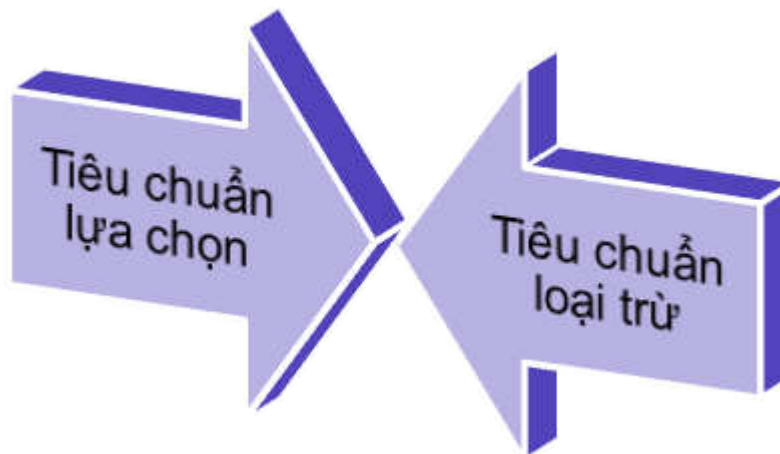
PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

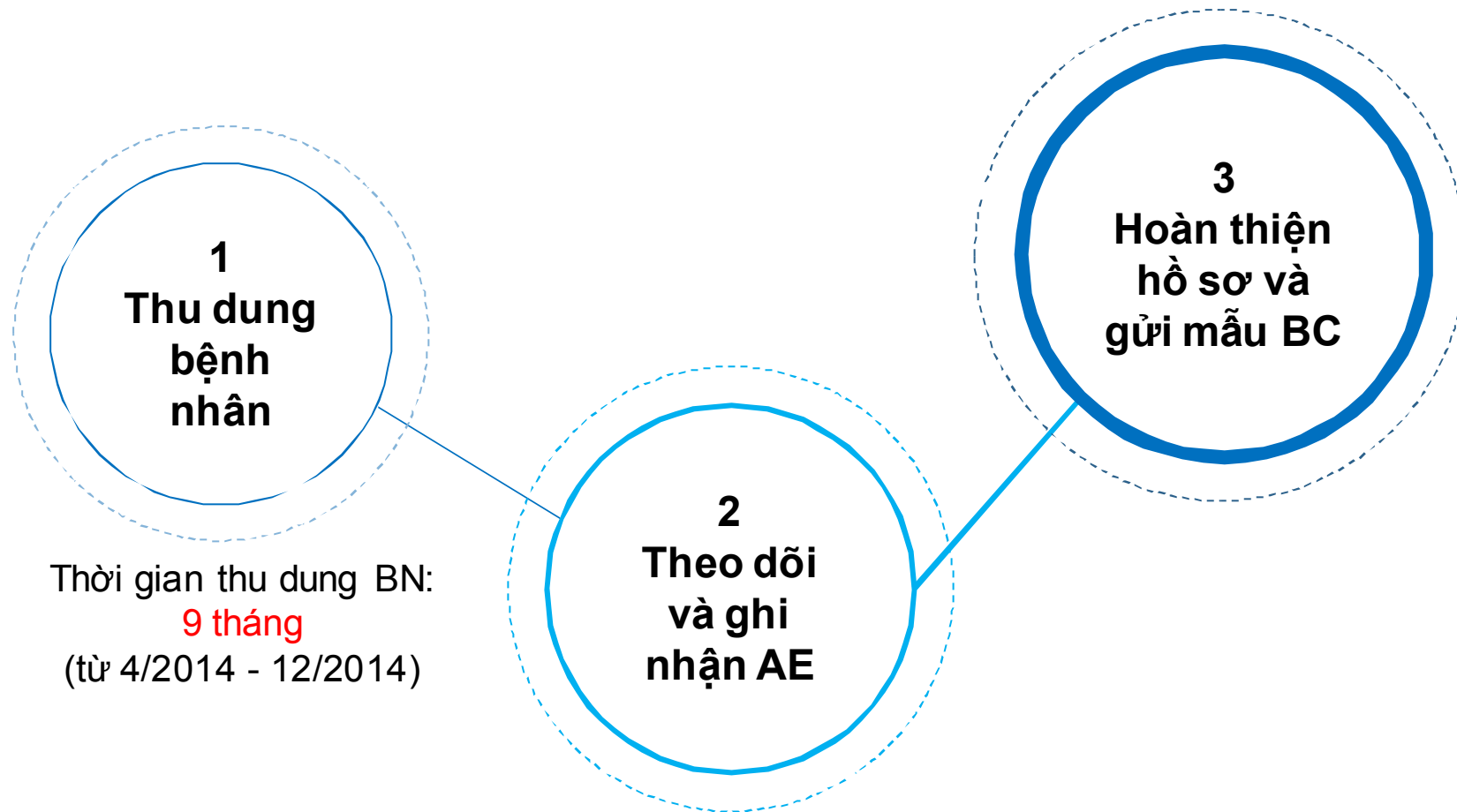


CEM phù hợp để triển khai theo dõi biến cố bất lợi trong điều trị MDR-TB (nhóm bệnh nhân có cùng đặc điểm bệnh lý và được điều trị theo phác đồ chuẩn, BN được tái khám thường xuyên, với mục tiêu chính là ghi nhận và mô tả AE chưa được ghi nhận đầy đủ trước đó tại Việt Nam)



PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Quy trình triển khai tại các cơ sở trọng điểm



PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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.

KẾT QUẢ

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)

KẾT QUẢ

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% |
| Chuyên 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% |

KẾT QUẢ

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)

KẾT QUẢ

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% |

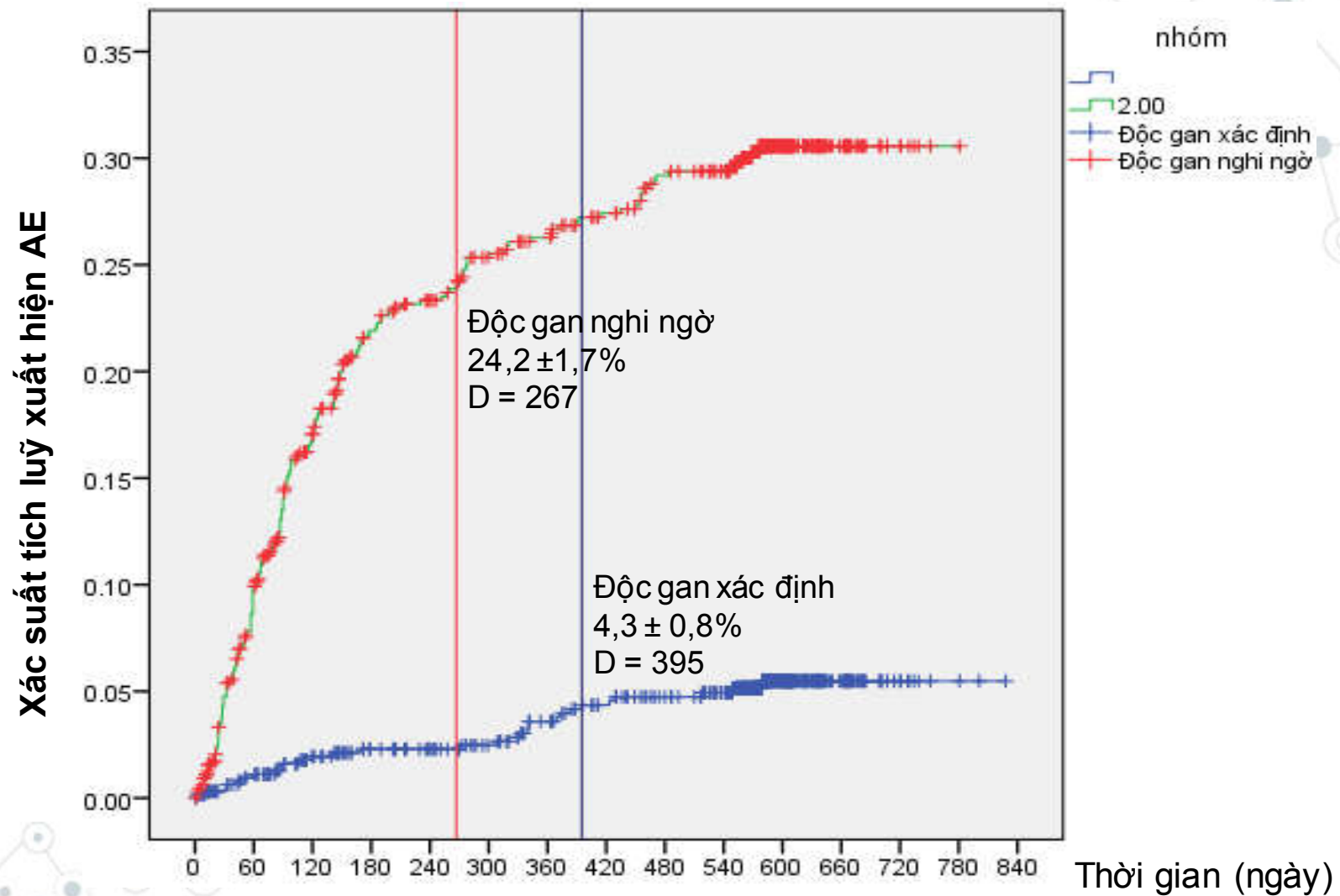
KẾT QUẢ

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% |

KẾT QUẢ

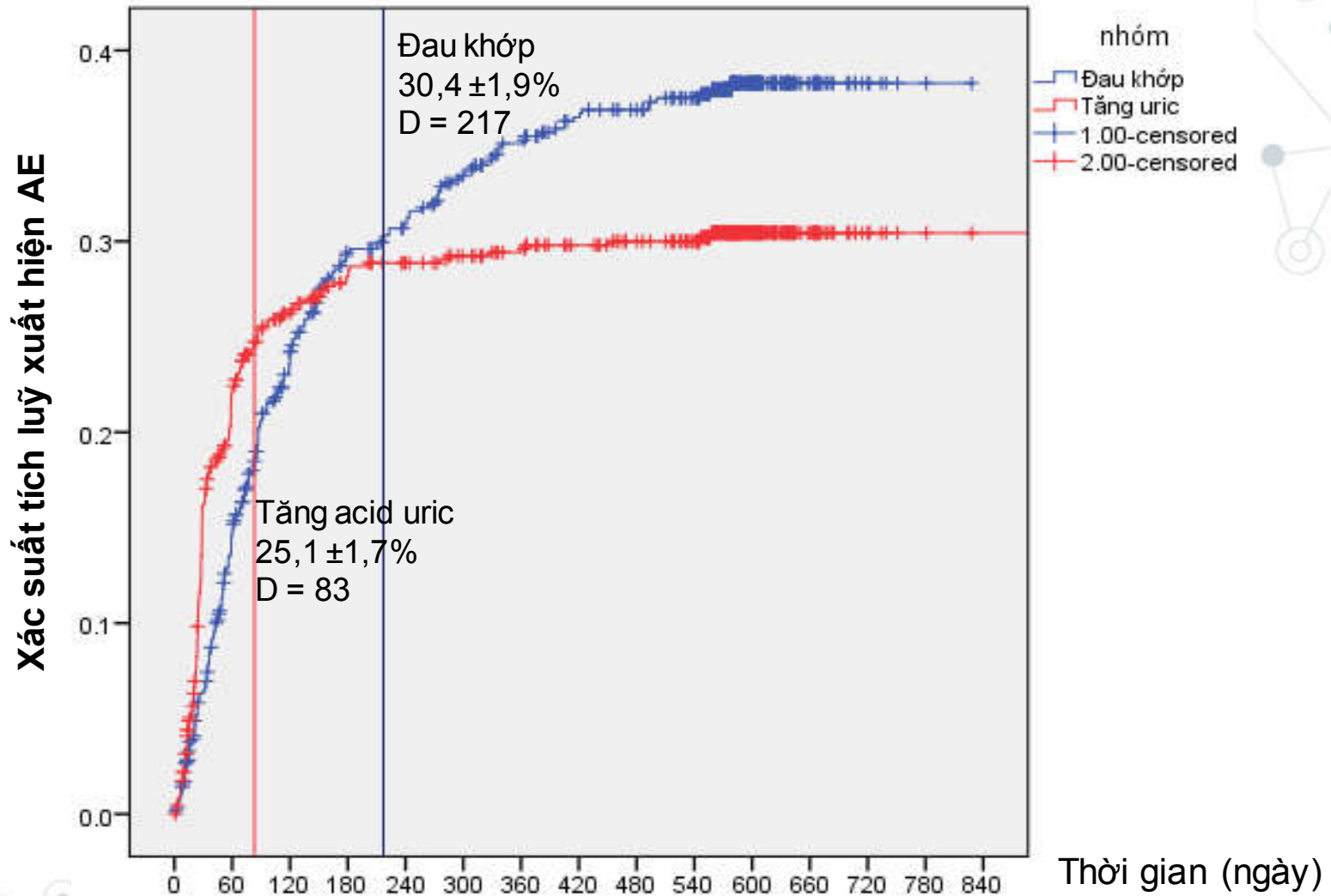
Xác suất tích lũy của độc tính trên gan



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

KẾT QUẢ

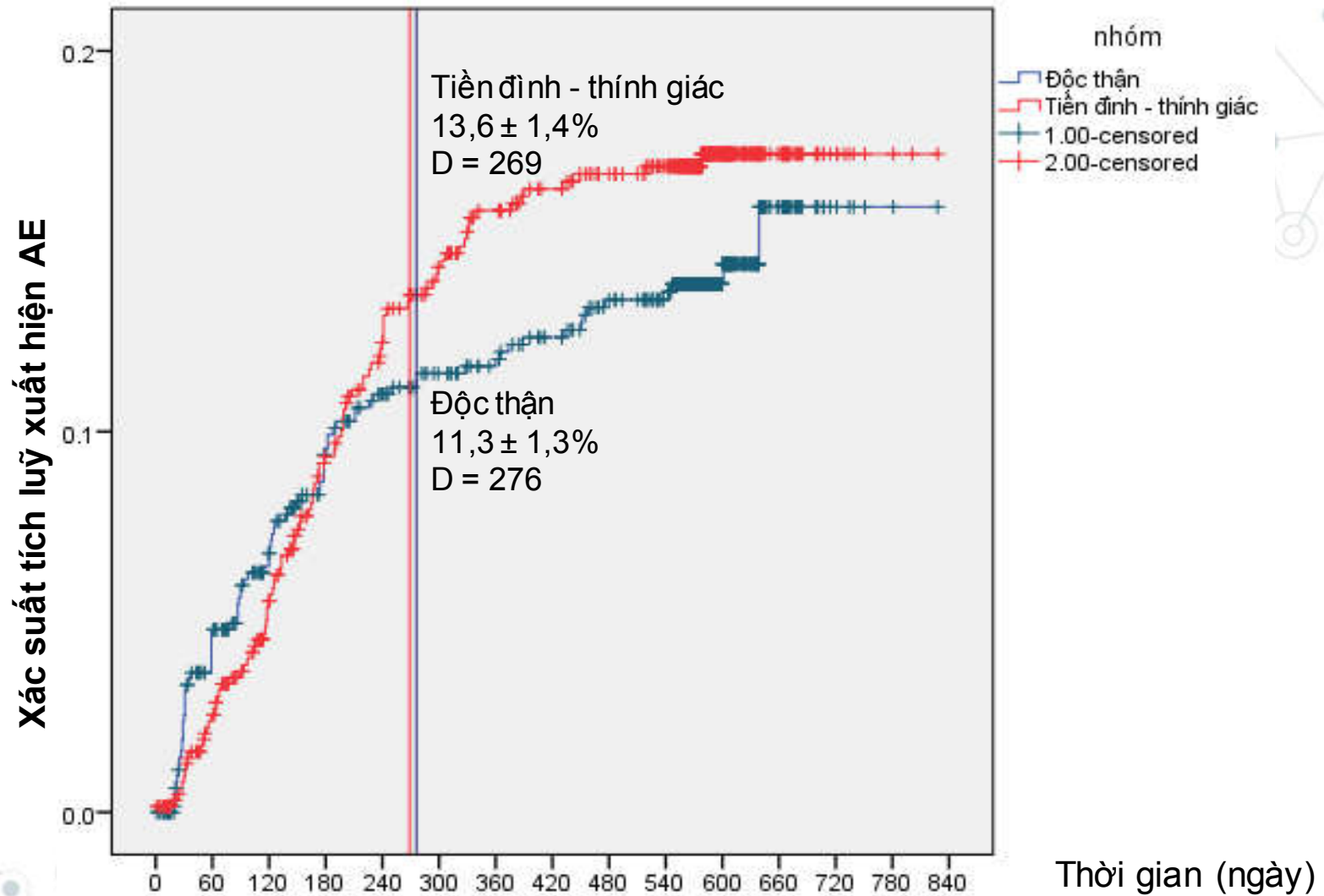
Xác suất tích lũy của đau khớp và tăng acid uric máu



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.

KẾT QUẢ

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%)

KẾT QUẢ

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



Partnering in our efforts
The Global Fund
To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria