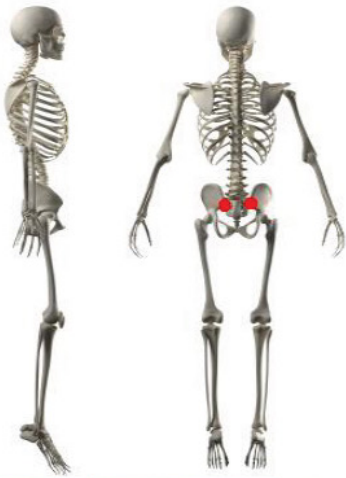




ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ VIÊM KHỚP- CỘT SỐNG



Nguyễn Thị Phương Thủy

Trung tâm Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai

Bộ môn Nội - Đại học Y Hà Nội

Viêm khớp- cột sống

Là nhóm bệnh lý khớp viêm mạn tính, có liên quan đến miễn dịch, với nhiều biểu hiện tương đồng

- Các gen nguy cơ của bệnh: HLA-B27
- Các cơ chế bệnh sinh của bệnh: TNF, IL-17, IL-22/23
- Thường khởi phát bệnh trước 45 tuổi

Biểu hiện lâm sàng

- Tổn thương viêm ở hệ trục: Khớp cùng chậu và cột sống
- Viêm khớp ngoại vi: Viêm 1 khớp hoặc vài khớp ở chi dưới, viêm gân, viêm ngón
- Biểu hiện ngoài khớp: Viêm MBĐ cấp tính, vẩy nến, bệnh lý viêm ruột mạn tính

Garrido-Cumbrera M, Curr Rheumatol Rep, 2019; 21(5)/ Victoria N.C, Curr Rheumatol Rep, 2019; 21(8)

ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society

Phân loại bệnh lý Viêm khớp - cột sống dựa vào biểu hiện chính trên LS

- Viêm khớp- cột sống thể trục không có viêm KCC trên Xquang (non-radiographic axial SpA)
- Viêm cột sống dính khớp (AS) – Chẩn đoán theo tiêu chuẩn New York sửa đổi, 1984
- Viêm khớp phản ứng
- Viêm khớp vảy nến
- Viêm khớp liên quan đến viêm ruột
- Bệnh viêm khớp- cột sống chưa định danh

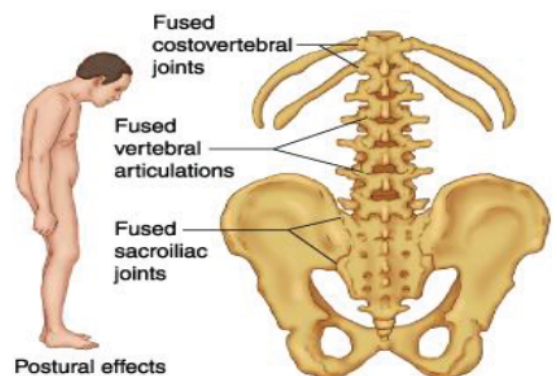
Viêm khớp- cột sống thể trục
(axial SpA = nr-axial SpA + AS)

Viêm khớp- cột sống thể ngoại vi
(peripheral SpA)

Rudwaleit M, Ann Rheum Dis, 2009; 68/ Juergen B, Clin Exp Rheumatol 2018

Tiến triển của VKCS thể trục

- Quá trình viêm tiến triển ngày càng tăng
- Dẫn đến tổn thương cấu trúc tại khớp cùng chậu và cột sống không thể phục hồi
- Giảm các hoạt động thể lực
- Giảm sút chất lượng cuộc sống
- Ảnh hưởng đến công việc và các mối quan hệ xã hội



- Bệnh nhân bị tàn phế, có gánh nặng bệnh tật rất lớn
- Gây gánh nặng cho hệ thống y tế

Laure G, Ann Rheum Dis, 2020; 79(6)

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

Review > Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):130-141. doi: 10.1136/ard-2022-223298.
Epub 2022 Oct 21.

Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis

Review > Rheumatol Ther. 2024 Feb;11(1):19-34. doi: 10.1007/s40744-023-00627-0.
Epub 2023 Dec 18.

The Role of Early Treatment in the Management of Axial Spondyloarthritis: Challenges and Opportunities

Điều trị Viêm khớp- cột sống: Cần hướng đến các mục tiêu lâm sàng khác nhau

Đáp ứng nhanh

Hiệu quả mạnh

Giảm đau khớp- cột sống

Cải thiện mệt mỏi



Đáp ứng điều trị bền vững

An toàn tối ưu

Cải thiện CLCS

Dữ liệu so sánh

Điều trị Viêm khớp- cột sống

✓ Điều trị sớm và tích cực

- Đáp ứng lâm sàng tốt hơn
- Hiệu quả điều trị cao hơn
- Cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh

✓ Cá thể hóa trong điều trị để đạt được hiệu quả tối ưu → Dựa vào

- Các triệu chứng của bệnh: Tổn thương tại hệ trục, khớp ngoại vi, viêm gân, viêm ngón
- Các biểu hiện ngoài khớp: Viêm màng bồ đào, bệnh lý viêm ruột, vẩy nến
- Các bệnh lý đồng mắc, yếu tố tâm thần- xã hội

George E.F; Rheumatology, 2020; 59(4)/ Regel A; RMD Open, 2017; 3(1)

Điều trị không dùng thuốc

Giáo dục bệnh nhân

Thay đổi lối sống

Tập thể dục

Vật lý trị liệu

Phục hồi chức năng

Câu lạc bộ bệnh nhân

- Cải thiện kết cục của bệnh nhân

- ✓ Giảm mức độ hoạt động bệnh
- ✓ Giảm đau khớp và cột sống
- ✓ Cải thiện chức năng vận động của khớp và CS

- Kết hợp với thuốc DMARDs sinh học

- ✓ Tăng hiệu quả điều trị
- ✓ Cải thiện các bệnh đồng mắc

- Nâng cao thể lực - sức khỏe tinh thần

Vander H.D, Ann Rheum Dis; 2017; 76(6)/ Sveaas S.H, Br J Sports Med; 2020

Mục tiêu điều trị VKCS thể trực

- Bệnh nhân không có biểu hiện các triệu chứng trên lâm sàng
 - Không có dấu hiệu của bệnh hoạt động khi xét nghiệm chỉ số viêm
 - Ngăn ngừa được sự tiến triển của tổn thương cấu trúc tại cột sống, khớp cùng chậu
- Lựa chọn số 1:** ASDAS $<1,3 \rightarrow$ Bệnh không hoạt động
 - Lựa chọn số 2:** ASDAS $<2,1 \rightarrow$ Mức độ hoạt động bệnh thấp nếu không thể đạt được lựa chọn số 1

Denis P, Curr Rheumatol Rep, 2020; 22(9)/ Danve A, Nat Rev Rheumatol, 2022

Các nhóm thuốc điều trị VKCS thể trực

- ✓ Thuốc chống viêm giảm đau không steroid – NSAIDs
- ✓ Thuốc DMARDs sinh học
 - Thuốc kháng TNF: Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab
 - Thuốc kháng IL-17A: Secukinumab, Ixekizumab
 - Thuốc ức chế JAK: Tofacitinib
- ✓ Thuốc DMARDs kinh điển: Sulfasalazine, Methotrexat

Ramiro R, Ann Rheum Dis, 2023/ Drosos AA, Eur J Intern Med, 2023

Thuốc NSAIDs là lựa chọn số 1 trong điều trị VKCS

- ✓ Dùng thuốc liên tục trong giai đoạn bệnh hoạt động
 - Giảm viêm tại cột sống, khớp cùng chậu và các khớp khác
 - Kiểm soát mức độ hoạt động bệnh chặt hơn
- ✓ Hiệu quả của các thuốc NSAIDs trong VKCS là tương đồng
- ✓ Lựa chọn loại thuốc và thời gian dùng thuốc kéo dài phụ thuộc:
 - Mức độ hoạt động bệnh
 - Các bệnh lý đồng mắc: Đường tiêu hóa, thận và bệnh tim mạch

Dùng thuốc NSAIDs liên tục tốt hơn là chỉ dùng thuốc theo nhu cầu trong giai đoạn bệnh VKCS thể trực hoạt động

Baraliakos X; Rheumatology; 2017; 56(1)/ Kroon FP, J Rheumatol; 2016; 43(3)

Thuốc NSAIDs và Thực tế Lâm sàng

1/3 số bệnh nhân VKCS thể trực

Không thể dung nạp với thuốc NSAIDs dùng liều cao - kéo dài do tác dụng phụ của thuốc

Trên 40% bệnh nhân VKCS thể trực

Điều trị với thuốc NSAIDs liên tục nhưng ASDAS ≥ 2.1 hoặc BASDAI ≥ 4 → Có chỉ định dùng thuốc DMARDs sinh học

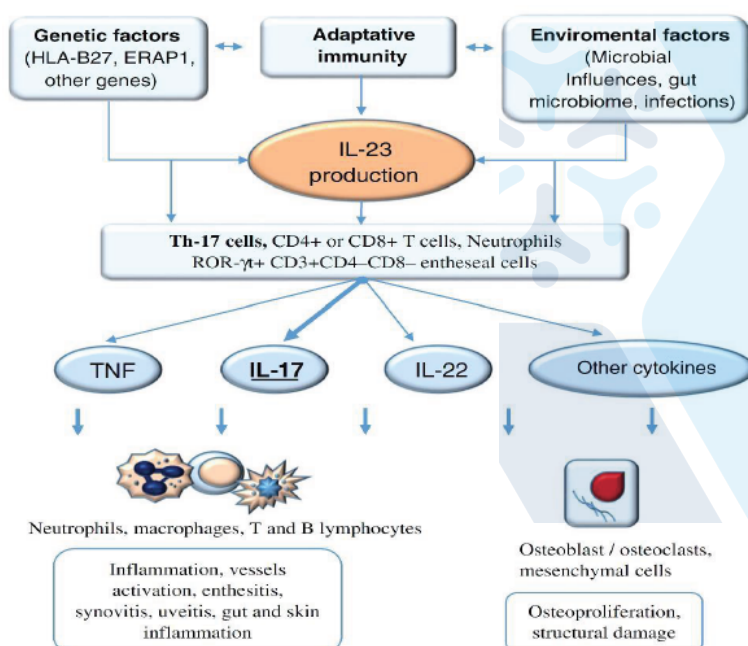
Varkas G, Arthritis Rheumatol, 2016; 68(3)/ Baraliakos X, Rheumatology; 2017; 56(1)

Thuốc DMARDs kinh điển trong điều trị VKCS thể trục

- Chỉ định:
 - + Bệnh nhân có viêm các khớp ngoại vi
 - + Thất bại với thuốc NSAIDs và không thể dùng được các thuốc DMARDs sinh học
- Sulfasalazine: Thuốc được lựa chọn đầu tiên
- Methotrexat, Leflunomide: Không có hiệu quả

Laure G, Ann Rheum Dis, 2020; 79(6)

Những hiểu biết mới về Cơ chế sinh bệnh học



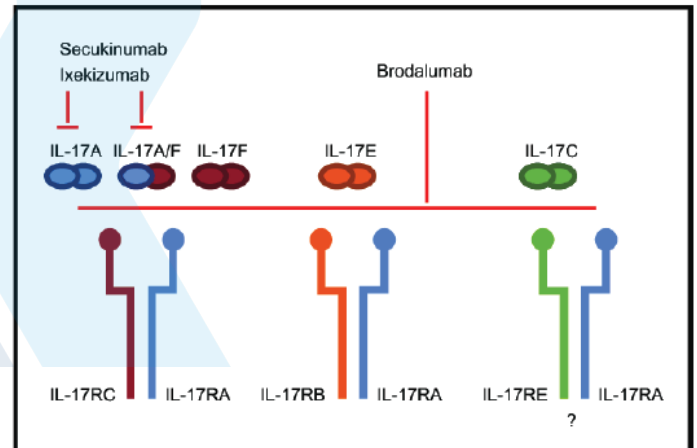
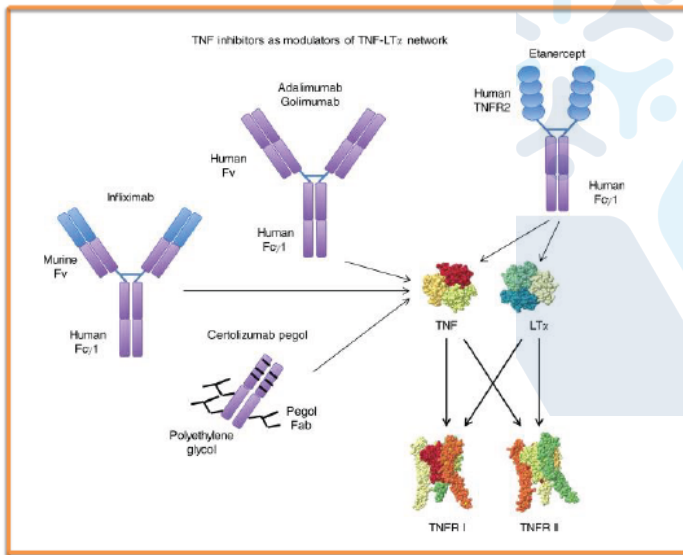
Các cytokine có vai trò quan trọng trong cơ chế gây tổn thương cột sống, khớp, da, viêm gân, tổn thương ngoài khớp của VKCS:

- TNF
- IL-17A
- IL-23/IL-22

Sieper, J. et al. (2015) Axial spondyloarthritis. Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2015.13

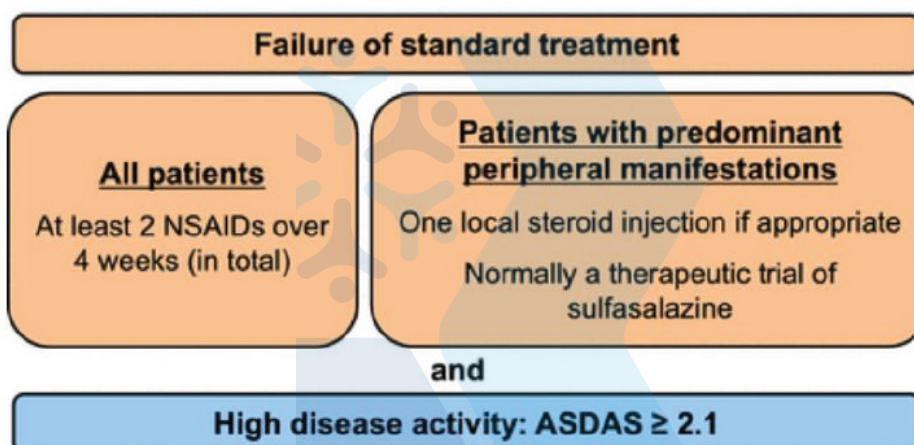
Thuốc DMARDs sinh học

Là những thuốc có hiệu quả nhất trong điều trị VKCS thể trực



Rudwaleit (2004), Ann Rheum Dis, 63(6), 665-670/ Arends S (2011), Arthritis Res Ther, 13(3)

Chỉ định Thuốc sinh học trong VKCS thể trực



Không có các thử nghiệm đối đầu của thuốc DMARDs sinh học và marker sinh học để giúp lựa chọn thuốc sinh học trong điều trị VKCS thể trực

Ramiro R, Ann Rheum Dis, 2023

Lựa chọn thuốc DMARDs sinh học

Review

doi:10.1093

What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor α , interleukin 17, or both?

Rheumatology key messages

- TNF and IL-17 inhibitors are similarly effective by indirect comparison in axial SpA.
- It is unknown if there are axial SpA patients with a better response to TNF or IL-17 blockade.
- A strategy trial is needed to better define the role of both drug classes in axial SpA.

Không có sự khác biệt rõ rệt về hiệu quả của thuốc kháng TNF và thuốc kháng IL-17A trong điều trị VKCS thể trục

Cần đánh giá toàn diện thêm các yếu tố khác

- Biểu hiện ngoài khớp
- Bệnh lý đồng mắc
- Tiến triển của tổn thương trên Xquang
- Tính an toàn của thuốc sinh học

Robinson P.C; Rheumatol Ther; 2019; 6(2)

Tổn thương ngoài khớp trong VKCS

- Nhiều bệnh nhân có kèm theo tổn thương ngoài khớp
- Có đáp ứng khác nhau với thuốc sinh học → Là các thách thức trong lựa chọn thuốc và quyết định điều trị

Viêm màng bồ đào

- Ưu tiên lựa chọn thuốc kháng TNF là kháng thể đơn dòng
- Thuốc kháng IL-17A ít có hiệu quả

Vẩy nến

- Thuốc kháng IL-17A có hiệu quả cao hơn so với thuốc kháng TNF
- Thuốc kháng TNF là lựa chọn số 2

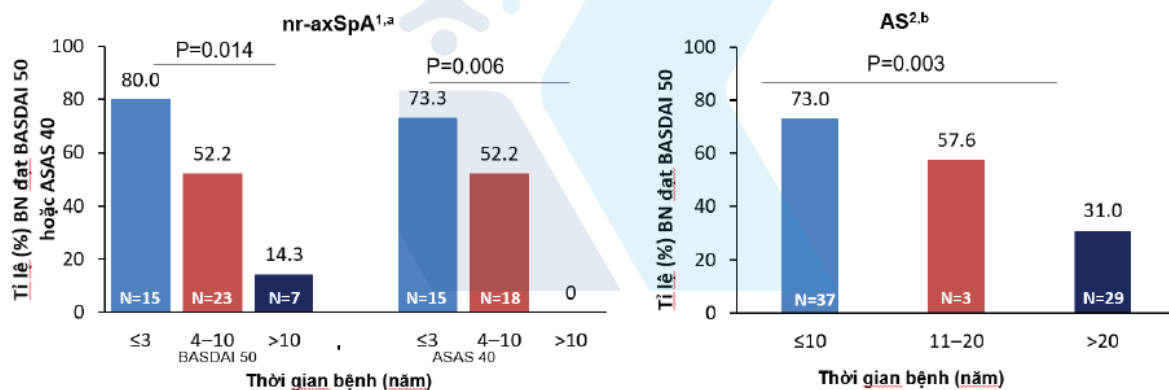
Bệnh lý viêm ruột

- Thuốc kháng TNF có hiệu quả cao
- Thuốc kháng IL-17A không có hiệu quả

Schreiber S, Ann Rheum Dis, 2019; 78(4)/ Fragoulis G.E; Annu Rev Med, 2016; 67/ Van Benthum R.E, J Rheumatol, 2019

Điều trị sớm VKCS thể trục dẫn đến kết quả tốt hơn

Bệnh nhân với thời gian mắc bệnh ngắn hơn có cơ hội đạt được đáp ứng với BASDAI 50 hoặc ASAS 40 cao hơn so với bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dài



Chỉ định điều trị sớm với DMARDs sinh học

Các yếu tố dự đoán tiến triển của tổn thương cấu trúc trên Xquang trong VKCS thể trục

- ✓ Mức độ hoạt động bệnh cao: CRP tăng
- ✓ HLA-B27 dương tính
- ✓ Xquang CSTL: Có hình ảnh cầu xương
- ✓ Nam giới, Hút thuốc lá
- ✓ Công việc yêu cầu hoạt động thể lực nhiều

CONCISE REPORT

High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort

Impact of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Versus Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Treatment on Radiographic Progression in Early Ankylosing Spondylitis: Its Relationship to Inflammation Control During Treatment

Xác định bệnh nhân VKCS thể trục cần được điều trị với thuốc DMARDs sinh học sớm hơn và kiểm soát chặt hơn trong giai đoạn sớm của bệnh

Poddubnyy D, Arthritis Rheum, 2012; 64(5)/ Ramiro S, Ann Rheum Dis, 2014; 73(8)/ Poddubnyy D, Ann Rheum Dis, 2016; 75(12)

Đáp ứng điều trị với DMARDs sinh học

- ✓ Bệnh nhân có béo phì và hút thuốc lá → Tỷ lệ đáp ứng điều trị thấp hơn
- ✓ Các yếu tố dự đoán bệnh nhân sẽ đáp ứng tốt với thuốc sinh học

- 1 Tuổi trẻ < 40 tuổi
- 2 Giới tính: Nam
- 3 Thời gian mắc bệnh ngắn
- 4 Điểm ASDAS cao, BASDAI cao
- 5 Bilan viêm: CRP, tốc độ máu lắng tăng cao
- 6 Điểm BASFI thấp

Juanola X, Adv Ther, 2022/ Webers C, Ann Rheum Dis, 2023

Đánh giá hiệu quả điều trị của DMARDs sinh học

Sau 3 tháng dùng thuốc, dựa vào các chỉ số:

- ASDAS
- BASDAI

$\Delta = \text{ASDAS sau điều trị} - \text{ASDAS trước điều trị}$

$\Delta = \text{BASDAI sau điều trị} - \text{BASDAI trước điều trị}$

Đáp ứng điều trị

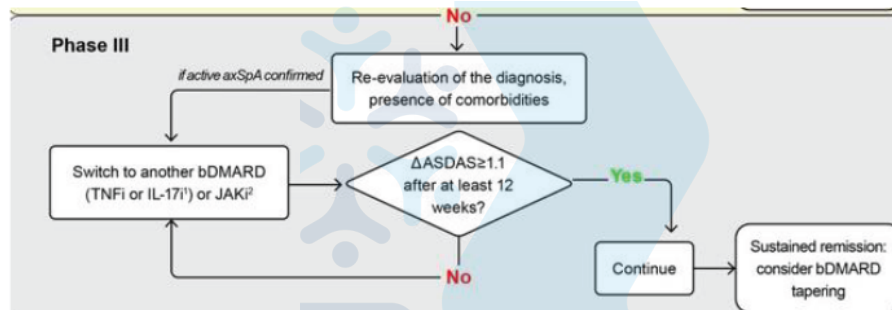
- $\Delta \text{ASDAS} \geq 1,1$
- Hoặc $\Delta \text{BASDAI} \geq 2$
- Hoặc giảm $\geq 50\%$ so với ban đầu

Không đáp ứng điều trị

- $\Delta \text{ASDAS} < 1,1$
- Hoặc $\Delta \text{BASDAI} < 2$
- Hoặc cải thiện < 50% so với ban đầu

Laure G, Ann Rheum Dis, 2020; 79(6)/ Helena M.O, Rheumatology, 2018; 57(6)

Thất bại với thuốc DMARDs sinh học



- ✓ Đánh giá lại chẩn đoán xác định: Chẩn đoán nhầm, chẩn đoán quá mức → Điều trị quá mức
- ✓ Kiểm tra các bệnh lý đồng mắc: Đau do xơ cơ, trầm cảm, thoái hóa khớp → Ảnh hưởng đến hoạt động bệnh và đáp ứng điều trị
- ✓ Đúng bệnh hoạt động → Chuyển sang 1 thuốc DMARDs sinh học khác

Ramiro R, Ann Rheum Dis, 2023

Điều trị VKCS thể trực ổn định – Không hoạt động

- ✓ Dùng thuốc NSAIDs theo nhu cầu

Điều trị trong thời gian ngắn, không nên dùng liên tục

- ✓ Đang điều trị thuốc kháng TNF kết hợp NSAIDs mà bệnh ổn định

Tiếp tục dùng thuốc kháng TNF và ngừng NSAIDs

- ✓ Đang điều trị thuốc kháng TNF kết hợp DMARDs kinh điển mà bệnh ổn định

Tiếp tục duy trì thuốc kháng TNF và ngừng DMARDs kinh điển

- ✓ Đang dùng thuốc DMARDs sinh học mà bệnh ổn định

Tiếp tục dùng thuốc DMARDs sinh học và không nên ngừng thuốc

Laure G, Ann Rheum Dis, 2020; 79(6)

Giãn liều - Giảm liều thuốc DMARDs sinh học

RHEUMATOLOGY

Original article

Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review

Rheumatology 2016;55:1188-1194
doi:10.1093/rheumatology/kew033
Advance Access publication 21 March 2016

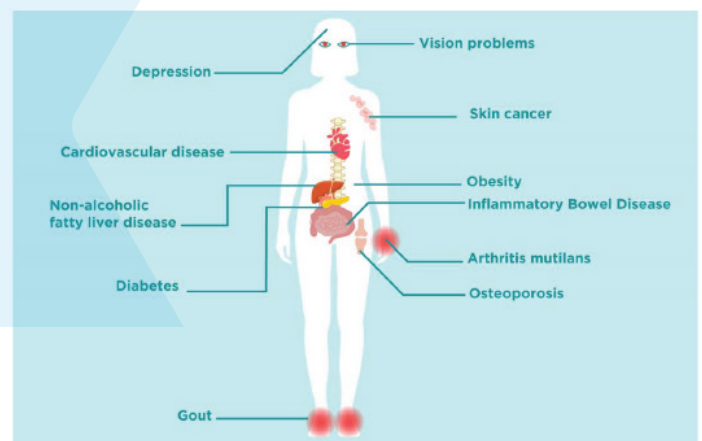
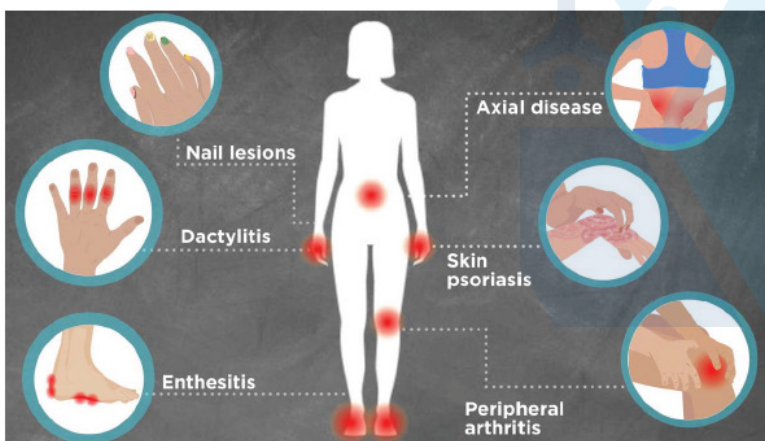
CLINICAL SCIENCE

Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y)

- ✓ BN đạt được lui bệnh bền vững: Đạt mục tiêu điều trị trong thời gian ít nhất là 6 tháng
- ✓ Có thể cân nhắc giãn liều hoặc giảm liều từ từ thuốc DMARDs sinh học, không ngừng thuốc đột ngột: Ưu tiên giãn liều thuốc
- ✓ Sau khi giãn liều thành công → Có thể cân nhắc ngừng thuốc sinh học

VIÊM KHỚP VẬY NẾN

- ✓ Là 1 tình trạng khớp viêm mạn tính, liên quan đến miễn dịch
- ✓ Biểu hiện lâm sàng đa dạng và không đồng nhất, gồm 6 tổn thương chính
- ✓ Có nhiều bệnh lý đồng mắc và gánh nặng bệnh tật lớn



Kishimoto M, Brest Pract Res Clin Rheumatol, 2021/ Cigolini C, Clin Exp Rheumatol, 2022

Recommendation

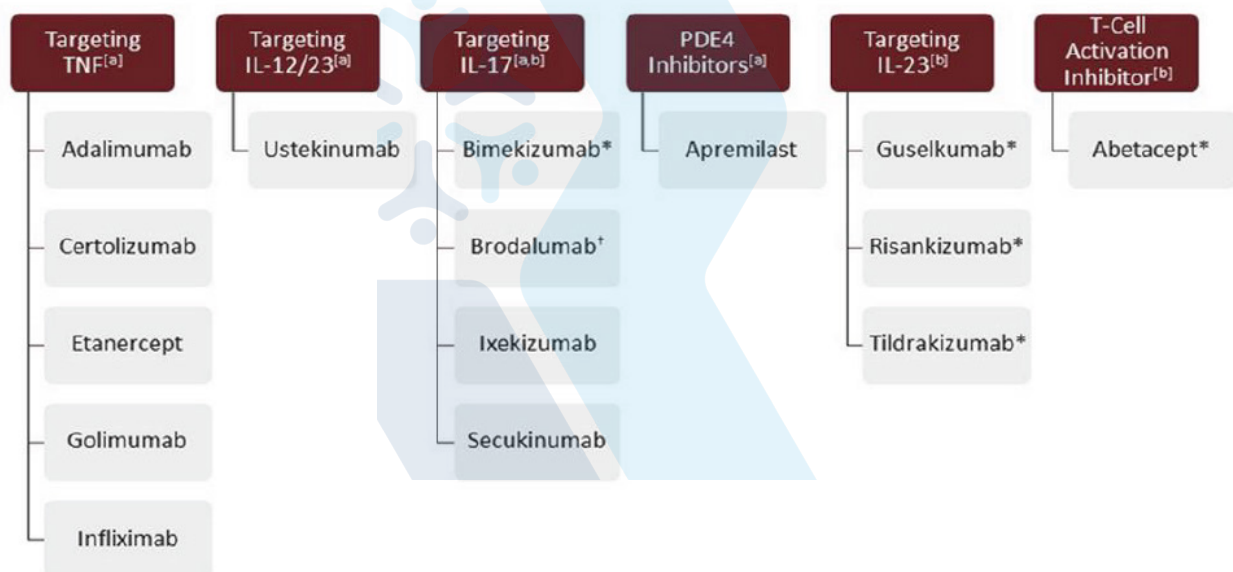


EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update

Review > Nat Rev Rheumatol. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0.
Epub 2022 Jun 27.

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021

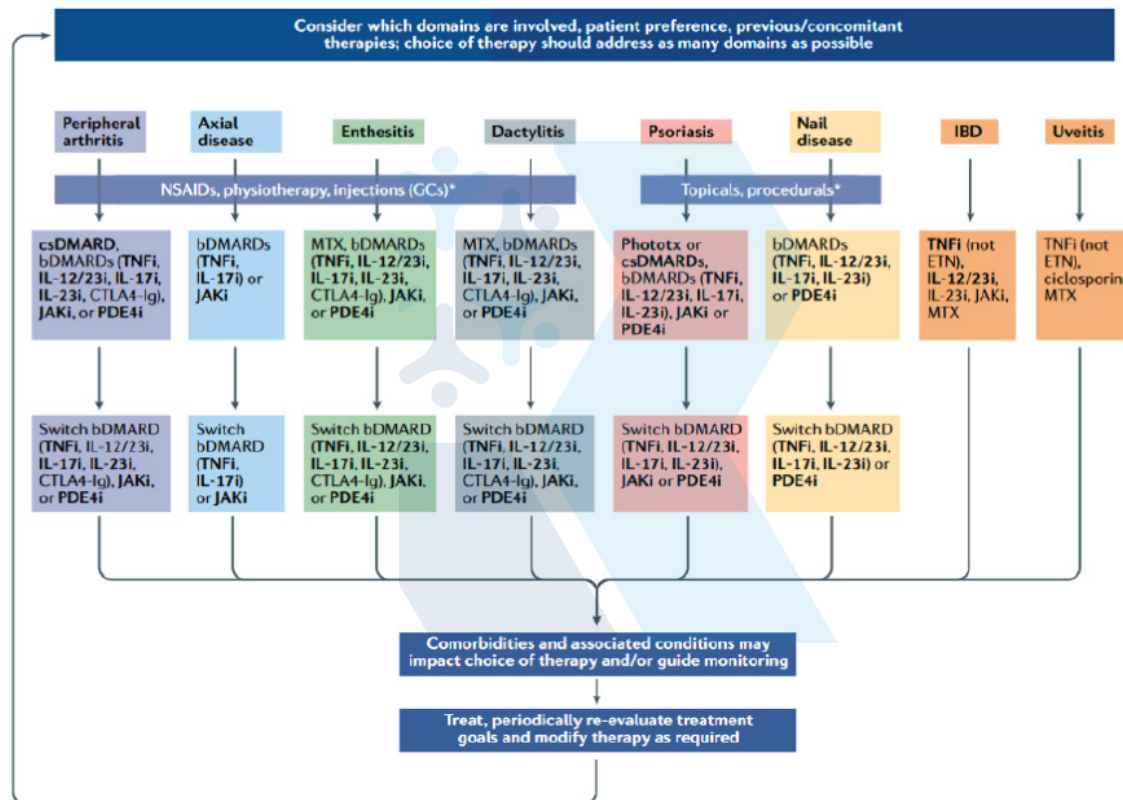
Các thuốc sinh học trong điều trị VKVN



Coates LC, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1060-1071; Wang EA, et al. *Eur J Rheumatol.* 2017;4:272-277.

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2024

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



CLINICAL SCIENCE

Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis

Target	Disease domain											
	Arthritis (ACR 70)		Physical function (HAQ)		Skin (PASI 75)		Enthesitis*		Dactylitis*		Radiographic damage (PsA-mSvdHS)	
TNF [19, 20]												
IL-17A [25-30]												
TNF/IL17A [10]												
CD80/86 [8]												
IL-6 [9]												
IL-23-p19 [6, 7, 31]	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM		
JAK [11-13]												
PDE-4 [33-36]												

	Statistically superior compared to placebo	No difference compared to placebo
	Statistically superior compared to placebo; pre-specified post-hoc analysis	Not evaluated / reported
	Not statistically different compared to placebo; numerically better results	

Kết luận: Viêm khớp- cột sống

- ✓ Là một nhóm bệnh lý khớp viêm mạn tính, gây dính cột sống, khớp cùng chậu và các khớp ngoại vi
- ✓ Bệnh nhân thường có chất lượng cuộc sống thấp, tỷ lệ tàn phế cao
- ✓ Bệnh cần phải được điều trị sớm và tích cực để có hiệu quả điều trị cao hơn
- ✓ Ưu tiên nhóm thuốc có hiệu quả nhất với nhiều tổn thương
- ✓ Cần tư vấn, theo dõi và quản lý bệnh nhân chặt chẽ để tối ưu hóa điều trị

