

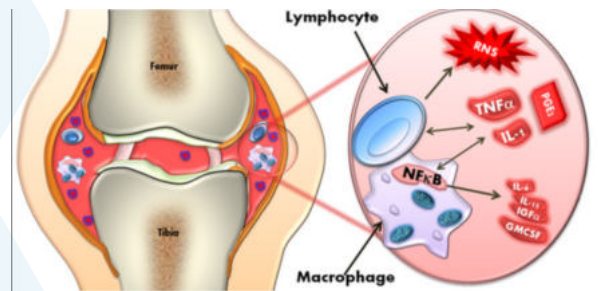


Viêm khớp dạng thấp Khi nào chỉ định điều trị thuốc sinh học và các khuyến cáo giãn liều

Nguyễn Thị Phương Thủy
Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai
Bộ môn Nội, Đại học Y Hà Nội

VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

- ✓ Ảnh hưởng 0,5- 1% dân số những người trưởng thành
- ✓ Là 1 bệnh tiến triển mạn tính, làm mất chức năng vận động của khớp
- ✓ Cần phải điều trị lâu dài
- ✓ Bệnh không thể chữa khỏi ở phần lớn các bệnh nhân
- ✓ Nhiều bệnh nhân không thể ngừng điều trị và có thể phải điều trị suốt đời



Aletaha D, Ann Rheum Dis, 2003;62
Smolen JS, Nat Rev Rheumatology, 2015;11

VIÊM KHỚP DẠNG THẤP – Điều trị

✓ 50% BN bắt đầu điều trị với 1 thuốc DMARDs kinh điển phải ngừng thuốc trong vòng 12- 18 tháng do không có hiệu quả hoặc do tác dụng phụ của thuốc

✓ 20- 30% BN kháng trị với tất cả các thuốc điều trị hiện nay

1 phác đồ điều trị phù hợp

- Tiếp cận điều trị trúng đích: Mức độ hoạt động bệnh thuyên giảm ít nhất là 50% trong vòng 3 tháng
- Giúp BN đạt được lui bệnh bền vững hoặc hoạt động bệnh tối thiểu

Frisell T, Rheumatology, 2019;58

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

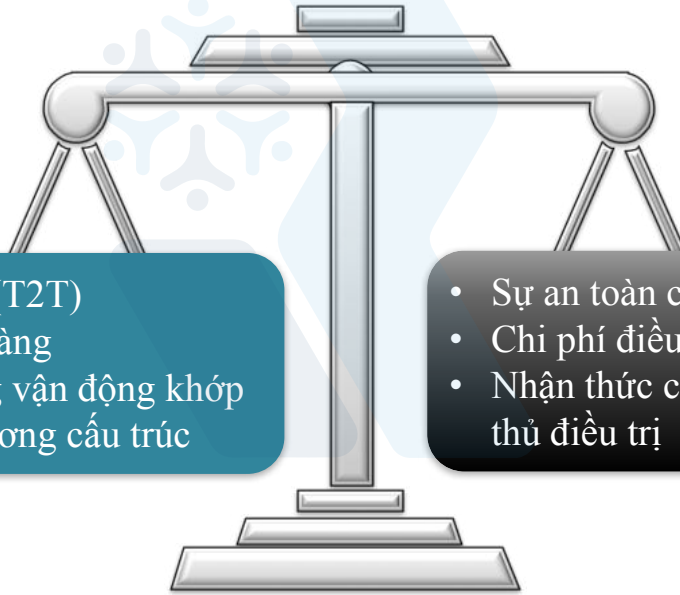
Liana Fraenkel¹, Joan M. Bathon², Bryant R. England³, E. William St.Clair⁴, Thurayya Arayssi⁵, Kristine Carandang⁶, Kevin D. Deane⁷, Mark Genovese⁸, Kent Kwas Huston⁹,

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Cân bằng giữa



- Điều trị trúng đích (T2T)
- Hiệu quả trên lâm sàng
- Cải thiện chức năng vận động khớp
- Phòng ngừa tổn thương cấu trúc

- Sự an toàn của thuốc
- Chi phí điều trị
- Nhận thức của bệnh nhân - Tuân thủ điều trị

Smolen JS, Ann Rheum Dis, 2017; 76.

Các yếu tố tiên lượng xấu trong điều trị VKDT

- Bệnh có mức độ hoạt động mạnh hoặc trung bình mặc dù đang điều trị với các thuốc DMARDs kinh điển
- Các chỉ số đánh giá phản ứng viêm cấp tăng cao: CRP, tốc độ máu lắng
- Nhiều khớp sưng, đau
- RF và/hoặc anti-CCP dương tính, đặc biệt với nồng độ cao
- Hình ảnh hủy xương tại khớp xuất hiện sớm trên Xquang
- Thất bại với ≥ 2 các thuốc DMARDs kinh điển

Smolen JS, Ann Rheum Dis, 2017; 76.

Lựa chọn thuốc trong điều trị VKDT

Dựa vào

- ✓ Mức độ hoạt động bệnh, tiến triển của tổn thương cấu trúc tại khớp
- ✓ Các bệnh lý kết hợp: Viêm gan mạn, viêm phổi kẽ, bệnh lý tim mạch, hội chứng chuyển hóa
- ✓ Tác dụng phụ của thuốc

Mục tiêu điều trị

- ✓ Đạt lui bệnh hoàn toàn - lựa chọn thứ 1
- ✓ Bệnh hoạt động thấp khi không đạt được lui bệnh hoàn toàn - lựa chọn thứ 2
- ✓ Duy trì kéo dài, trong ít nhất là 6 tháng

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2023

Lui bệnh hoàn toàn trong điều trị VKDT

- $DAS28 < 2,6$: Không hoạt động
- $2,6 \leq DAS28 \leq 3,2$: Hoạt động thấp

ACR/EULAR- 2022 - Lui bệnh hoàn toàn: Đạt tất cả các điều kiện

- Số khớp sưng ≤ 1
- Số khớp đau ≤ 1
- $CRP \leq 1$ mg/dl
- Đánh giá của bệnh nhân về toàn thể theo VAS ≤ 2
- $SDAI \leq 3,3$

- Không thay đổi thuốc quá nhanh do tất cả các thuốc có thể phải cần từ vài tuần- vài tháng để đạt hiệu quả tối đa

Felson D.T, Ann Rheum Dis, 2011

Glucocorticoid trong điều trị VKDT

- ✓ Có thể chỉ định - Là biện pháp điều trị cầu nối
 - Bắt đầu điều trị VKDT
 - Thay đổi thuốc DMARDs kinh điển
 - ✓ Dùng trong thời gian ngắn- tối đa là 3 tháng, giảm liều nhanh khi đạt hiệu quả điều trị trên lâm sàng, ngừng thuốc sớm nhất có thể
 - ✓ Liều lượng và đường dùng phụ thuộc vào mức độ hoạt động bệnh
- ✓ Thất bại với điều trị: Phải dùng Glucocorticoid để kiểm soát tiến triển bệnh mặc dù đang duy trì DMARDs kinh điển với liều tối đa

Nam J.L, Ann Rheum Dis, 2014; 73
Lund H.M, Arthritis Rheumatol, 2019; 71

DMARDs kinh điển trong điều trị VKDT

Chỉ định càng sớm càng tốt

- ✓ Ngay sau khi có chẩn đoán VKDT do bệnh không bao giờ tự thuyên giảm

Methotrexat là thuốc được lựa chọn đầu tiên

- ✓ Liều điều trị tối ưu: 20- 25mg/1 tuần
- ✓ Tăng dần liều để đạt hiệu quả điều trị trong vòng 4- 6 tuần

Chống chỉ định hoặc không dung nạp với Methotrexat

- ✓ Chuyển sang Sulfasalazine hoặc Leflunomide

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2019; 79

Đánh giá đáp ứng điều trị VKDT

Theo dõi, đánh giá mức độ đáp ứng điều trị, mức độ hoạt động bệnh 1- 3 tháng /1 lần

Thất bại với điều trị

- Bệnh không thuyên giảm ít nhất là 50% trong 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị

Thất bại với điều trị

- Hoặc không đạt được mục tiêu điều trị- lui bệnh hoàn toàn hoặc bệnh hoạt động thấp trong 6 tháng

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2023

Thất bại với thuốc DMARDs kinh điển

Không đạt được mục tiêu điều trị với 1 thuốc DMARDs kinh điển đầu tiên

Không có các yếu tố tiên lượng xấu

- Chuyển sang 1 thuốc DMARDs kinh điển khác
- Hoặc kết hợp thêm với 1 thuốc DMARDs kinh điển khác

Có các yếu tố tiên lượng xấu

Chỉ định thuốc DMARDs sinh học

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2023; 79

VIÊM KHỚP DẠNG THẤP – Các thuốc sinh học

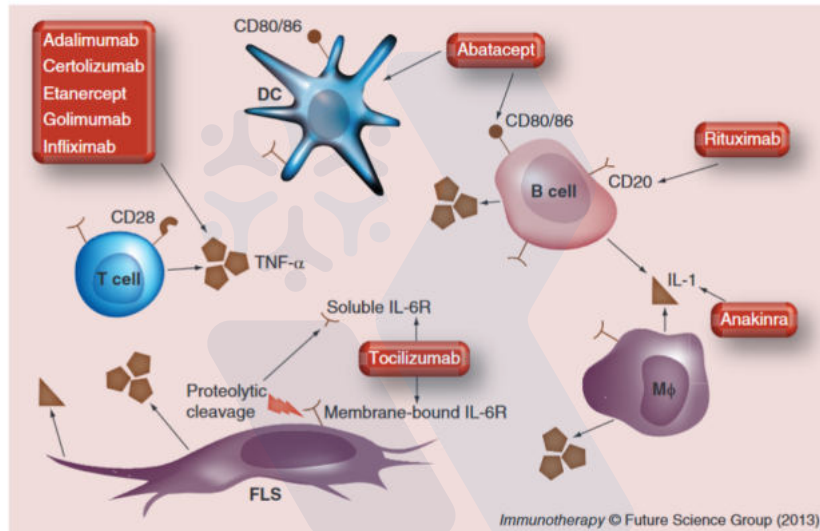
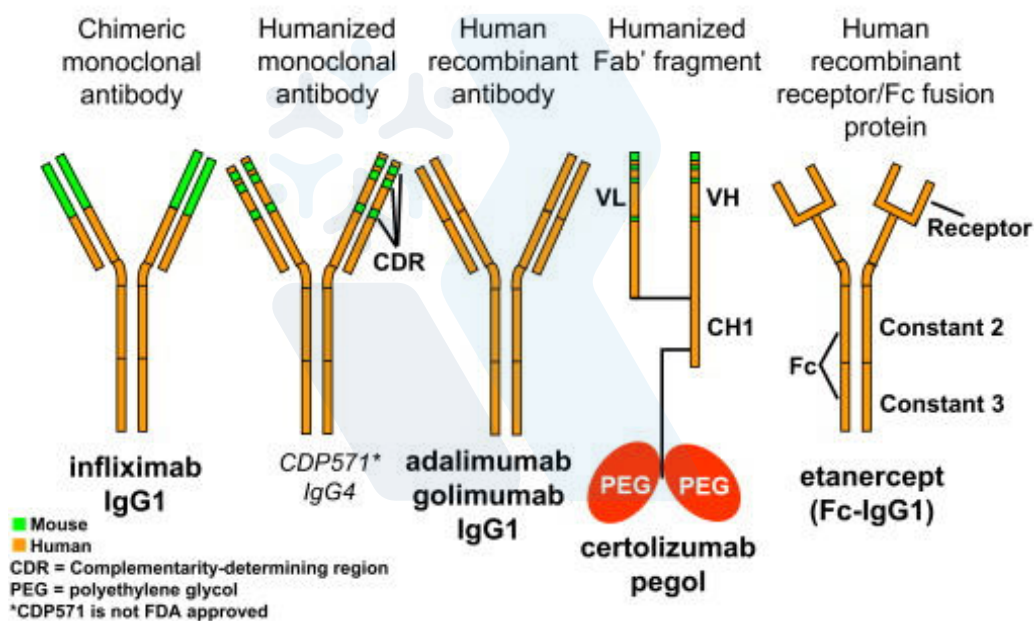


Figure 1. Mechanisms of action of approved biological therapies in rheumatoid arthritis. Simplified description of cytokines and receptors that are targeted by available biological disease-modifying antirheumatic drugs. No respect was paid to compartments such as bone marrow, blood or synovial tissue.
DC: Dendritic cell; FLS: Fibroblast-like synoviocyte; Mφ: Macrophage; R: Receptor.

Meier MP, Immunotherapy, 2013, 5(9)

Các thuốc kháng TNF



Lee, Chinen, and Kavanaugh (2010), J Allergy Clin Immunol, 125 (2): S314-S323

Thuốc DMARDs sinh học trong điều trị VKDT

- 1 Dùng kết hợp với 1 thuốc DMARDs kinh điển
- 2 Điều trị kết hợp có hiệu quả cao hơn so với chỉ dùng duy nhất 1 thuốc DMARDs sinh học
- 3 Giảm tính sinh kháng thể với tất cả các thuốc sinh học khi dùng kết hợp
- 4 Ưu tiên kết hợp với MTX - liều lượng 10mg/1 tuần
- 5 Nếu BN phải dùng thuốc DMARDs sinh học đơn trị liệu → Thuốc ức chế IL-6 sẽ có ưu điểm hơn so với các thuốc kháng TNF

Maini R.N, Arthritis & Rheumatism, 1998; 41
Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2019; 79

Tính sinh miễn dịch của Thuốc kháng TNF

Các yếu tố làm tăng nguy cơ sinh kháng thể kháng thuốc

- Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh VKDT kéo dài
- Bệnh tiến triển nặng
- Có hình ảnh hủy xương tại khớp trên Xquang
- Chỉ số viêm trong huyết thanh tăng cao: CRP, tốc độ máu lắng
- DAS28 cao
- Điều trị thuốc kháng TNF ngắt quãng, không liên tục

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2019; 79

Giãn liều hoặc giảm liều thuốc trong VKDT

Chỉ định

- Sau khi đã ngừng Glucocorticoid
- Bệnh nhân đạt được lui bệnh hoàn toàn hoặc bệnh không hoạt động kéo dài trong ít nhất là 6 tháng

Giãn liều/giảm liều

- Thuốc DMARDs sinh học
- Thuốc DMARDs kinh điển

Cavalli G, Expert Rev Clin Immunol, 2019

Giãn liều hoặc giảm liều DMARDs sinh học - Khái niệm

- Giảm liều thuốc sinh học:
 - + Giảm liều từ từ
 - + Ở phần lớn bệnh nhân là giảm 50% liều lượng thuốc
- Giãn liều thuốc: Tăng khoảng thời gian giữa các mũi tiêm
- Ngừng hẳn thuốc sinh học: “Biologic treatment holidays”

Thực tế lâm sàng: Quyết định về giãn liều/giảm liều hay ngừng hẳn thuốc sinh học

- Chủ yếu dựa vào kinh nghiệm lâm sàng của BS điều trị
- Là 1 thách thức trong thực hành lâm sàng

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2019; 79

Các yếu tố làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh VKDT khi giãn liều/giảm liều DMARDs sinh học

- ✓ Có thời gian mắc bệnh VKDT kéo dài trước khi bắt đầu dùng thuốc sinh học
- ✓ Hủy khớp nhiều trên Xquang
- ✓ RF dương tính
- ✓ Anti-CCP dương tính
- ✓ Viêm màng hoạt dịch khớp khi siêu âm khớp
- ✓ Bệnh nhân khó đạt được lui bệnh hoàn toàn trong 6 tháng khi điều trị với thuốc sinh học

Dierckx S, Arthritis Res Ther, 2020

Giãn liều hoặc giảm liều DMARDs sinh học trong VKDT

Mức độ hoạt động bệnh thấp

- Không đạt được lui bệnh hoàn toàn
- Không giãn liều hoặc giảm liều thuốc DMARDs sinh học
- Tăng nguy cơ có đợt tiến triển bệnh

Bệnh nhân có di chứng của bệnh

- Tổn thương khớp: Hẹp khe khớp, khuyết xương, bào mòn xương
- Hết sức thận trọng khi giãn liều hoặc giảm liều DMARDs sinh học
- Nguy cơ cao của tiến triển các tổn thương tại khớp

Smolen J.S, Rheumatology, 2020; 59
Van Mulligen E, Ann Rheum Dis, 2019; 78

Ngừng thuốc DMARDs sinh học trong VKDT

- ✓ Tăng nguy cơ có các đợt tiến triển bệnh theo thời gian
- ✓ **Giãn liều hoặc giảm liều DMARDs sinh học tốt hơn là ngừng hẳn thuốc**
- ✓ BN có đợt tiến triển sau khi ngừng thuốc DMARDs sinh học → Trên 80% BN đáp ứng với thuốc khi quay trở lại phác đồ điều trị trước đó

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2019; 79
Burmester G.R, Ann Rheum Dis, 2017; 76

Ngừng thuốc DMARDs sinh học trong VKDT

Các yếu tố dự đoán bệnh nhân đạt được lui bệnh hoàn toàn sau khi ngừng thuốc DMARDs sinh học – Biologic treatment holidays

- ✓ Thời gian mắc bệnh VKDT ngắn
- ✓ Mức độ hoạt động bệnh thấp
- ✓ Chỉ định điều trị sớm với thuốc sinh học
- ✓ Đáp ứng nhanh với thuốc

Andreas K, Ann Rheum Dis, 2023

Giảm liều thuốc DMARDs kinh điển trong VKDT

Bệnh nhân chỉ dùng thuốc DMARDs kinh điển

- Không dùng thuốc DMARDs sinh học
- Đáp ứng tốt
- Đạt lui bệnh hoàn toàn trong thời gian dài

Có thể giảm liều thuốc DMARDs kinh điển

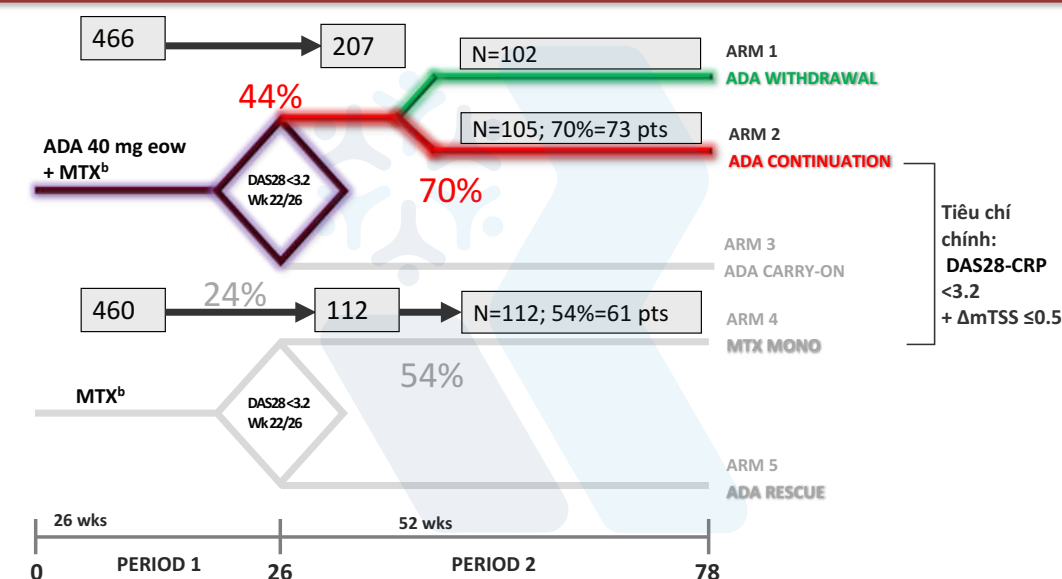
Bệnh nhân điều trị kết hợp thuốc DMARDs kinh điển và DMARDs sinh học

- Ngừng thuốc DMARDs sinh học
- Đạt lui bệnh hoàn toàn trong thời gian dài

Có thể giảm liều thuốc DMARDs kinh điển

Josef S.S, Ann Rheum Dis, 2019; 79

OPTIMA: NGHIÊN CỨU CHỨNG MINH HIỆU QUẢ DUY TRÌ SAU NGỪNG ADALIMUMAB



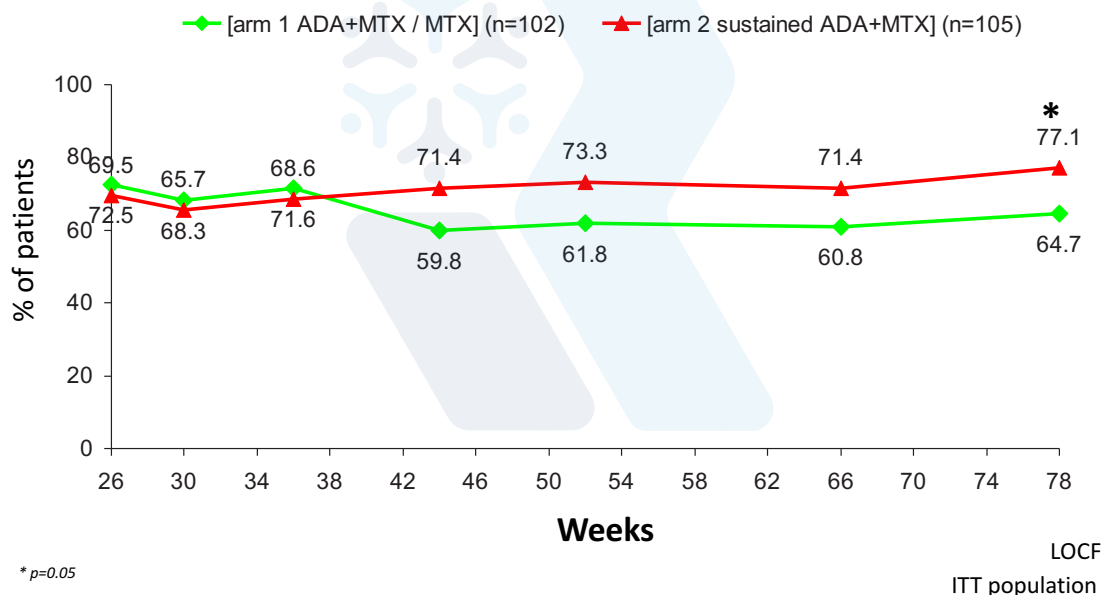
^aTreatment allocation was double-blind in Period 1. In Period 2, treatment re-allocation of patients achieving the target was also double-blind; patients not achieving the target remained masked to original randomisation, but patients and physicians were aware of the subsequent assignments during Period 2; ^bMTX titrated to 20 mg/wk by Week

DAS28, 28-joint Disease Activity Score; eow, every other week; IR, inadequate response; mTSS, Van der Heijde modified total Sharp score; OL, open label

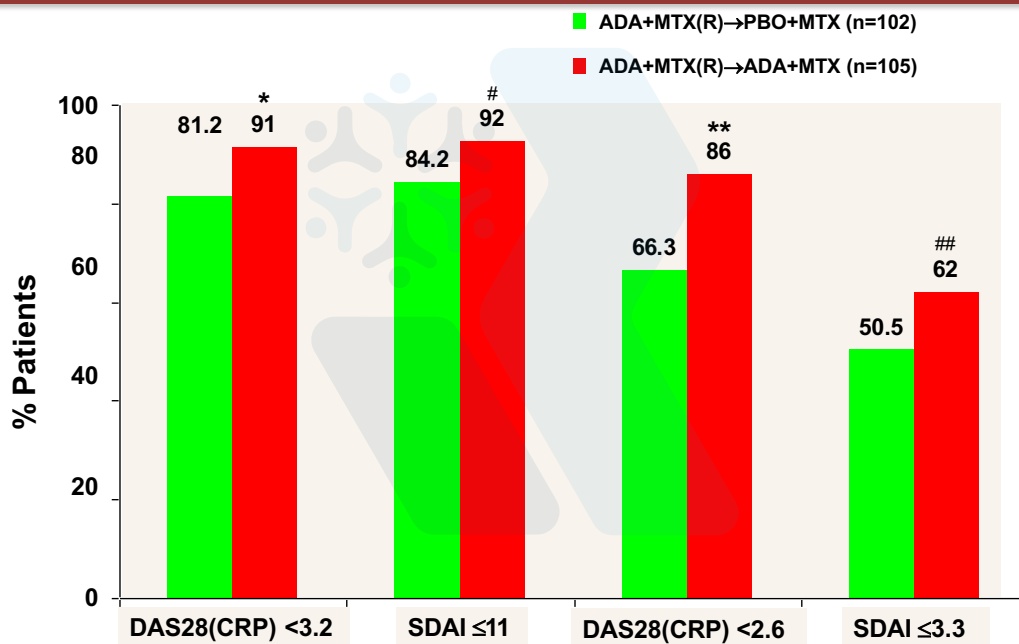
Ref 1 Smolen JS et al., Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):321-32

24

64.7% BỆNH NHÂN ĐẠT ACR70 SAU KHI NGỪNG THUỐC ADALIMUMAB 78 TUẦN



81,2% BỆNH NHÂN ĐẠT HOẠT ĐỘNG BỆNH THẤP SAU GIÃN LIỀU Ở TUẦN 78



LOCF; * $P=0.04$; # $P=0.07$; ** $P=0.001$; ## $P=0.10$

Ref 1 Smolen JS et al., Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):321-32

KẾT LUẬN

- VKDT là 1 bệnh tiến triển mạn tính với tỷ lệ tàn phế cao
- Mục tiêu điều trị là lui bệnh hoàn toàn hoặc hoạt động bệnh tối thiểu sẽ làm giảm các triệu chứng, cải thiện chức năng vận động khớp và chất lượng cuộc sống, ngăn ngừa sự tiến triển của tổn thương tại khớp
- Điều trị trúng đích và tối ưu hóa trong điều trị sẽ giúp đạt được mục tiêu điều trị

