



An toàn và hiệu quả của thuốc sinh học trong thai kì

ThS. BS. NGUYỄN ĐÔNG LẬP

Khoa Nội cơ xương khớp, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Bài báo cáo được tài trợ bởi Johnson&Johnson

CP-509504

Nội dung trình bày

1. Đại cương về thuốc sinh học
2. Chỉ định thuốc sinh học trong bệnh lý cơ xương khớp tự miễn
3. Hiệu quả và an toàn của thuốc sinh học trong thai kì
4. Khuyến cáo sử dụng thuốc sinh học trong thai kì
5. Kết luận



1. Đại cương về thuốc sinh học



Thuốc sinh học là gì ?

• Sản phẩm sinh học:

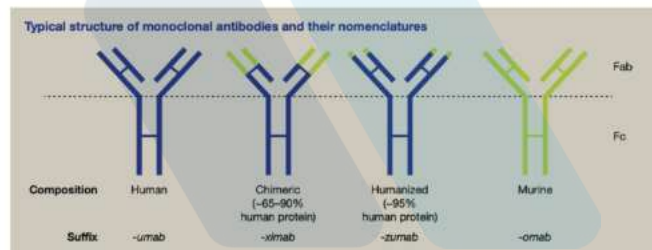
- Thường có nguồn gốc từ các tế bào sống, bao gồm các loại khác nhau như vaccine, máu và các chế phẩm từ máu, liệu pháp gen và **kháng thể đơn dòng (mAbs – monoclonal Antibodies)**
- Được tạo thành từ **đường, protein, nucleic acid, tế bào hoặc mô sống**
- Phần lớn được sản xuất bằng **công nghệ DNA tái tổ hợp**



Thuốc sinh học là gì ?

- **Kháng thể đơn dòng (mAbs):**

- **Kháng thể lai (chimeric antibodies):** Kết hợp protein của chuột và người
- **Kháng thể nhân hóa (humanized antibodies):** Giảm thiểu các thành phần từ chuột
- **Kháng thể hoàn toàn từ người (fully human antibodies):** Được tạo ra từ tế bào người hoàn toàn

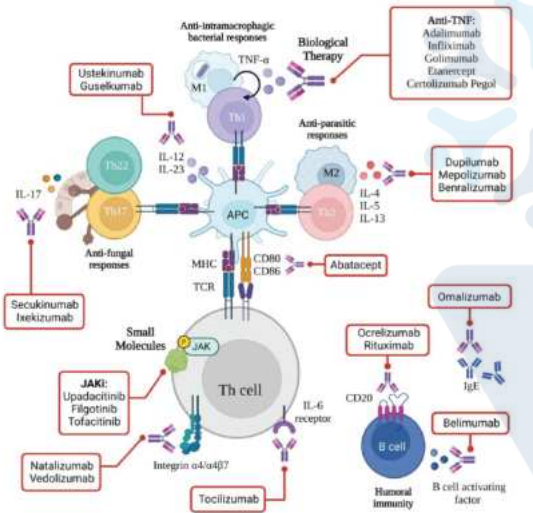


Midlam, C. (2020). Status of Biologic Drugs in Modern Therapeutics-Targeted Therapies vs. Small Molecule Drugs. *Biologics, Biosimilars, and Biobetters*, 31-46
Soares, T., & Fok, H. (2020). Clinical pharmacology of biological medicines. *Medicine*. doi:10.1016/j.mpmed.2020.0



2. Các thuốc sinh học trong điều trị các bệnh cơ xương khớp tự miễn

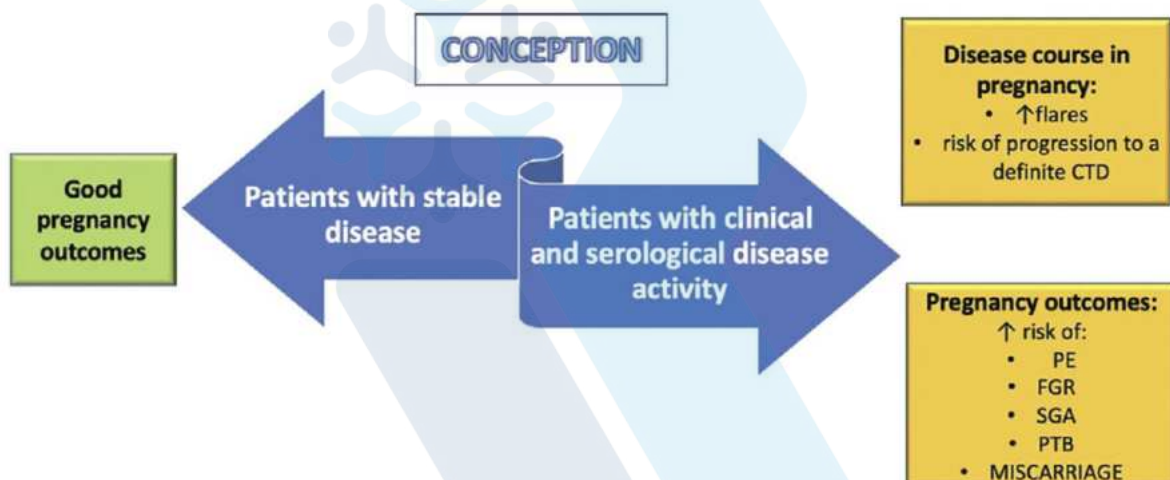
Thuốc sinh học trong thấp khớp học



Biologic type	Drug name	Structure	Indication for use*
Anti-TNFα	Infliximab	Chimeric anti-TNFα IgG1	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn disease, ulcerative colitis, plaque psoriasis
	Adalimumab	Recombinant humanized anti-TNFα IgG1	Rheumatoid arthritis, polyarticular JIA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn disease, ulcerative colitis, hidradenitis suppurativa, plaque psoriasis, uveitis
	Golimumab	Humanized anti-TNFα IgG1	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, nonradiographic axial spondyloarthritis, ulcerative colitis
	Certolizumab pegol	Recombinant, humanized antibody to the antigen-binding fragment to anti-TNFα	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, plaque psoriasis
	Etanercept	Human recombinant TNFα receptor/IgG1-Fc fusion protein	Ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, polyarticular JIA, psoriatic arthritis, plaque psoriasis
Anticytokine	Ustekinumab	Anti-IL-12 and IL-23 humanized IgG1	Plaque psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn disease, ulcerative colitis
	Tocilizumab	Anti-IL-6 receptor humanized IgG1	Rheumatoid arthritis, polyarticular and systemic JIA, giant cell arteritis
Anti-integrin	Canakinumab	Anti-IL-1β human IgG1	CAPS, TRAPS, HIDS, MKD, FMF, systemic JIA
	Vedolizumab	Humanized anti-α4β7 integrin IgG1	Ulcerative colitis, Crohn disease
Anti-B cell	Natalizumab	Anti-integrin α4 subunit humanized IgG4	Multiple sclerosis
	Rituximab	Anti-CD20 IgG1	Rheumatoid arthritis, non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, granulomatosis with polyangiitis
	Belimumab	Anti-B cell activating factor human IgG1	Systemic lupus erythematosus

Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaâ D. The use and impact of monoclonal antibody biologics during pregnancy. *CMAJ*. 2021 Jul 26;193(29):E1129-E1136. doi: 10.1503/cmaj.202391.
Luo Y, Acevedo D, Baños N, et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: A newborn's perspective. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 34:e13911. doi:10.1111/pai.13911

Tương tác giữa BTMCXK và thai kì



PE: preeclampsia; FGR: fetal growth restriction; SGA: small for gestational age; PTB: preterm birth.



Các yếu tố ảnh hưởng lên kết cục thai kì

Positive impact	Negative impact
Pregnancy planning and counselling	Active disease§
Disease remission*	End-organ damage:
Known autoantibody status	• Lupus nephritis
Medication adherence	• Pulmonary hypertension
Use of pregnancy-safe medications†	• Restrictive lung disease
Close monitoring of disease activity‡	Unplanned pregnancy
Optimisation of general health	Unplanned cessation of treatment**

*Remission of disease for at least 6 months prior to conception and throughout pregnancy.

†Adjusted for each stage of pregnancy.

‡With outcome measures adjusted for pregnancy where possible.

§Both prior to conception and during pregnancy.

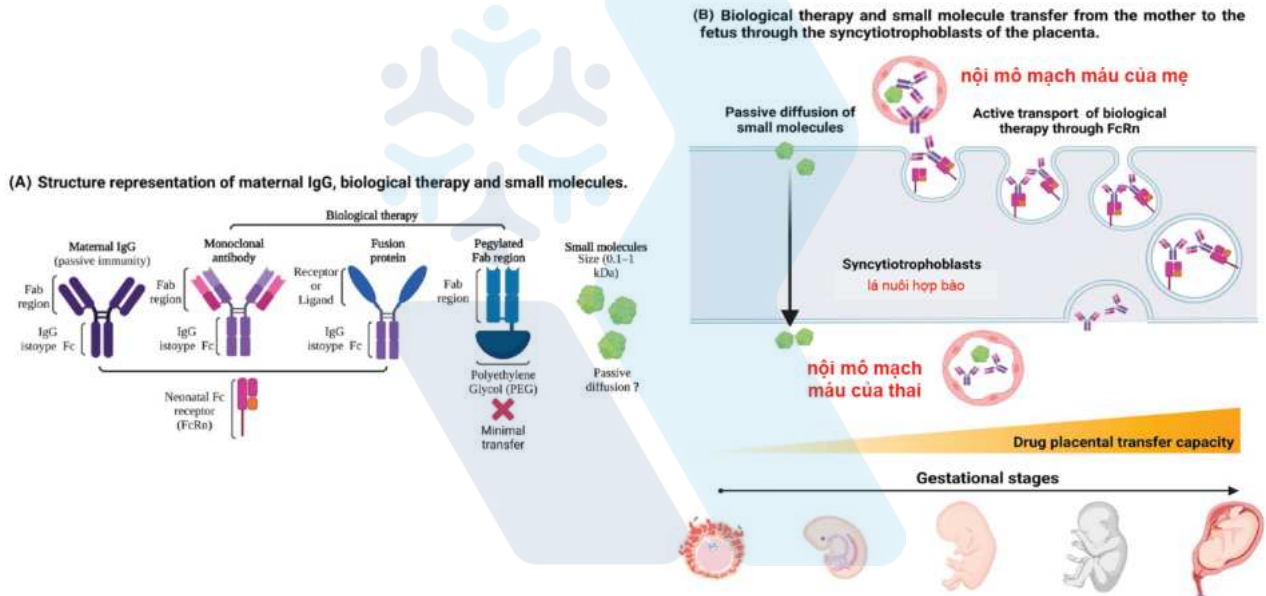
**Without consultation with a rheumatologist due to risk of disease activity.

Sinead Maguire, Finbar O'Shea (2021). EMJ Rheumatol. 8[1]:86-93.



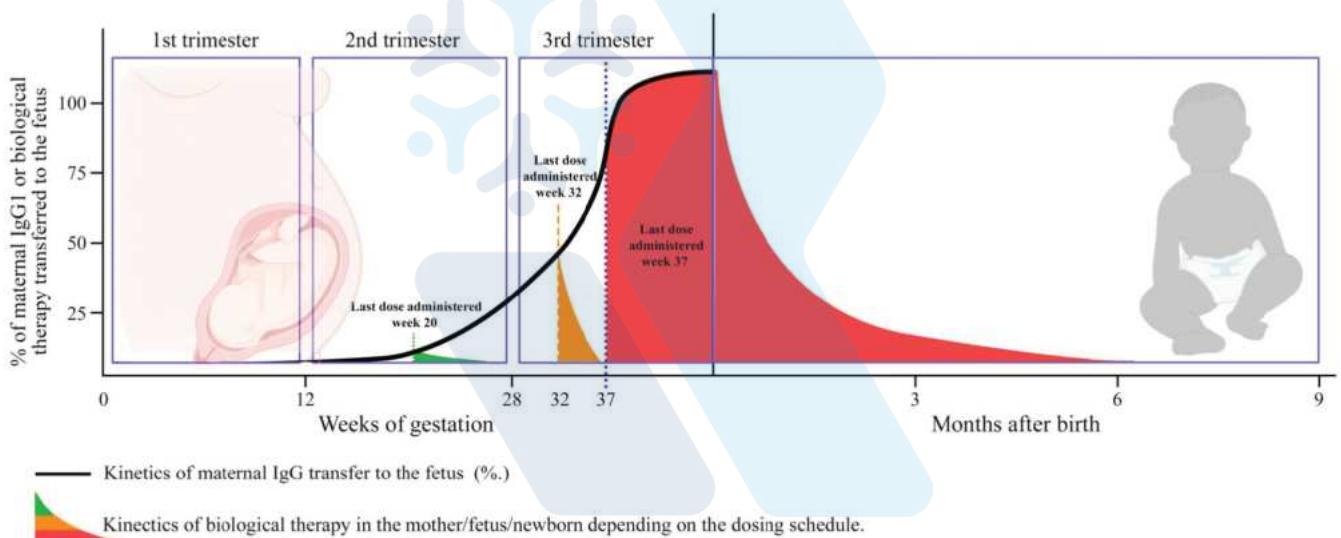
3. Quản lý sử dụng thuốc sinh học trong thai kỳ

Thuốc sinh học và thai kì



Luo Y, Acevedo D, Baños N, et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: A newborn's perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34:e13911. doi:10.1111/pai.13911

Kháng thể đơn dòng và thai kì



Luo Y, Acevedo D, Baños N, et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: A newborn's perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34:e13911. doi:10.1111/pai.13911



Hiệu quả kiểm soát bệnh trong thai kì

Original Article

Safety and effectiveness of bDMARDs during pregnancy in patients with rheumatic diseases: Real-world data from the BIOBADASER registry



Table 1
Patient and clinical features according to rheumatic disease.

	RA (n = 24)	Spondilo-arthropathy (n = 22)	Other ^a (n = 22)	Total (n = 68)
Age at the beginning of pregnancy, mean (SD)	34.7 (3.8)	33.8 (6.6)	31.9 (5.5)	33.5 (5.4)
Charlson comorbidity index	1 (0.2)	1 (0.0)	1.1 (0.3)	1 (0.2)
Cancer	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypercholesterolemia	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	1 (1.8)
Arterial hypertension	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Smoker	0 (0)	1 (5.9)	2 (10.5)	3 (5.5)
Former smoker	0 (0)	3 (17.7)	0 (0)	3 (5.5)
Rheumatic disease bDMARDs (previous)				
Etanercept	10 (41.7)	3 (13.6)	7 (31.8)	20 (29.4)
Infliximab	0 (0)	8 (36.4)	3 (13.6)	11 (16.1)
Adalimumab	4 (16.7)	3 (13.6)	2 (9.1)	9 (13.2)
Rituximab	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
Abatacept	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.6)	2 (2.9)
Tocilizumab	0 (0)	0 (0)	3 (13.6)	3 (4.4)
Certolizumab	8 (33.3)	8 (36.4)	6 (27.3)	22 (32.4)
The decision about bDMARDs after conception				
Pregnancy (stop bDMARDs)	19 (79.2)	16 (72.7)	18 (81.9)	53 (76.0)
Remission (stop bDMARDs)	0 (0)	1 (4.6)	1 (4.6)	2 (2.9)
Ongoing bDMARDs	5 (20.8)	5 (22.7)	3 (13.6)	13 (19.1)
Etanercept	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0)	2 (15.4)
Adalimumab	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	1 (7.7)
Tocilizumab	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	1 (7.7)
Certolizumab	4 (80.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	9 (69.2)

Méndez-Jiménez C, Sánchez-Piedra C, Martínez-González O, García-González J, Expósito-Pérez L, Bohórquez-Heras C, Campos-Fernández C, Sánchez-Alonso F, Cáliz-Cáliz R, Castrejón-Fernández I. Safety and effectiveness of bDMARDs during pregnancy in patients with rheumatic diseases: Real-world data from the BIOBADASER registry. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2023 Nov;19(9):500-506.



Hiệu quả kiểm soát bệnh trong thai kì

Table 2
Comparison between cases that continued or interrupted of bDMARDs during pregnancy.

Variables	Stop bDMARDs at the beginning of pregnancy (n = 55)	Nonstop bDMARDs at the beginning of pregnancy (n = 13)	p-Value
Effectiveness: activity indexes^b, mean (SD)			
Pre-pregnancy activity index			
DAS28-CRP	4.4 (1.2)	3.3 (1.4)	0.180
DAS28-ESR	3.4 (0.8)	2.4 (1.1)	0.688
BASDAI	–	4.5 (2.8)	0.818
ASDAS-CRP	–	2.5 (0.2)	–
Post-pregnancy activity index			
DAS28-CRP	2.9 (1.6)	2 (1.2)	0.255
DAS28-ESR	2.2 (1.0)	1.7 (0.5)	0.266
BASDAI	–	3 (2.7)	0.315
ASDAS-CRP	–	1.8 (0.7)	–
Delta Δ activity index (post-pre)			
DAS28-CRP	1 (2.0)	–	–
DAS28-ESR	1.2 (1.6)	–	–

^a csDMARD: conventional systemic disease-modifying antirheumatic drugs.
^b Effectiveness activity indexes DAS28-CRP: Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with CRP; DAS28-ESR: Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with ESR; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP.
^c Value 0 (0) means that event has not occurred, not equivalent to missing; (–) is due to lack of information.

Những bệnh nhân không ngừng bDMARD tại thời điểm bắt đầu thai kì có mức độ hoạt động bệnh ổn định và thấp hơn

Méndez-Jiménez C, Sánchez-Piedra C, Martínez-González O, García-González J, Expósito-Pérez L, Bohórquez-Heras C, Campos-Fernández C, Sánchez-Alonso F, Cáliz-Cáliz R, Castrejón-Fernández I. Safety and effectiveness of bDMARDs during pregnancy in patients with rheumatic diseases: Real-world data from the BIOBADASER registry. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2023 Nov;19(9):500-506.

Hiệu quả kiểm soát bệnh trong thai kì



Original Article

Safety and effectiveness of bDMARDs during pregnancy in patients with rheumatic diseases: Real-world data from the BIOBADASER registry



Conclusion: Being pregnant is still an uncommon condition in patients with rheumatic diseases and using bDMARDs. Our results show that **rheumatic disease tended to progress better during pregnancy in patients who continued to take bDMARDs.**

Membrive-Jiménez C, Sánchez-Pedra C, Martínez-González O, García-González J, Expósito-Pérez I, Bohórquez-Heras C, Campon-Fernández C, Sánchez-Alonso F, Cádiz-Calciz R, Castrojón-Fernández I. Safety and effectiveness of bDMARDs during pregnancy in patients with rheumatic diseases: Real-world data from the BIOBADASER registry. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023 Nov;19(9):500-506.

Hiệu quả kiểm soát bệnh trong thai kì

frontiers | Frontiers in Pharmacology

TYPE Original Research
PUBLISHED 03 August 2022
DOI 10.3389/fphar.2022.887462

Stopping bDMARDs at the beginning of pregnancy is associated with disease flares and preterm delivery in women with rheumatoid arthritis

Objectives: Women with Rheumatoid Arthritis (RA) can experience flares during pregnancy that might influence pregnancy outcomes. We aimed at assessing the disease course during pregnancy and identifying risk factors for flares.

Methods: Data about prospectively-followed pregnancies in RA were retrospectively collected before conception, during each trimester and in the post-partum period. Clinical characteristics, disease activity (DAS28-CRP3), medication use, and pregnancy outcomes were analysed with regard to disease flares.

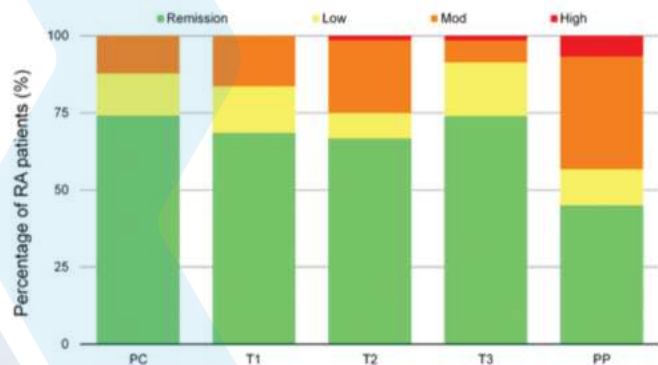


FIGURE 1
Disease activity according to Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) during pregnancy and postpartum, classified as remission (DAS28 < 2.6), low disease activity (DAS28 2.6–3.2), moderate disease activity (DAS28 3.2–5.1), and high disease activity (DAS28 > 5.1).
RA, rheumatoid arthritis; PC, pre-conception visit; T1 first trimester, T2 second trimester, T3 third trimester, PP post-partum.

Gerardi, M. C., Cristóbal, F., ET AL (2022) Stopping bDMARDs at the beginning of pregnancy is associated with disease flares and preterm delivery in women with rheumatoid arthritis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 887462.

Hiệu quả kiểm soát bệnh trong thai kỳ

frontiers | Frontiers in Pharmacology

RA pregnancies (n=73)

	Flare	No flare	OR	95%CI	p value
Positive RF	19/27 (70%)	25/46 (50%)	1.9	0.7–5.4	0.17
Positive ACPA	21/27 (77%)	24/46 (52%)	1.8	0.6–6.3	0.14
Erosive disease	9/27 (33%)	10/46 (21%)	1.5	0.7–7.2	0.27
History of > 1 cDMARD	13/27 (48%)	26/46 (56%)	0.7	0.3–1.8	0.48
History of >1 bDMARD	9/27 (33%)	5/46 (10%)	4.1	1.2–13.9	0.02
Elevated CRP before pregnancy	4/27 (14%)	7/46 (15%)	0.9	0.2–3.7	0.96
Active disease 1st trimester	9/27 (33%)	2/46 (4%)	11	2.16–55	0.01*
Elevated CRP 1st trimester	12/25 (48%)	7/44 (16%)	4.8	1.6–15	0.04*
GC before pregnancy	19/27 (70%)	26/46 (56%)	1.8	0.6–5.2	0.24
cDMARD stopped before pregnancy	1/27 (3%)	0/46 (0%)	1.0	0.96–1.2	0.18
cDMARD stopped at positive pregnancy test	6/27 (22%)	10/46 (21%)	1.0	0.32–3.2	0.96
bDMARD stopped before pregnancy	0/27 (0%)	2/46 (4%)	0.9	0.9–1.02	0.27
bDMARD stopped at positive pregnancy test	15/27 (55%)	14/46 (30%)	2.8	1.06–7.06	0.03*

*p-value (multivariate analysis): (p 0.01, OR 5.4, CI 95% 1.48–19.55).

*Variables included in the multivariate analysis.

*Before pregnancy" refers to the period from 20 weeks prior to conception until the positive pregnancy test.

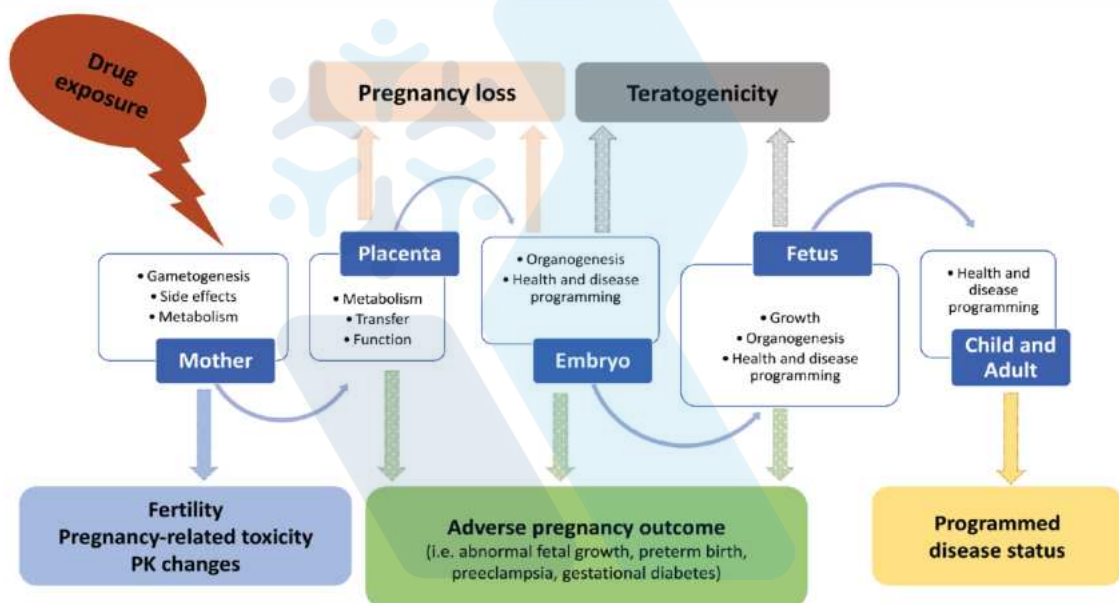
ACPA, anti-citrullinated protein/peptide antibodies; CRP, C-reactive protein; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug; GC, glucocorticoids; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; OR, odds ratio.

Các yếu tố nguy cơ đợt flare trong thai kỳ:

- Bệnh hoạt động trong TCN I
- Tăng CRP trong TCN I
- Dừng bDMARD tại thời điểm phát hiện có thai được khẳng định

Gerardi, M. C., Crisafulli, F., ET AL(2022). Stopping bDMARDs at the beginning of pregnancy is associated with disease flares and preterm delivery in women with rheumatoid arthritis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 867462.

Các vấn đề cần quan tâm trong thai kỳ



Camovale, C., Parieta et al(2021). The use of biological agents in pregnant women affected by autoimmune disorders: Why we need more research of this neglected area. *Pharmacological Research*, 171, 105786.



Kết cục khi điều trị thuốc sinh học trong thai kỳ

Accepted: 1 December 2021 | Published Online 16 February 2022
DOI: 10.1111/1471-0528.17093

SYSTEMATIC REVIEW

BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis

❖ Mục Tiêu Nghiên Cứu

- Xác định tác động của thuốc sinh học đối với kết quả thai kỳ ở phụ nữ mắc CID.
- So sánh kết quả thai kỳ giữa 3 nhóm:
 - Nhóm điều trị (Disease -Treated group): Phụ nữ mắc CID có sử dụng thuốc sinh học.
 - Nhóm kiểm soát bệnh (Disease-matched group): Phụ nữ mắc CID nhưng không sử dụng thuốc sinh học.
 - Nhóm không bệnh (Disease-free group): Phụ nữ không mắc CID.

❖ Phương Pháp Nghiên Cứu

- Tiêu chí lựa chọn: Chỉ chọn các nghiên cứu quan sát (cohort, case-control, cross-sectional, case series) với ít nhất 30 người tham gia (1998 – 2021)
- Phân tích dữ liệu: Sử dụng mô hình meta-analysis với phương pháp hiệu ứng ngẫu nhiên (random-effects model).

- 35 individual observational studies (24 cohort studies + 11 case series) with 11 172 pregnancies exposed to biologics.
- 17 studies with 39 290 disease-matched controls
- 9 studies with 2 892 933 chronic inflammatory disease- free pregnancies

O'Byrne LJ, Alqatani SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khazanchi AS, Murphy GP, McCarthy FP. (2022). Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2022; 129: 1236–1246.



Kết cục khi điều trị thuốc sinh học trong thai kỳ

Accepted: 1 December 2021 | Published Online 16 February 2022
DOI: 10.1111/1471-0528.17093

SYSTEMATIC REVIEW

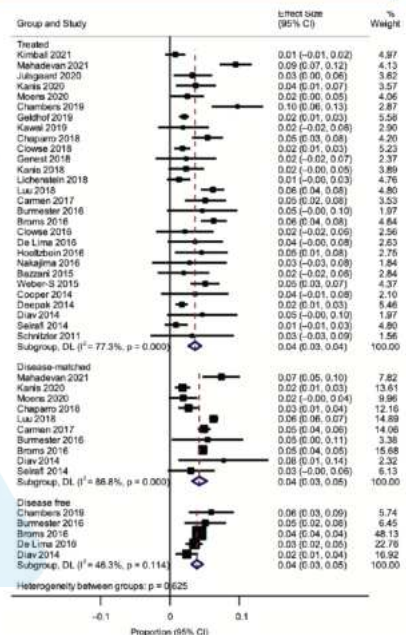
BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis

❖ Dị Tật Bẩm Sinh

- Nhóm điều trị: 4% (95% CI: 3–4%)
- Nhóm kiểm soát bệnh: 4% (95% CI: 3–5%)
- Nhóm không bệnh: 4% (95% CI: 3–5%)

→ Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị và nhóm kiểm soát ($p = 0.238$) và giữa nhóm không bệnh với nhóm điều trị ($p=0.579$)



O'Byrne LJ, Alqatani SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khazanchi AS, Murphy GP, McCarthy FP. (2022). Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2022; 129: 1236–1246.



Kết cục khi điều trị thuốc sinh học trong thai kì

Accepted: 1 December 2021 | Published Online 16 February 2022
DOI: 10.1111/1471-0528.17093

SYSTEMATIC REVIEW

BJOG An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis

❖ Sinh Non (< 37 tuần)

- Nhóm điều trị: 12% (95% CI: 10–14%)
- Nhóm kiểm soát bệnh: 10% (95% CI: 9–12%)
- Nhóm không bệnh: 6% (95% CI: 4–7%)

→ Sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0.008$ giữa nhóm điều trị và nhóm không bệnh, nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị và kiểm soát bệnh

→ Sinh non có liên quan đến bệnh lý CID hơn là do thuốc sinh học

O'Byrne LJ, Alqatani SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khoshn AS, Murphy GP, McCarthy FP. (2022). Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2022; 129: 1236–1246.



Kết cục khi điều trị thuốc sinh học trong thai kì

Accepted: 1 December 2021 | Published Online 16 February 2022
DOI: 10.1111/1471-0528.17093

SYSTEMATIC REVIEW

BJOG An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis

❖ Nhiễm Trùng Nặng Ở Trẻ Sơ Sinh

- Nhóm điều trị: 5% (95% CI: 3–7%)
- Nhóm kiểm soát bệnh: 5% (95% CI: 2–7%)
- Nhóm không bệnh: 2% (95% CI: 2–2%)

→ Không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị và kiểm soát bệnh ($p = 0.970$), nhưng tỷ lệ nhiễm trùng cao hơn ở trẻ có mẹ mắc CID so với nhóm không bệnh.

O'Byrne LJ, Alqatani SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khoshn AS, Murphy GP, McCarthy FP. (2022). Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2022; 129: 1236–1246.



Kết cục khi điều trị thuốc sinh học trong thai kỳ

Accepted: 1 December 2021 | Published Online 16 February 2022
DOI: 10.1111/1471-0528.17093

SYSTEMATIC REVIEW

BJOG An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis

❖ Sảy Thai

- Nhóm điều trị: 13% (95% CI: 10–15%)
- Nhóm kiểm soát bệnh: 8% (95% CI: 4–11%)
- Nhóm không bệnh: 11% (95% CI: 3–19%)

→ Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm ($p = 0.078$).

❖ Tiền Sản Giật

- Nhóm điều trị: 1% (95% CI: 1–2%)
- Nhóm kiểm soát bệnh: 1% (95% CI: 0–1%)
- Nhóm không bệnh: không ghi nhận TSG

→ Không có sự khác biệt đáng kể ($p = 0.193$).

O'Byrne LJ, Alqatani SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khoshan AS, Murphy GP, McCarthy FP. (2022). Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2022; 129: 1236–1246.



Đánh giá an toàn

Accepted: 1 December 2021 | Published Online 16 February 2022
DOI: 10.1111/1471-0528.17093

SYSTEMATIC REVIEW

BJOG An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis

Ưu điểm:

- **Quy mô lớn:** Đây là phân tích tổng hợp lớn nhất về tác động của thuốc sinh học lên thai kỳ với dữ liệu từ hơn 11.000 trường hợp.
- **So sánh 3 nhóm** giúp làm rõ tác động của thuốc sinh học so với bệnh CID.
- **Sử dụng phương pháp meta-analysis** giúp tổng hợp kết quả từ nhiều nghiên cứu, tăng độ chính xác.

Hạn chế

- Chất lượng bằng chứng chưa cao dựa theo đánh giá GRADE
- **Thiếu dữ liệu từ thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs).**
- **Không kiểm soát tốt ảnh hưởng của bệnh CID:** Một số kết quả có thể bị ảnh hưởng bởi mức độ hoạt động của bệnh.

- Chưa có bằng chứng cho thấy thuốc sinh học làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, sinh non, nhiễm trùng sơ sinh, nhẹ cân, sảy thai hoặc tiền sản giật.
- Sinh non có thể liên quan đến bệnh CID hơn là thuốc sinh học.
- Thuốc sinh học có thể an toàn khi sử dụng trong thai kỳ, cần đánh giá từng trường hợp cụ thể.



Tính an toàn khi điều trị thuốc sinh học trong thai kỳ

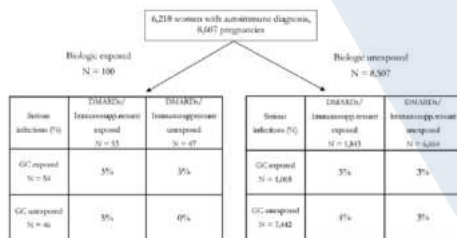
Open access

Research

BMJ Open Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study

IBD, RA, SpA, PsA, SjA,...

adalimumab, infliximab, etanercept, abatacept, alefacept, certolizumab pegol, golimumab, rituximab, tocilizumab and ustekinumab.



DMARDs = disease-modifying anti-rheumatic drugs; GC = glucocorticoids

Tsao, N. W., Lynd, L. D., Sayre, E. C., Sadatsafavi, M., Hanley, G., & De Vera, M. A. (2019). Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ open*, 9(2), e023714.

Objectives To investigate the association between exposure to biologics during pregnancy and serious infections in mothers and infants.

Design Retrospective cohort study.

Setting Population-based.

Participants Women with one or more autoimmune diseases identified by International Classification of Diseases 9th/10th revision codes in healthcare administrative databases in British Columbia, Canada, who had pregnancies ending in a live or stillbirth between 1 January 2002 and 31 December 2012. Women were defined as exposed if they had at least one biologic prescription during pregnancy, and infants born to these women were considered exposed in utero. Disease-matched women with no biologics prescriptions during pregnancy, and their infants, comprised the unexposed groups.

Primary outcome measures Serious infections requiring hospitalisation.



Tính an toàn khi điều trị thuốc sinh học trong thai kỳ

Table 2 Risk of serious maternal postpartum infections associated with biologics exposure during pregnancy

Maternal serious infections		
Parameter	OR (95% CI)	
Unadjusted Biologics	0.00 (0.28 to 2.84)	
Model 1 Biologics	0.88 (0.27 to 2.82)	
DMARDs/ immunosuppressants	0.98 (0.68 to 1.40)	
Glucocorticoids	1.07 (0.64 to 1.77)	
Model 2 Biologics	0.79 (0.24 to 2.54)	
DMARDs/ immunosuppressants	0.98 (0.68 to 1.40)	
Glucocorticoids	1.00 (0.60 to 1.67)	
Multiparity	0.60 (0.47 to 0.76)	
Anxiety	1.36 (1.02 to 1.82)	
Prior hospital admissions	1.19 (1.06 to 1.34)	
BMI at baseline	1.02 (1.00 to 1.05)	
Caesarean section delivery	2.01 (1.58 to 2.55)	
Model 3 HDPS-matched cohort Biologics	1.16 (0.34 to 4.14)	

BMI, body mass index; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; HDPS, high-dimensional propensity score.

•Nhiễm trùng nặng ở mẹ: nhập viện do nhiễm trùng từ ngày sinh đến 42 ngày sau sinh.
•Nhiễm trùng nặng ở trẻ sơ sinh: nhập viện do nhiễm trùng trong năm đầu đời.

Table 3 Risk of serious infant infections during the first year of life associated with biologics exposure in utero

Infant serious infections		
Parameter	OR (95% CI)	
Unadjusted Biologics	0.58 (0.18 to 1.95)	
Model 1 Biologics	0.50 (0.16 to 1.60)	
DMARDs/ immunosuppressants	1.07 (0.81 to 1.43)	
Glucocorticoids	1.46 (1.00 to 2.12)	
Model 2 Biologics	0.56 (0.17 to 1.81)	
DMARDs/ immunosuppressants	1.09 (0.81 to 1.45)	
Glucocorticoids	1.13 (0.77 to 1.66)	
Female sex	0.73 (0.60 to 0.89)	
Multiparity	1.56 (1.23 to 1.95)	
Maternal antenatal visits	0.97 (0.94 to 0.99)	
Prior delivery with anomaly	2.04 (0.98 to 4.26)	
Prior delivery with low birth weight	1.67 (1.05 to 2.64)	
Prior premature delivery	1.73 (1.21 to 2.47)	
Maternal antidepressant use	1.30 (0.97 to 1.75)	
Maternal anxiolytics use	1.66 (1.15 to 2.40)	
Maternal rheumatoid arthritis diagnosis	1.17 (0.93 to 1.47)	
Maternal asthma diagnosis	2.00 (1.18 to 3.36)	
Apgar score at 1 min	0.87 (0.83 to 0.92)	
Neighbourhood income quintile	0.91 (0.85 to 0.96)	
Model 3 HDPS-matched cohort Biologics	0.49 (0.15 to 1.62)	

Conclusions:

These population-based data suggest that the use of biologics by women with autoimmune diseases during pregnancy is not associated with an increased risk of serious infections in mothers, during post partum or in infants during the first year of life.

Tsao, N. W., Lynd, L. D., Sayre, E. C., Sadatsafavi, M., Hanley, G., & De Vera, M. A. (2019). Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ open*, 9(2), e023714.

Kết cục thai kỳ khi điều trị golimumab

Received: 25 April 2024 | Accepted: 20 June 2024
DOI: 10.1002/prp2.1240

SHORT REPORT

Exposure to golimumab during pregnancy: Results from the Company's global safety database

This study evaluated pregnancy outcomes in women treated with GLM during pregnancy.

Cases were medically confirmed maternal exposures to GLM during pregnancy or within 3 months prior to conception with a reported pregnancy outcome.

	TOTAL (N)	Golimumab maternal indication (n=261)			Golimumab trimester of exposure (n=261)								Number of infants with congenital anomaly (N)
		Rheum	UC	Other	NR	T1	T1/T2	T1/T2/T3	T1/T3	T2	T2/T3	T3	
Pregnancy outcome	261	182	60	19	65	124	15	40	1	4	7	5	7 (2.7) ^a
Live birth	214 (82.0) ^a	147 (80.8) ^a	51 (85.0)	16 (84.2)	54	89	14	40	1	4	7	5	5 (2.3) ^a
Live birth with no adverse event	184	125	45	14	51	72	12	35	1	4	4	5	0
Live birth premature	12	9	3	0	0	9	0	1	0	0	2	0	0
Live birth with adverse event	18	13	3	2	3	8	2	4	0	0	1	0	5
Spontaneous abortion	31 (11.9) ^a	26 (14.3) ^a	4 (6.6)	1 (5.2)	8	23	0	0	0	0	0	0	1 (3.2) ^a
Elective/induced abortion	13 (5.0)	8 (4.4) ^a	3 (5.0)	2 (10.2)	2	11	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Intrauterine death/still birth	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
NR/ongoing ^b	1 (0.4) ^a	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Otero-Lobato M, Adeyemo A, Higley M, Lomax KG, Geldhof A, Esslinger S. Exposure to golimumab during pregnancy: Results from the Company's global safety database. Pharmacol Res Perspect. 2024 Aug;12(4):e1240. doi: 10.1002/prp2.1240.

Kết cục thai kỳ khi điều trị golimumab

Received: 25 April 2024 | Accepted: 20 June 2024
DOI: 10.1002/prp2.1240

SHORT REPORT

Exposure to golimumab during pregnancy: Results from the Company's global safety database

So sánh với dân số chung:

- Tỷ lệ sảy thai tự nhiên: 11.9% (so với 17.0% dân số Mỹ).
- Tỷ lệ dị tật bẩm sinh lớn: 1.8% (so với ~3.0% dân số Mỹ, 2-3% dân số châu Âu)

Kết cục thai kỳ	Số ca (Tỷ lệ %)
Sinh sống	214 (82.0%)
Sảy thai tự nhiên	31 (11.9%)
Phá thai chủ động	13 (5.0%)
Thai chết lưu	2 (0.8%)
Thai kỳ vẫn đang tiếp diễn	1 (0.4%)

- Tỷ lệ sinh mổ: 47/86 ca (54.6%).
- Phần lớn phụ nữ tiếp xúc với Golimumab trong tam cá nguyệt đầu (T1): 180/196 ca (91.8%).

Otero-Lobato M, Adeyemo A, Higley M, Lomax KG, Geldhof A, Esslinger S. Exposure to golimumab during pregnancy: Results from the Company's global safety database. Pharmacol Res Perspect. 2024 Aug;12(4):e1240. doi: 10.1002/prp2.1240.



4. Khuyến cáo sử dụng thuốc sinh học trong thai kỳ theo chứng cứ



Sử dụng thuốc *biologics* trong thai kỳ

ACR
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY

Medication	Pre-conception	During pregnancy	Breastfeeding
Tumor necrosis factor inhibitors (tumor necrosis factor inhibitors are considered compatible with pregnancy)			
Certolizumab	++	++	++
Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab	+ Continue through conception	+ Continue in first and second trimesters; discontinue in third trimester several half-lives prior to delivery	++
Rituximab	+ Discontinue at conception	+ Life-/organ-threatening disease	++
Other biologics (limited safety data; limited transfer in early pregnancy but high transfer in second half of pregnancy)			
Anakinra, belimumab, abatacept, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab	+ Discontinue at conception	X Discontinue during pregnancy	+ Expect minimal transfer due to large molecular size, but no available data

++ Strongly recommend X Conditionally recommend against
+ Conditionally recommend XX Strongly recommend against

Sammaritano, L. R., Bernal, B. L., et al (2020). 2020 ACR Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis care & research*, 72(4), 461–468.



Sự khác biệt giữa các khuyến cáo

Biologic name	Outcomes of pregnancy animal studies ^a	ACR	EULAR	BSR/BHPR
		Pregnancy/Breastfeeding/ Paternal Sammaritano et al. (2020)	Pregnancy/Breastfeeding/ Paternal Götestam Skorpén et al. (2016)	Pregnancy/ Breastfeeding/Paternal Flint et al. (2016)
Infliximab	Infliximab analogue did not result in fetal malformations or developmental effects in mice offspring.	Conditional ^b /Continue/ Continue	Stop at week 20/Continue/-	Stop at week 16/Continue/ Continue
Adalimumab	Exposing cynomolgus monkeys to doses higher than the MHRD did not result in fetal malformations or harms.		Stop at week 20/Continue/-	Conditional ^b /Continue/ Continue
Golimumab	No neonatal or postnatal developmental harm with pregnancy and breastfeeding in monkeys.		Conditional ^b /NA/-	NA/NA/NA
Etanercept	No evidence of mal-formations in rats and rabbits exposed to etanercept during embryogenesis. Normal post-natal development of rats exposed to doses 48 times the human dose.		Continue/Continue/-	Conditional ^b /Continue/ Continue
Certolizumab	Studies in rats using antimurine analogue resulted in no fetal harms or malformations	Continue/Continue/Continue	Continue/Continue/-	Continue/Continue/ Continue
Abatacept	In-utero and juvenile exposure of rats to doses 11 times the MHRD resulted in disturbance in fetal immune response.	Discontinue/Conditional/NA	Discontinue ^c /Discontinue ^c /-	Discontinue/NA/NA

Bellagay A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. Front Pharmacol. 2021 Feb 11;12:621247. doi: 10.3389/fphar.2021.621247.



Sự khác biệt giữa các khuyến cáo

Biologic name	Outcomes of pregnancy animal studies ^a	ACR	EULAR	BSR/BHPR
		Pregnancy/Breastfeeding/ Paternal Sammaritano et al. (2020)	Pregnancy/Breastfeeding/ Paternal Götestam Skorpén et al. (2016)	Pregnancy/ Breastfeeding/Paternal Flint et al. (2016)
Secukinumab	No fetal toxicity or malformations on exposure to high doses. Secukinumab analogue did not lead to abnormal morphological or immunological effects in a pre- and post-natal developmental study.	Discontinue/Conditional ^d /NA	—	—
Ixekizumab	No fetal toxicity or malformations was observed on exposure to high doses. In pre and post-natal developmental studies, no abnormal morphological or immunological effects. However, early neonatal deaths were reported, unlikely due to ixekizumab.	—	—	—
Ustekinumab	In embryofetal and developmental studies, exposure >100 times higher than the human SC exposure resulted in no fetal toxicities, malformations, developmental, morphological or immunological effects. Unexplained 2 neonatal deaths were reported.	Discontinue/Conditional ^d /NA	Discontinue ^e /Discontinue ^e /-	—
Tocilizumab	No fetal toxicity, malformations, developmental or immunological abnormalities were reported. Increase in rate of abortions was reported in monkeys at doses 1.25 higher than the MHRD.	Discontinue/Conditional ^d /NA	Discontinue ^e /Discontinue ^e /-	Discontinue 3 mths pre-conception/NA/NA
Anakinra	Studies on rabbits and mice at doses 25 times the MHRD resulted in no fetal harm.	Discontinue/Conditional ^d / Conditional	Discontinue ^e /Discontinue ^e /-	Discontinue/NA/NA
Canakinumab	Studies on monkeys at doses 11 times the MHRD showed no malformations. Rate of skeletal developmental delay due to incomplete ossification was increased.	—	—	—
Pilonecept	Study on monkeys reported rib and vertebral abnormalities. There was also increase in rate of stillbirths and neonatal deaths.	—	—	—

Bellagay A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. Front Pharmacol. 2021 Feb 11;12:621247. doi: 10.3389/fphar.2021.621247.

Thuốc *non-biologics* an toàn với thai kì

Medication	Pre-conception	During pregnancy	Breastfeeding
Conventional medications			
Hydroxychloroquine	++	++	++
Sulfasalazine	++	++	++
Colchicine	++	++	++
Azathioprine, 6-mercaptopurine	++	++	+ Low transfer
Prednisone	+ Taper to <20 mg/day by adding pregnancy-compatible immunosuppressants	+ Taper to <20 mg/day by adding pregnancy-compatible immunosuppressants	+ After a dose of >20 mg, delay breastfeeding for 4 hours
Cyclosporine, tacrolimus	+ Monitor blood pressure	+ Monitor blood pressure	+ Low transfer
Nonsteroidal antiinflammatory drugs (cyclooxygenase 2 inhibitors not preferred)	+ Discontinue if the woman is having difficulty conceiving	+ Continue in first and second trimesters; discontinue in third trimester	+ Ibuprofen preferred

++ Strongly recommend
 + Conditionally recommend
 X Conditionally recommend against
 XX Strongly recommend against

Sammaritano, L. R., Bermas, B. L., et al (2020). 2020 ACR Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis care & research*, 72(4), 461–488.

Thuốc không an toàn với thai kì

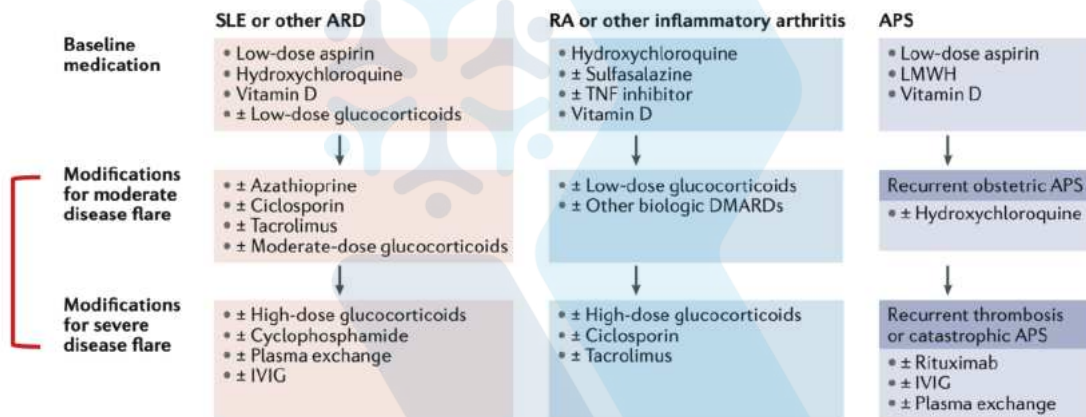
Not compatible with pregnancy			
Methotrexate	XX Stop 1–3 months prior to conception	XX Stop and give folic acid 5 mg/day	X Limited data suggest low transfer
Leflunomide	XX Cholestyramine washout if detectable levels	XX Stop and give cholestyramine washout	XX
Mycophenolate mofetil and mycophenolic acid	XX Stop >6 weeks prior to conception to assess disease stability	XX	XX
Cyclophosphamide	XX Stop 3 months prior to conception	+ Life-/organ-threatening disease in second and third trimesters	XX
Thalidomide	XX Stop 1–3 months prior to conception	XX	XX
Tofacitinib, apremilast, baricitinib	Unable to determine due to lack of data; small molecular size suggests transfer across the placenta and into breast milk		

++ Strongly recommend
 + Conditionally recommend
 X Conditionally recommend against
 XX Strongly recommend against

Sammaritano, L. R., Bermas, B. L., et al (2020). 2020 ACR Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis care & research*, 72(4), 461–488.



Chiến lược quản lý FLARE trong thai kỳ



PRINCIPLE

=

case – by – case

+

shared decision making

Giles, I., Yee, CS. & Gordon, C. (2019). *Nat Rev Rheumatol* 15, 391–402



Xác định thời điểm mang thai phù hợp

Tại thời điểm thuốc điều trị ảnh hưởng thai nhi được "wash out" hoàn toàn

Người bệnh mắc BTMCXK **nên thụ thai trong giai đoạn đạt lui bệnh hoàn toàn kéo dài.**

Mốc thời gian này vẫn còn tranh cãi.

- Sau 3 tháng bệnh kiểm soát tốt + không biểu hiện ngoài khớp + không rối loạn chức năng cơ quan.
- **EULAR khuyến cáo sau 6 – 12 tháng đạt lui bệnh** (phụ thuộc vào đặc điểm bệnh của người mẹ, mức độ tổn thương cơ quan).

Giles, I., Yee, CS. & Gordon, C. (2019). *Nat Rev Rheumatol* 15, 391–402

Cá thể hóa quản lý thai kỳ



Chiến lược quản lý thai kì thành công

Bệnh nhân	Bác sĩ điều trị
• Ngừa thai hiệu quả • Trao đổi kế hoạch mang thai cùng bác sĩ điều trị • Tuân thủ điều trị để đạt lui bệnh • Theo dõi tái khám định kỳ trước, trong và sau thai kì	• Giáo dục phương pháp tránh thai • Giáo dục người bệnh về lợi ích và nguy cơ của các liệu pháp điều trị, kể cả các bất lợi có thể có khi mang thai ngoài ý muốn • Xác định thời điểm mang thai phù hợp • Ưu tiên lựa chọn sử dụng các thuốc có bằng chứng không bất lợi cho thai kì khi có chỉ định (ví dụ: thuốc kháng TNFi,...)



5. Kết luận



Kết luận

- **Thuốc sinh học là lựa chọn điều trị tiên tiến và tối ưu** cho bệnh nhân mắc bệnh lý cơ xương khớp tự miễn (RA, SpA, PsA, SLE,...)
- Cần chú ý các lựa chọn **thuốc sinh học phù hợp để đảm bảo an toàn trong thai kì**
- **Thuốc ức chế TNF** (trong đó có Golimumab) là thuốc sinh học có bằng chứng an toàn trong thai kỳ đến hết tam cá nguyệt thứ 2

HỘI NGHỊ KHOA HỌC NĂM 2025
LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP.HỒ CHÍ MINH



*Chân thành cảm ơn
Quý đồng nghiệp*

