



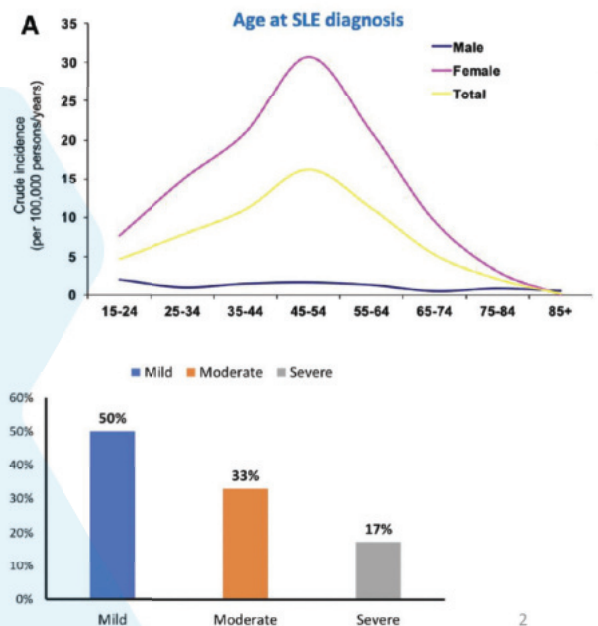
Bước tiến mới trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống: kỷ nguyên thuốc sinh học

Ths.Bs Bùi Đăng Khoa
Khoa Nội Cơ Xương Khớp
Bệnh viện Đại học Y dược Tp. HCM

1

Đại cương

- Tỷ lệ mắc bệnh tùy theo dân số từ 20-240/100.000 dân số
- Tỷ lệ nữ so với nam là 9:1
- Độ tuổi thường mắc bệnh là 15 - 64
- Phụ nữ Mỹ gốc phi có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn người da trắng 6 lần



Boddaert J, Huang DL, Amoura Z, et al.: Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled data from the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):1-10.

2

Phân loại

Bệnh nhẹ	Trung bình	Nặng
- Viêm khớp nhẹ - Ban da <9% - PLT: 50-100k - SLEDAI ≤ 6 - BILAG C hoặc ≤1 BILAG B	- Viêm khớp trung bình nặng: tổn thương nhiều khớp - Ban da 9-18% - PLT: 20-50K - Viêm thanh mạc - SLEDAI 7-12 ≥2 BILAG B	- Tổn thương cơ quan: viêm não, viêm tủy, viêm phổi, viêm mạch mạc treo - PLT: <20k - TTP - Ban da >18% - SLEDAI >12 ≥1 BILAG A

Fanouriakis, Antonis, et al. "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update." *Annals of the rheumatic diseases* 83.1 (2024): 15-29.

3

Thách thức trong điều trị

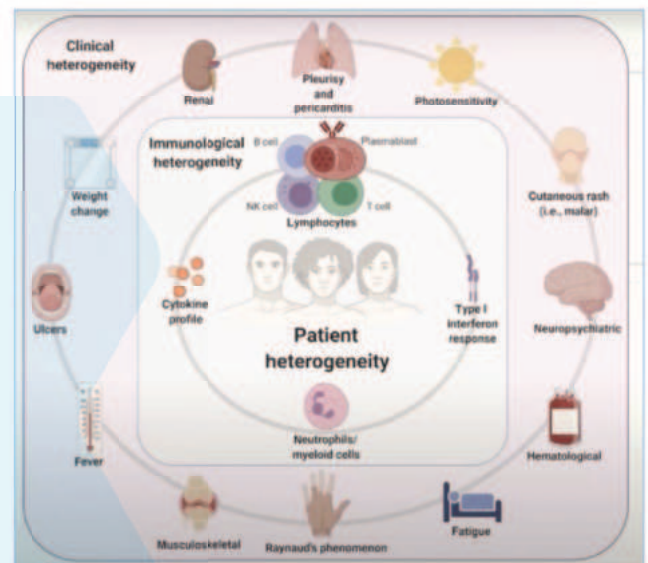
❖ Biểu hiện đa dạng

❖ Đa mục tiêu

- Kiểm soát hoạt tính bệnh
- Tránh tổn thương cơ quan
- Điều trị bệnh đồng mắc
- Hạn chế tác dụng phụ của thuốc

❖ Chưa có nghiên cứu RCT trên tổn thương ngoài thận

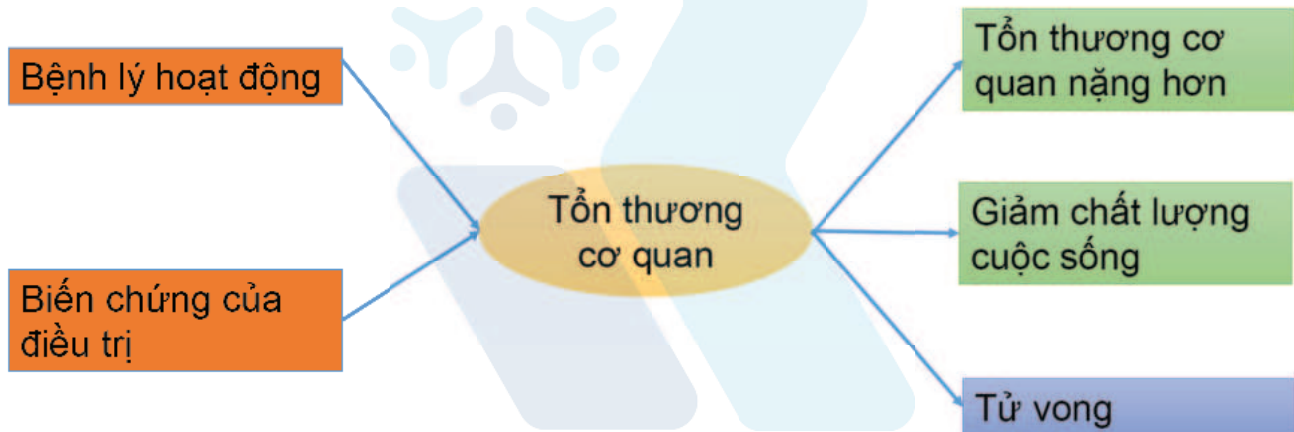
❖ Điều trị dựa vào kinh nghiệm



Fanouriakis, Antonis, et al. "Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus." *Annals of the rheumatic diseases* 80.1 (2021): 14-25.

4

Thay đổi quan niệm



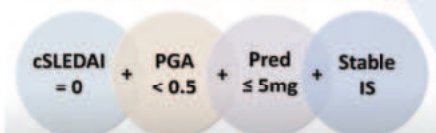
5

Định nghĩa lui bệnh

DORIS 2021

- SLEDAI=0
- PGA <0.5 (0-3)
- Không tính huyết thanh
- Bệnh nhân có thể đang điều trị kháng sốt rét, liều thấp GS (PDN≤5mg) và hoặc thuốc ức chế miễn dịch ổn định bao gồm thuốc sinh học

DORIS 2021 definition of remission in SLE

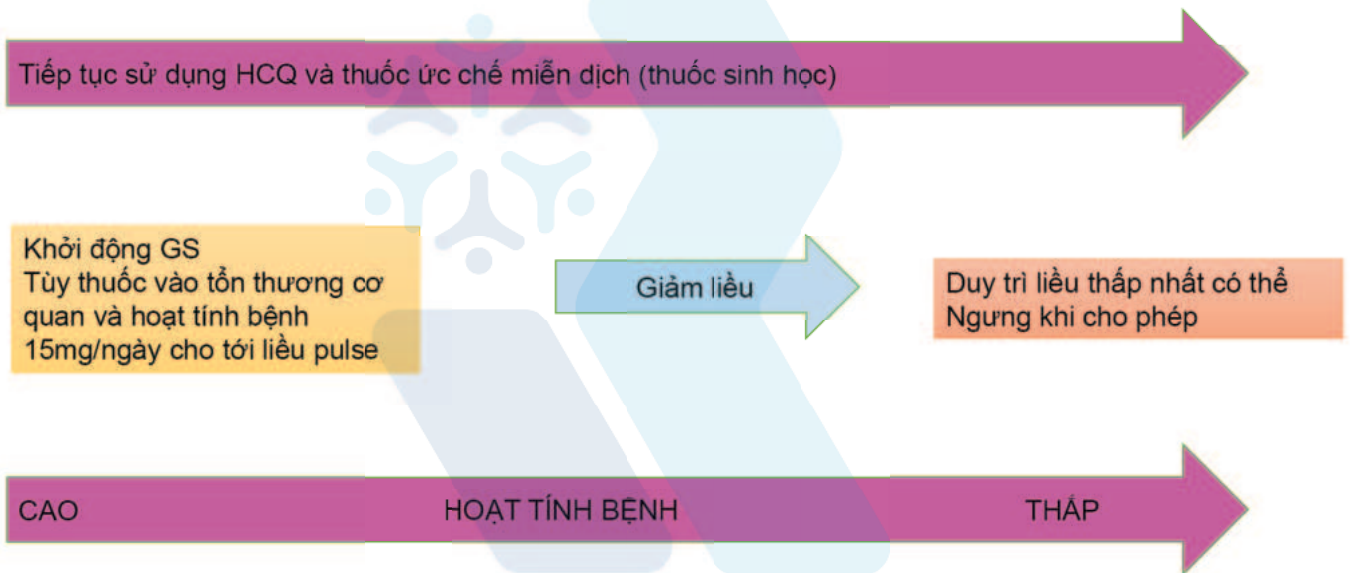


Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)

- SLEDAI≤4
 - Không có bằng chứng đợt bùng phát lupus so với lần khám cuối
 - PGA <1 (0-3)
- Bệnh nhân có thể đang điều trị kháng sốt rét, liều thấp GS (PDN≤7.5mg) và hoặc thuốc ức chế miễn dịch ổn định bao gồm thuốc sinh học

Vollenhoven R et al. Lupus Sci Med 2021
Pitigavdaki S et al. Ann Rheum Dis. 2024

6



7

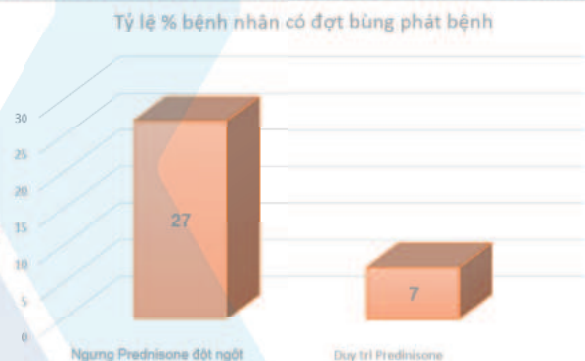
Sử dụng tối thiểu Glucocorticoid

Systemic lupus erythematosus

Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial

Alexis Mathian¹, Micheline Pha¹, Julien Haroche¹, Fleur Cohen-Aubart¹, Miguel Hié¹, Marc Pineton de Chambrun¹, Thi Huong Du Boutin¹, Makoto Miyara², Guy Gorochoy², Hans Yssel², Patrick Cherin¹, Hervé Devilliers³, Zahir Amoura¹

Bệnh nhân ngưng prednisone đột ngột
Chỉ có khoảng 25% bệnh nhân có điều trị thuốc ức chế miễn dịch



8

Sử dụng tối thiểu Glucocorticoid

ACR Open Rheumatology
Vol. 3, No. 8, August 2021, pp 550-557
DOI: 10.1002/acr2.11267
© 2021 The Authors. ACR Open Rheumatology published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Gradual Glucocorticosteroid Withdrawal Is Safe in Clinically Quiescent Systemic Lupus Erythematosus

Konstantinos Tselios, Dafna D. Gladman, Jilidong Su, and Murray B. Urowitz

Nghiên cứu 204 bệnh nhân
chia làm 2 nhóm
- Ngưng GS
- Duy trì GS 5mg/ngày
Theo dõi sau 9-18 tháng

Ở nhóm duy trì cho thấy ít có tổn thương
cơ quan sau 24 tháng
47% bệnh nhân vẫn đang điều trị thuốc ức
chế miễn dịch

Có thể ngưng GS
Cần có các thuốc ức chế miễn dịch hoặc thuốc sinh học để kiểm soát bệnh
tốt hơn sau khi ngưng thành công GS

9

Tselios, Konstantinos, et al. "Gradual glucocorticosteroid withdrawal is safe in clinically quiescent systemic lupus erythematosus." ACR Open Rheumatology 3.8 (2021): 550-557.

GLUCOCORTICOID REGIMENS FOR LUPUS NEPHRITIS



Practice Point. A regimen of reduced-dose glucocorticoids following a short course of methylprednisolone pulses may be considered during the initial treatment of active LN

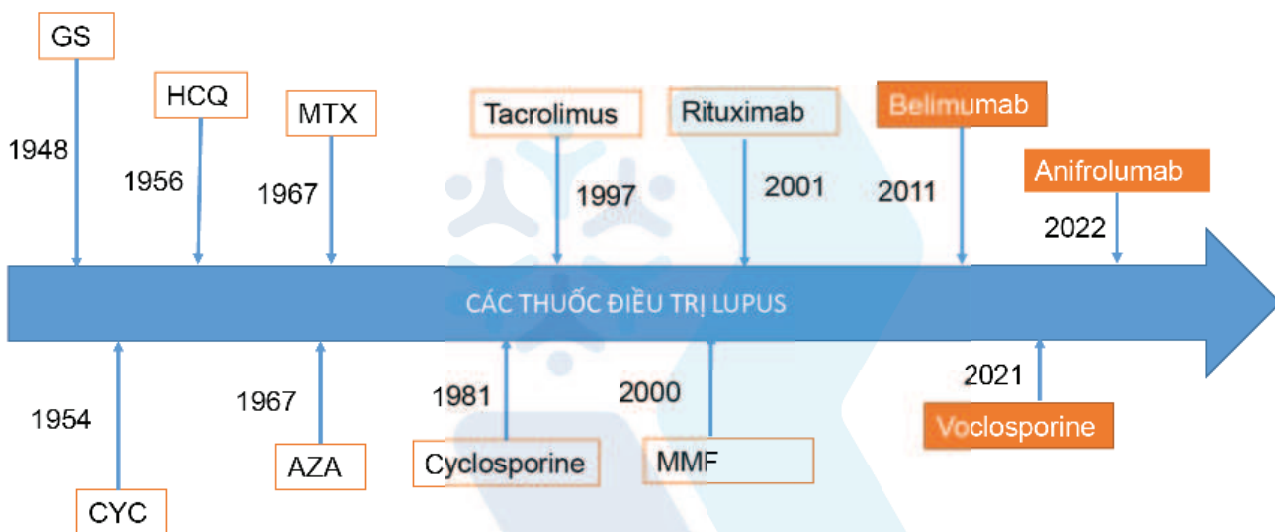
	High-dose scheme	Moderate-dose scheme	Reduced-dose scheme
Methylprednisolone i.v. pulses	Nil or 0.25-0.50 g/day (up to 3 days)	0.25-0.50 g/day (up to 3 days)	0.25-0.50 g/day (up to 3 days)
Oral prednisone equivalent			
Week 0-2	0.8-1.0 mg/kg (max. 80mg/day)	0.6-0.7 mg/kg (max. 50mg)	0.5-0.6 mg/kg (max. 40mg)
Week 3-4	0.6-0.7 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg	0.3-0.4 mg/kg
Week 5-6	30 mg	20 mg	15 mg
Week 7-8	25 mg	15 mg	10 mg
Week 9-10	20 mg	12.5 mg	7.5 mg
Week 11-12	15 mg	10 mg	5 mg
Week 13-14	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Week 15-16	10 mg	5 mg	2.5 mg

Glucocorticoid

EULAR 2019	EULAR 2023
Liều GS được chỉ định thường quy tùy thuộc vào mức độ tổn thương cơ quan (2b/C)	TƯƠNG TỰ
	Mục tiêu tối ưu là hoàn toàn ngưng GC
Liều duy trì $\leq 7.5\text{mg}$ (1b/B)	Liều duy trì prednisone 5mg/ngày (2a/B)
	Liệu pháp bắc cầu "bridging therapy", tương tự như viêm khớp dạng thấp (lowest possible dose for the shortest possible period)

Fanouriakis, Antonis, et al. "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update." *Annals of the rheumatic diseases* 83.1 (2024): 15-29.
Fanouriakis, Antonis, et al. "2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus." *Annals of the rheumatic diseases* 78.6 (2019): 736-745.

Các thuốc điều trị lupus

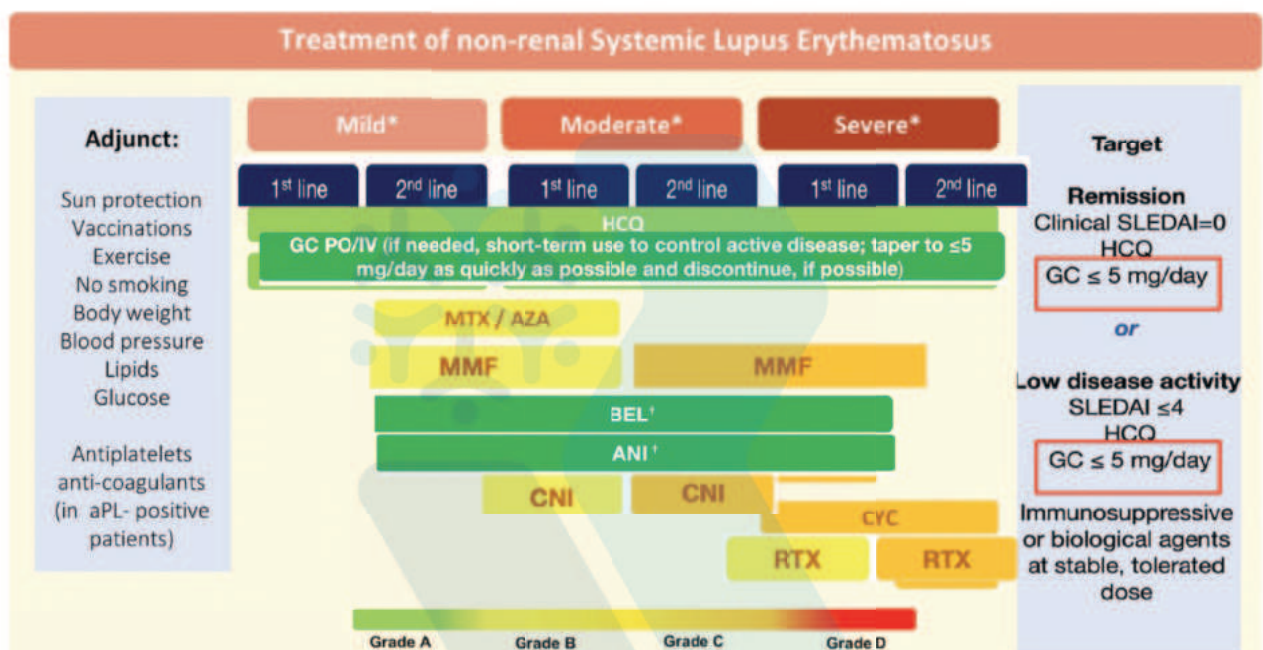


HỘI NGHỊ KHOA HỌC NĂM 2025

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP.HỒ CHÍ MINH



Khuyến cáo điều trị lupus EULAR 2019→ 2023



Fanouriakis, Antonis, et al. "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update." *Annals of the rheumatic diseases* 83.1 (2024): 15-29.
Fanouriakis, Antonis, et al. "2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus." *Annals of the rheumatic diseases* 78.6 (2019): 736-745.

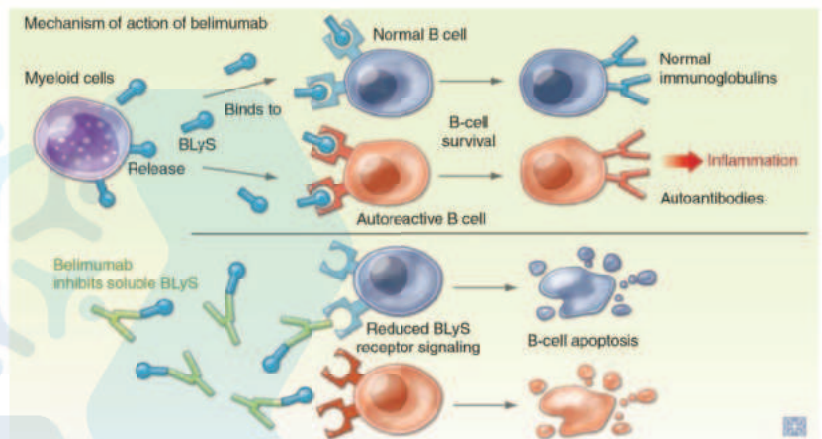
Không đáp ứng HCQ

EULAR 2019	EULAR 2023
Methotexate (1b/B)	Methotexate (1b/B)
MMF (2a/B)	MMF (2a/B)
Azathioprine (2b/C)	Azathioprine (2b/C)
Belimumab(1a/A)	Belimumab (1a/A)
	ANIFROLUMAB (1a/A)

Fanouriakis, Antonis, et al. "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update." *Annals of the rheumatic diseases* 83.1 (2024): 15-29
Fanouriakis, Antonis, et al. "2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus." *Annals of the rheumatic diseases* 78.6 (2019): 738-745.

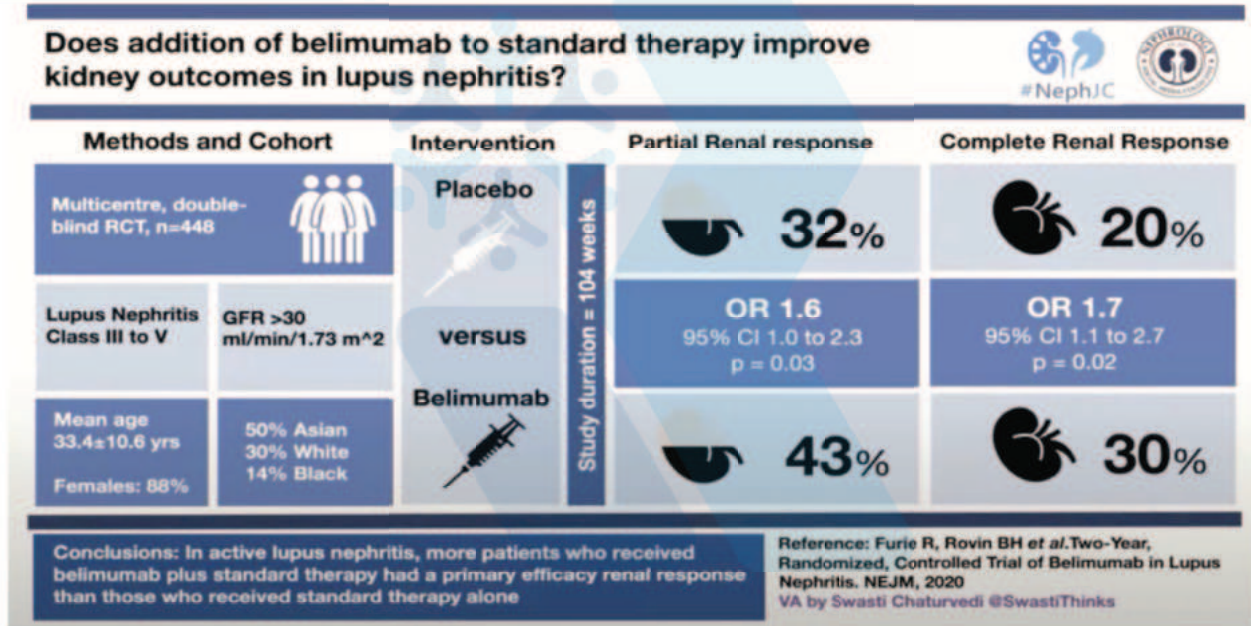
BELIMUMAB

Được chấp thuận năm 2011
Có 2 dạng
- Tĩnh mạch: liều 10mg/kg, 3
liều liên tục mỗi 2 tuần sau đó
mỗi 4 tuần
- Tiêm dưới da: 200mg mỗi
tuần



Dennis, G. J. "Belimumab: a BLyS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91.1 (2012): 143-149.

Belimumab dữ liệu đời thực

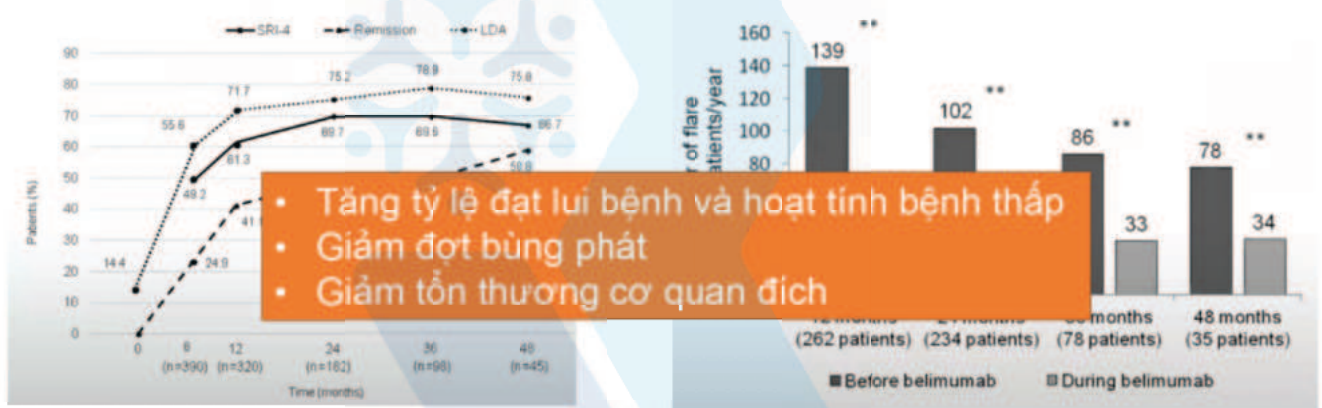


17

Belimumab dữ liệu đời thực

Nghiên cứu BERLISS

Đa trung tâm bệnh nhân lupus kháng trị với 1 thuốc ức chế miễn dịch được điều trị belimumab đường tĩnh mạch
466 bệnh nhân thời gian theo dõi trung bình 18 tháng



Getto, Mariele, et al. "Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting." *Arthritis & Rheumatology* 72.8 (2020): 1314-1324.

Tác dụng phụ belimumab

Phổ biến

- Buồn nôn
- Tiêu chảy
- Sốt
- Đau đầu
- Mệt
- Nhiễm trùng hô hấp
- Phản ứng tiêm truyền

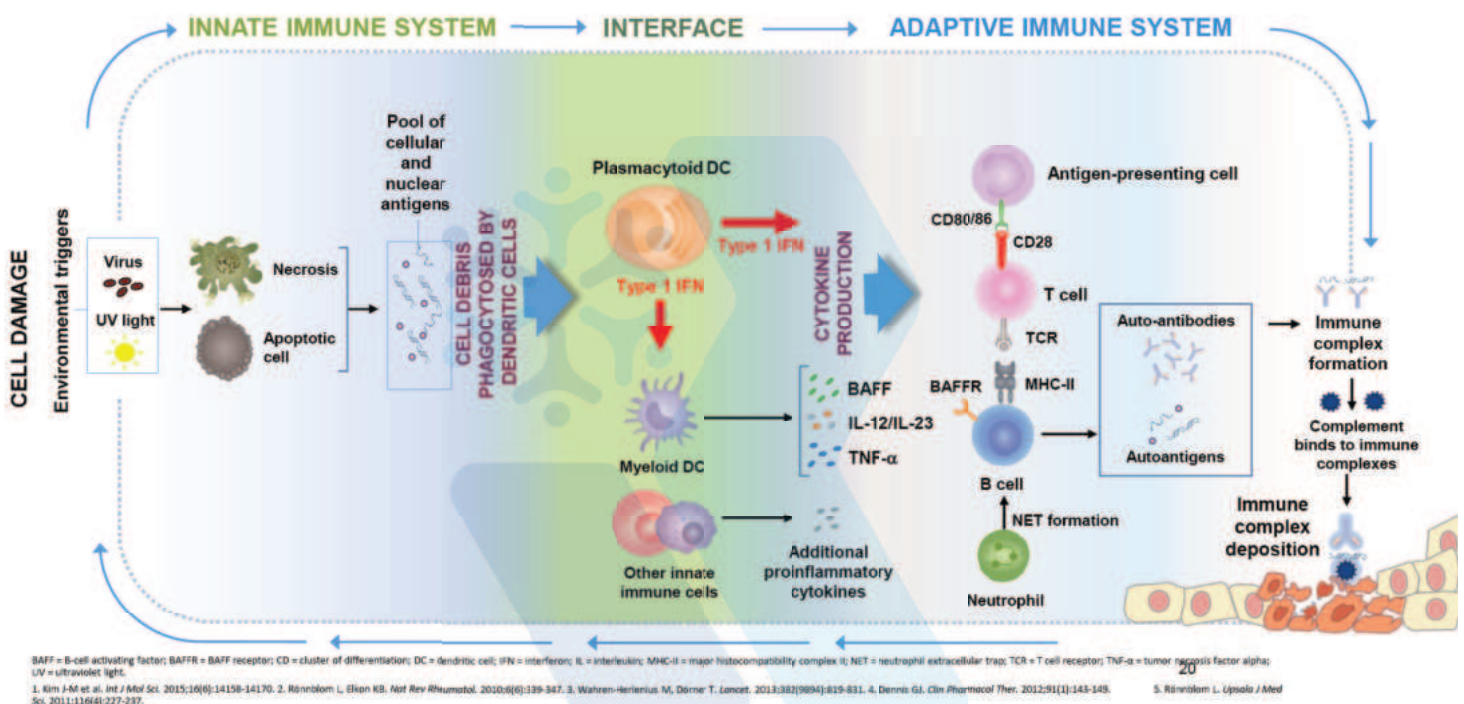
Nặng (ít gặp)

- Nhiễm trùng nặng
- Trầm cảm, ý định tự sát (theo dõi sát ở bệnh nhân có tiền căn trầm cảm)
- Phản ứng quá mẫn
- Tổn thương não đa ổ tiến triển (Progressive multifocal Leukoencephalopathy)

Dennis, G. J. "Belimumab: a BLyS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 91.1 (2012): 143-149.

19

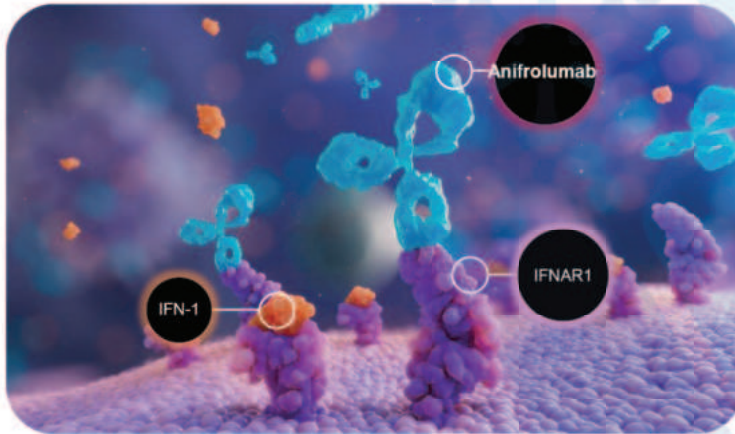
Vai trò Interferon (IFN) tí 1 trong sinh bệnh học của Lupus



HỘI NGHỊ KHOA HỌC NĂM 2025

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP.HỒ CHÍ MINH

Anifrolumab gắn kết với IFNAR1 để ức chế tín hiệu IFN-1, ngăn chặn hoạt động sinh học của interferon loại I (Type I IFN) và các quá trình viêm liên quan.



Cơ chế tác động

Anifrolumab là một kháng thể đơn dòng người, có khả năng gắn kết với IFNAR1 với độ đặc hiệu và ái lực cao để:

- Ức chế tín hiệu IFN-1, từ đó ngăn chặn hoạt động sinh học của interferon loại I (Type I IFNs).
- Kích thích sự nội hóa của IFNAR1, giảm mức độ IFNAR1 trên bề mặt tế bào, làm giảm khả năng lắp ráp thụ thể.
- Ngăn chặn các quá trình viêm và miễn dịch bẩm sinh
- Ngăn chặn sự phân hóa của tế bào plasma và điều hòa lại các nhóm tế bào T ngoại vi, giúp bình thường hóa phản ứng miễn dịch trong cơ thể.

II IN, interferon; II N-1, Type I interferon; II NAR1, subunit 1 of the Type I interferon receptor.

Anifrolumab is not approved yet in KSA

Riggs JM, et al. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261.

Anifrolumab đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân SLE mức độ trung bình đến nặng.

MUSE² N=305 Thử nghiệm pha 2b Anifrolumab 300 mg , IV Q4W + Điều trị chuẩn (ST) (n=99), anifrolumab 1000 mg, IV Q4W + ST (n=104) Giả dược, IV Q4W + ST (n=102)	TULIP-1^{1,3} N=457 Thử nghiệm lâm sàng pha 3 anifrolumab 150 mg, IV Q4W + ST (n=93), Anifrolumab 300 mg , IV Q4W + ST (n=180) Giả dược, IV Q4W + ST (n=184)	TULIP-2^{1,4} N=362 Thử nghiệm lâm sàng pha 3 Anifrolumab 300 mg , IV Q4W + ST (n=180) Giả dược, IV Q4W + ST (n=182)
Tiêu chí chính		
Đáp ứng SRI-4 và giảm OCS ổn định tại tuần 24	Đáp ứng SRI-4 tại tuần 52	Đáp ứng BICLA tại tuần 52
Anifrolumab 300 mg + Điều trị chuẩn và giả dược + Điều trị chuẩn		
34.3% vs 17.6%	49.0% vs 43.0%	47.8% vs 31.5%
Odds ratio (90% CI): 2.4 (1.3, 4.3)^c	Difference (95% CI): 6.0% (-4.2, 16.2)^{1,d}	Difference (95% CI): 16.3% (6.3, 26.3)¹
P value=0.014	Mục tiêu chính không đạt được ý nghĩa thống kê.	P value=0.001

^aPatients with moderate to severe SLE were diagnosed according to ACR classification criteria. ^bST included either one or any combination of the following: antimalarials, immunosuppressants, and/or OCS. ^cThe primary endpoint of MUSE was a combined assessment of SRI-4 and sustained reduction in OCS (<10 mg/day and <0.05 dose at Week 1, sustained for 17 weeks) measured at Week 24. ^d1.0-1 primary endpoint data shown are from the amended rules for restricted medications analysis.

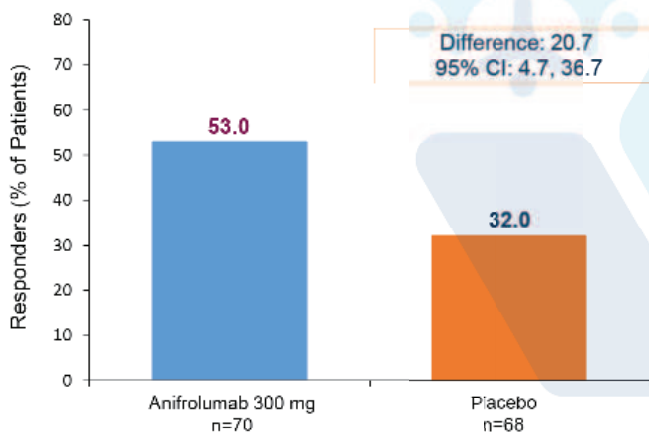
BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; IV, intravenous; OCS, oral corticosteroids; Q4W, every 4 weeks; SLE, systemic lupus erythematosus; SRI-4, SLE Response Index-4; ST, standard therapy.

1. SRI-4 (1.0-1.0) [anifrolumab-free] (Prescribing Information). Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018. 2. Furie R, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):376-386. 3. Furie RA, et al. *Lancet Rheumatol*. 2019;5(2):e208-e215. 4. Morand EF, et al. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221.

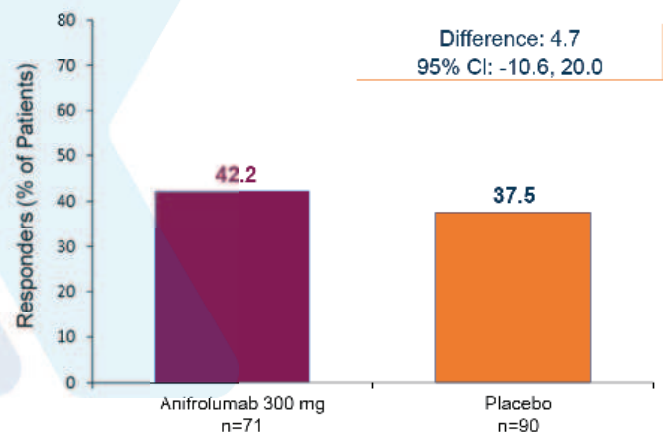
Điều trị bằng Anifrolumab cải thiện số lượng khớp đau so với giả dược

Tỷ lệ bệnh nhân đạt được $\geq 50\%$ giảm số lượng khớp đau ở Tuần 52 ủng hộ phương pháp điều trị Anifrolumab trong TULIP-1 nhưng không ủng hộ trong TULIP-2

TULIP-1: Amended Rules for Restricted Medication^{1,a}



TULIP-2^b



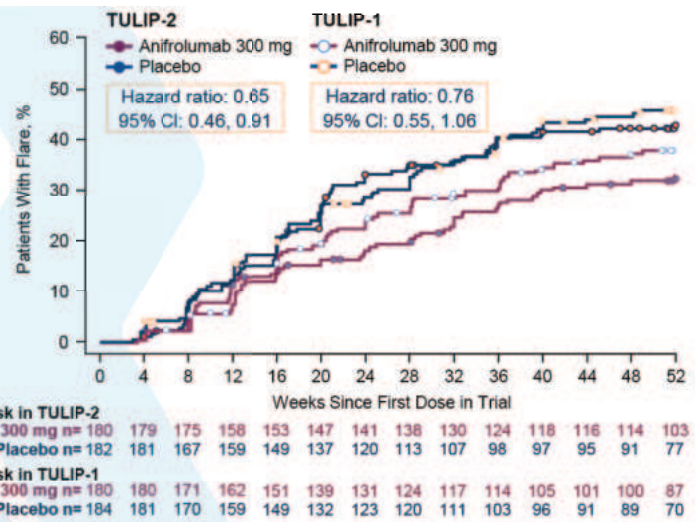
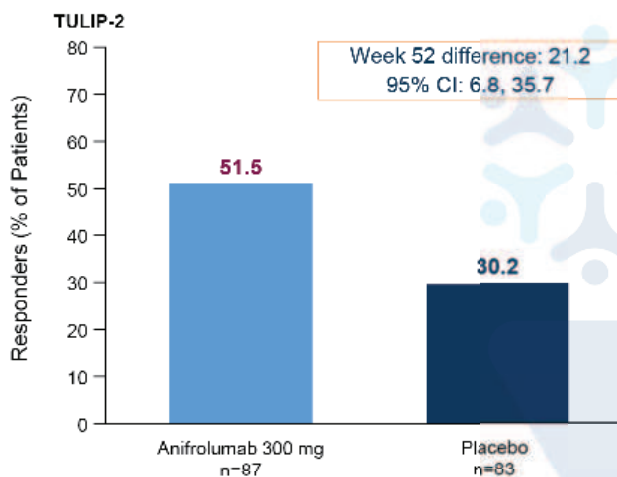
^aIn patients with 20 swollen and 20 tender joints at baseline. ^bIn patients with 28 swollen and 28 tender joints at baseline. ^cFurie RA et al. *Lancet Rheumatol*. 2019;15(4):e208-e219. ^dMorand H et al. *N Engl J Med*. 2020;382(5):211-221.

23

Anifrolumab có khả năng làm giảm các đợt bùng phát ở bệnh nhân SLE và cho phép giảm liều GC.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức giảm corticosteroid đường uống kéo dài xuống $\leq 7,5$ mg/ngày từ tuần 40 đến tuần 52a

Điều trị bằng Anifrolumab kéo dài thời gian bùng phát đầu tiên trong các thử nghiệm TULIP



^aResponders sustained OCS dose reduction to target of ≤ 7.5 mg/d from Week 40 through Week 52 assessed in patients with OCS dose ≥ 10 mg/d at baseline.

1. Morand H et al. *N Engl J Med*. 2020;382(1):211-221.

Furie R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(suppl 1):1028-1029. Abstract SAT0174.

24

Anifrolumab

- Được chấp thuận năm 2021
- Tiêm tĩnh mạch: 300mg mỗi 4 tuần, Tiêm trong 30 phút
- Không được cho ở bệnh nhân có viêm thận

Tác dụng phụ phổ biến

- Nhiễm trùng hô hấp trên
- Ho
- Herpes
- Phản ứng tiêm truyền
- Đau đầu

Tác dụng phụ nghiêm trọng

- Nhiễm trùng nặng
- Tái hoạt EBV, CMV
- Phản ứng quá mẫn
- Trầm cảm, ý định tự sát
- Tổn thương não đa ổ tiến triển: đe dọa tới tính mạng

Niewold, Timothy B. "Targeting type I interferon in systemic lupus erythematosus." *Nature Reviews Rheumatology* 12.7 (2016): 377-378.

25

Khuyến cáo điều trị lupus EULAR 2023

Khuyến cáo	LoA mean (SD)
Ở những bệnh nhân không đáp ứng với hydroxychloroquine (dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với glucocorticoid) hoặc không thể giảm glucocorticoid xuống liều chấp nhận được cho việc sử dụng lâu dài, nên cân nhắc bổ sung các tác nhân điều hòa miễn dịch/ức chế miễn dịch (ví dụ: methotrexate [1b/B], azathioprine [2b/C] hoặc mycophenolate [2a/B]) và/hoặc các tác nhân sinh học (ví dụ: belimumab [1a/A] hoặc anifrolumab [1a/A])	9.32 (0.91)



(1) Điều trị sinh học được bổ sung **anifrolumab**, sau khi được chấp thuận vào năm 2021, cũng như belimumab, là các thuốc sinh học có hiệu quả đã được chứng minh trong việc kiểm soát hoạt động của bệnh, giảm các đợt bùng phát và cho phép giảm liều GC.

EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GC, glucocorticoid; HCQ, hydroxychloroquine; IS, immunomodulating/immunosuppressant; LoA, level of agreement; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus

Fanouriakis A, et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15–29

Một số lưu ý

Belimumab và anifrolumab được lựa chọn đầu tiên cho những trường hợp bệnh nặng tổn thương ngoài thận, không tổn thương cơ quan chính như tổn thương da, khớp...

Anifrolumab có thể được chỉ định thêm vào cho những tổn thương da nặng

Đối với bệnh nhân có tổn thương tâm thần kinh nặng, anifrolumab và belimumab không được khuyến cáo.

Fanouriakis, Antonis, et al. "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update." *Annals of the rheumatic diseases* 83.1 (2024): 15-29.

27



Điều trị ức chế miễn dịch và thuốc sinh học sớm

28

Kết luận



Maheu, L., et al. (2016). In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 45, No. 4, pp. S28-S33). WB Saunders.

29

Thank you for your attention!

30