

Viêm khớp cột sống: khi nào bắt đầu điều trị thuốc sinh học

TS Bùi Hải Bình
Trung tâm Cơ Xương Khớp, bệnh viện Bạch Mai

The presentation is prepared with support from Novartis.
Reference will be provided by presenter upon request.

FA-11378130

NỘI DUNG

- Cập nhật điều trị viêm khớp cột sống: các hướng dẫn điều trị chính
- Khi nào bắt đầu điều trị thuốc sinh học
- Vai trò của các thuốc SH

Chiến lược điều trị axSpA

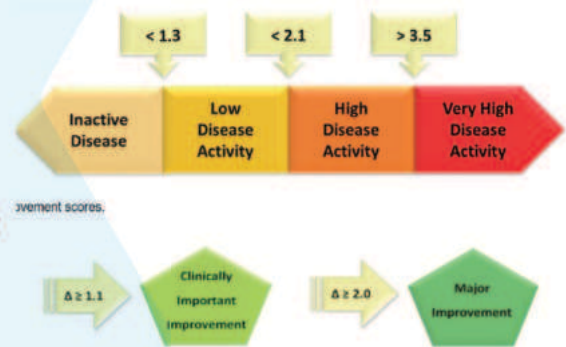
Mục tiêu:

- Tối đa hóa chất lượng cuộc sống (sức khỏe) thông qua việc kiểm soát các triệu chứng và tình trạng viêm, ngăn ngừa tổn thương cấu trúc tiến triển và bảo tồn/bình thường hóa chức năng và tham gia XH
- Thảo luận giữa BN và BS chuyên khoa thấp khớp (là chính)/ điều trị phối hợp đa chuyên khoa
- BS chuyên khoa thấp khớp điều trị theo mục tiêu (T2T), cân nhắc chi phí cá nhân, y tế và XH
- Kết hợp các phương thức điều trị không dùng thuốc và dùng thuốc
- Cá thể hóa điều trị theo các triệu chứng bệnh (biểu hiện trực, ngoại biên, ngoài khớp) và các bệnh kèm theo cùng các yếu tố tâm lý XH

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223196

Theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị

- Việc theo dõi BN axSpA bao gồm các kết quả do BN báo cáo, các phát hiện LS, XN và CDHA. Tần suất theo dõi nên được quyết định trên cơ sở cá nhân tùy thuộc vào các triệu chứng, mức độ nghiêm trọng và phương pháp điều trị
- Việc điều trị nên được hướng dẫn theo mục tiêu điều trị được xác định trước, các chỉ số quan trọng là ASDAS/ BASDAI/MRI/XQ
- ASDAS: hoạt động bệnh mạnh $\geq 2,1$, đích (T2T) là $< 2,1$, theo dõi mỗi 4 tuần (không tốt hơn ASAS-HI (Health Index) cải thiện $> 30\%$, theo dõi mỗi 12 tuần)
- Tương tự khuyến cáo ACR/SAA/SPARTAN 2019: không dùng ASDAS làm T2T
- Đánh giá cải thiện (đáp ứng)



Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223196
Molto A, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:1436–1444. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219585 (TICOSPA)
Ward et al. Arthritis & Rheumatology. Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613. DOI 10.1002/art.41042

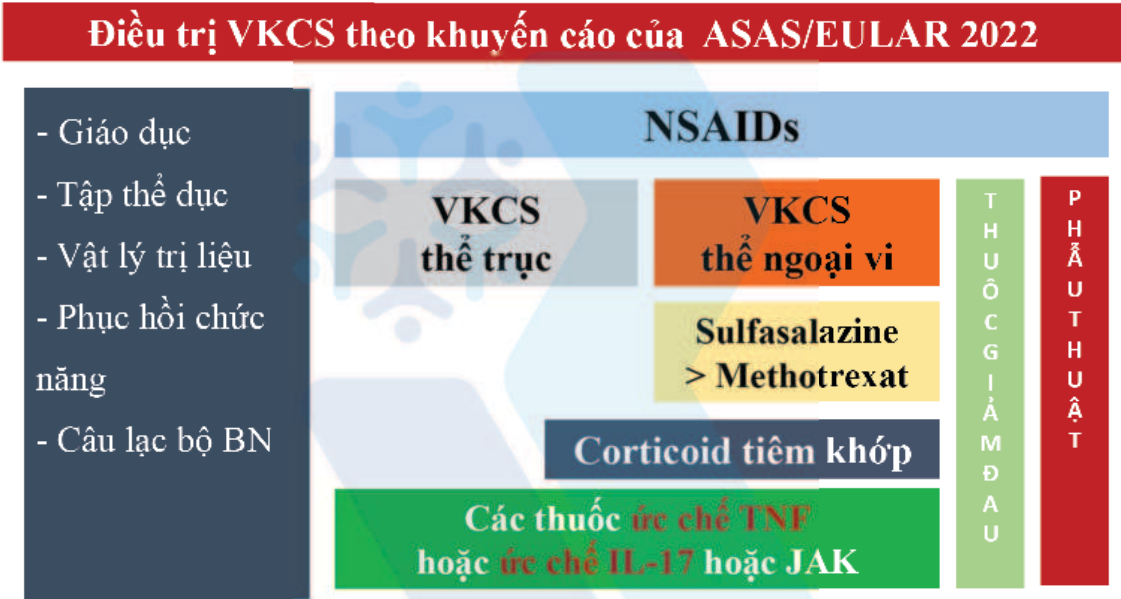
Các chỉ số theo dõi điều trị

Spondyloarthritis				
Table 2 Estimated efficacy outcomes at the last study visit (week 48)				
	Estimated outcomes at week 48		Cluster-adjusted model	Cluster and imbalance-adjusted model
	TC/T2T	UC		
ASAS-HI significant improvement	47.3%	36.1%	NS	NS
ASDAS LDA	76.5%	59.5%	<0.01	0.03
ASDAS ID	25.9%	18.7%	NS	NS
ASDAS CII	61.2%	46.0%	<0.01	0.02
ASDAS MI	16.5%	14.9%	NS	NS
ASAS40	52.3%	34.7%	<0.01	0.01
ASAS20	94.9%	85.9%	<0.01	0.03
BASDAI 50	79.0%	43.8%	0.01	0.03
Physician Global (0–10)	2.0 (0.2)	1.8 (0.2)	NS	NS
CRP (mg/L)	3.9 (1.4)	3.5 (1.5)	NS	NS
BASG (0–10)	2.6 (0.5)	3.4 (0.5)	NS	NS
BASFI (0–10)	1.7 (0.5)	2.4 (0.5)	NS	NS
EQ5D-5L	0.7 (0.1)	0.8 (0.1)	0.02	NS
ASAS-NSAID score	1.5 (2.2)	−4.9 (2.9)	NS	NS

ASAS-HI, ASAS-Health Index; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CII, clinically important improvement; EQ5D, EuroQol 5 domains and 5 levels; ID, inactive disease; LDA, low disease activity; MI, major improvement; NS, non-significant.

Molto A, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:1436–1444. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219585 (TICOSPA)

ĐIỀU TRỊ



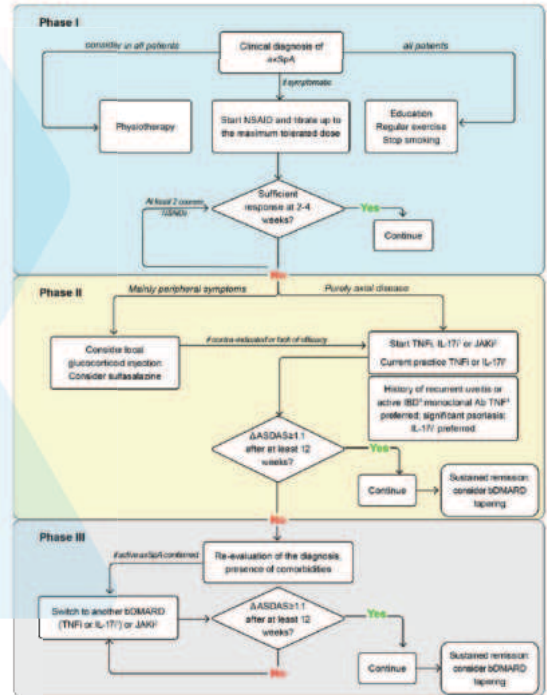
Recommendation

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

Cập nhật hướng dẫn điều trị bệnh lý viêm khớp cột sống thể trục: Khuyến cáo ASAS/EULAR 2022

- Bắt đầu bằng NSAID và chỉnh tới khi đạt liều tối đa có dung nạp; kết hợp vật lý trị liệu và tập luyện, giáo dục về bệnh, ngừng hút thuốc
- Khi không đáp ứng với các biện pháp điều trị truyền thống → chỉ định thuốc sinh học
- Khi thất bại hoặc không dung nạp với 1 thuốc kháng TNF → đổi một thuốc kháng TNF khác hoặc kháng IL-17

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296



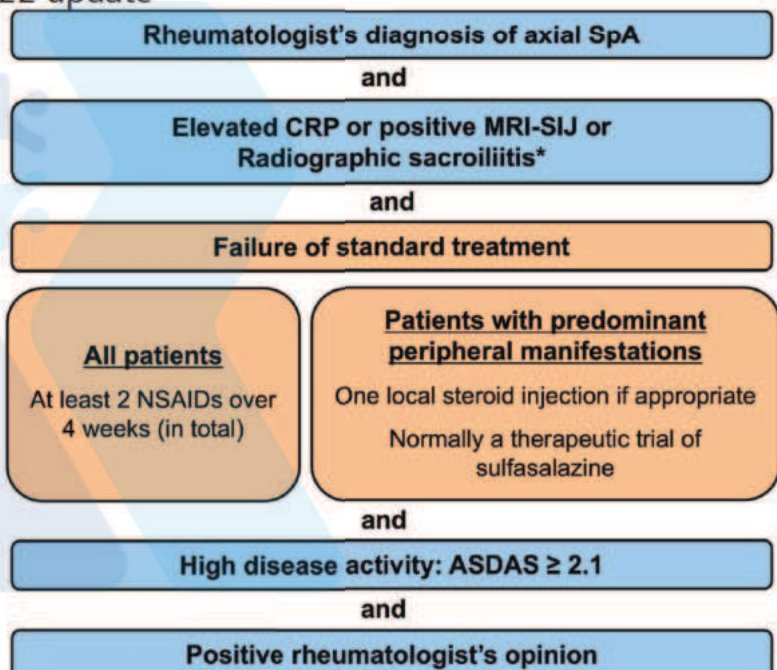
Recommendation

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

Chỉ định thuốc sinh học:

- Tăng CRP hoặc viêm khớp cùng chậu trên MRI, hoặc trên XQ
- Không đáp ứng với các biện pháp điều trị truyền thống:
 - + Thất bại với ít nhất 2 thuốc NSAID với thời gian trên 4 tuần (có thể phối hợp hoặc thay bằng thuốc giảm đau)
 - + BN có các triệu chứng ngoại vi nổi bật: tiêm corticosteroid tại chỗ và dùng DMARD kinh điển, ưu tiên SSZ
- Bệnh vẫn hoạt động mạnh: ASDAS $\geq 2,1$

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296



Recommendation

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

CRP > Viêm KCC trên MRI > viêm KCC trên XQ về mức độ dự đoán đáp ứng với thuốc SH, đặc biệt là thuốc kháng TNF

- CRP: đánh giá mức độ HDB
- Trường hợp nr-axSpA: ngoài CRP có thêm biểu hiện viêm KCC trên MRI
- Trường hợp rx-axSpA: XQ là yếu tố tiên lượng bệnh, đặc biệt khi có xuất hiện các cầu xương, tuy nhiên thường xh muộn (sau 2 năm). Đây là yếu tố khẳng định cần có để sử dụng một số thuốc như infliximab, JAKi

Rheumatologist's diagnosis of axial SpA

and

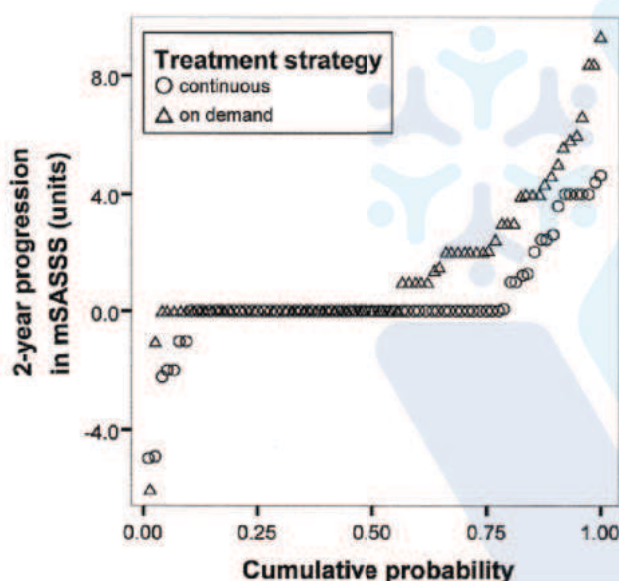
Elevated CRP or positive MRI-SIJ or Radiographic sacroiliitis*



Mức độ hoạt động bệnh
Dự đoán đáp ứng với thuốc SH
Cần có để sử dụng thuốc sinh học

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296

Vai trò của NSAIDs trong điều trị VKCS



Wauders et al. Arthritis Rheum 2005;52:1756-65.

and

Failure of standard treatment

All patients

At least 2 NSAIDs over 4 weeks (in total)

Patients with predominant peripheral manifestations

One local steroid injection if appropriate
Normally a therapeutic trial of sulfasalazine

- Lựa chọn đầu tiên cho hầu hết BN
- Cải thiện đau và cứng khớp
- Hiệu quả hạn chế trên vận động CS và đáp ứng viêm cấp
- **Có thể giảm tiến triển trên tổn thương cấu trúc**
- Cần sử dụng liều cao cho phép, liên tục
- Khi dùng kéo dài: tác dụng phụ
- Hiệu quả trên các biểu hiện ngoài khớp?

Quan điểm của ASAS-EULAR 2022 về dùng NSAIDs

Sử dụng NSAIDs:

- Là lựa chọn đầu tiên
- Dùng liên tục (continuous NSAIDs) hay dùng theo nhu cầu (on-demand): dùng liên tục tốt hơn theo nhu cầu khi cần kiểm soát triệu chứng
- Khi đã kiểm soát được triệu chứng: chuyển sang dùng theo nhu cầu, vì nguy cơ tác dụng phụ khi dùng liên tục kéo dài
- Không dùng liên tục để nhằm mục đích kiểm soát tiến triển bệnh về cấu trúc

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296

> Rheumatol Int. 2024 Mar;44(3):483–495. doi: 10.1007/s00296-023-05484-2. Epub 2023 Oct 17.

Predictors of treatment failure of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis with focus on haptoglobin, haptoglobin polymorphism and zonulin

Đối tượng: axPsA điều trị NSAID (BN mới hoặc đã thất bại với 1 NSAID)

Mục tiêu: xác định các yếu tố nguy cơ dẫn đến thất bại điều trị sau 4 tuần (BASDAI ≥ 4), trong đó có nồng độ zonulin, haptoglobin

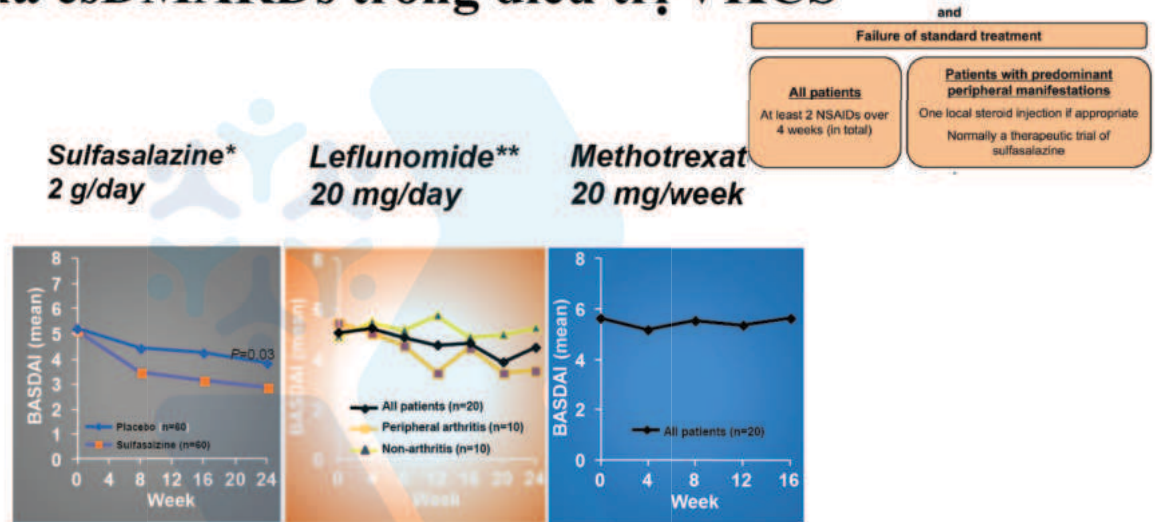
Kết quả: 71% BN thất bại với NSAID; có các yếu tố liên quan:

- Nồng độ zonulin cao hơn
- Viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cùng chậu trên X-quang, viêm khớp cùng chậu trên MRI
- Thời gian bệnh kéo dài, mức độ hoạt động bệnh mạnh (BASDAI cao, VAS cao)
- Ngoài ra, các mối tương quan tích cực sau đây đã được tìm thấy: nồng độ haptoglobin với CRP ($r = 0,56$; $p = 0,0004$) và VSS ($r = 0,62$; $p < 0,0001$), cũng như giữa nồng độ zonulin và số lượng bạch cầu ($r = 0,5$; $p = 0,0003$)

Kết luận: xác định được một số yếu tố liên quan đến thất bại điều trị NSAID ở axSpA, trong đó có nồng độ zonulin. Khuyến nghị: áp dụng để phát hiện những BN cần cân nhắc các PP điều trị phù hợp hơn

Chmielińska M et al. Rheumatol Int. 2024 Mar;44(3):483–495. doi: 10.1007/s00296-023-05484-2
Sturgeon and Fasano. TISSUE BARRIERS 2016, VOL. 4, NO. 4, e1251384 (19 pages)
<http://dx.doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>

Vai trò của csDMARDs trong điều trị VKCS



- Có thể cải thiện viêm khớp ngoại biên
- Ít hiệu quả với thể trực đơn thuần

*Braun J, ..., Sieper J. *Ann Rheum Dis* 2006 Apr 10; Epub

**Haibel H, ..., Sieper J. *Ann Rheum Dis* 2005;64:124-6.

*Haibel H, ..., Sieper J. 2006; Aug 10; Epub.

Lựa chọn thuốc SH nào: TNFi hay IL-17i

- Trước kia là TNFi: do xh sớm, nhiều nghiên cứu, data chứng minh hiệu quả
- Ngày nay IL-17i có thể là lựa chọn thay thế khởi đầu (tương đương TNFi)
- JAKi: được chỉ định cho r-axSpA, hiện đã có thuốc (upadacitinib) chỉ định cho nr-axSpA; ít NC, ít data, ít kinh nghiệm đt, nhiều TD phụ > TNFi (trên tim mạch, ác tính (u lympho)), -> không khuyến cáo cho BN trên 50 t, có yếu tố nguy cơ tim mạch

Chỉ định thuốc Sinh học trong điều trị axSpA

New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice

Sayam Dubash^{1,2}, Dennis McGonagle^{1,2} and Helena Marzo-Ortega^{1,2}

Ther Adv Chronic Dis
 2018; 9(1): 77-87
 DOI: 10.1177/
 2040622317743486
 © The Author(s), 2017
 Reprints and permissions:
<http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

AS	nr-axSpA
Adalimumab ⁷⁰	Adalimumab ⁷⁴
Etanercept ⁷¹	Etanercept ⁷⁵
Golimumab ⁷²	Certolizumab pegol ⁷³
Infliximab ⁷⁶	Certolizumab pegol ⁷³
Certolizumab pegol ⁷³	Golimumab ⁷⁶
Certolizumab pegol ⁷³	Secukinumab JAKi (upadacitinib)
Secukinumab ⁸⁰	
Secukinumab ⁸⁰	
JAKi	

Sayam Dubash. Ther Adv Chronic Dis. 2017 Dec 14;9(3):77–87. doi: 10.1177/2040622317743486

Lựa chọn thuốc SH nào: TNFi hay IL-17i

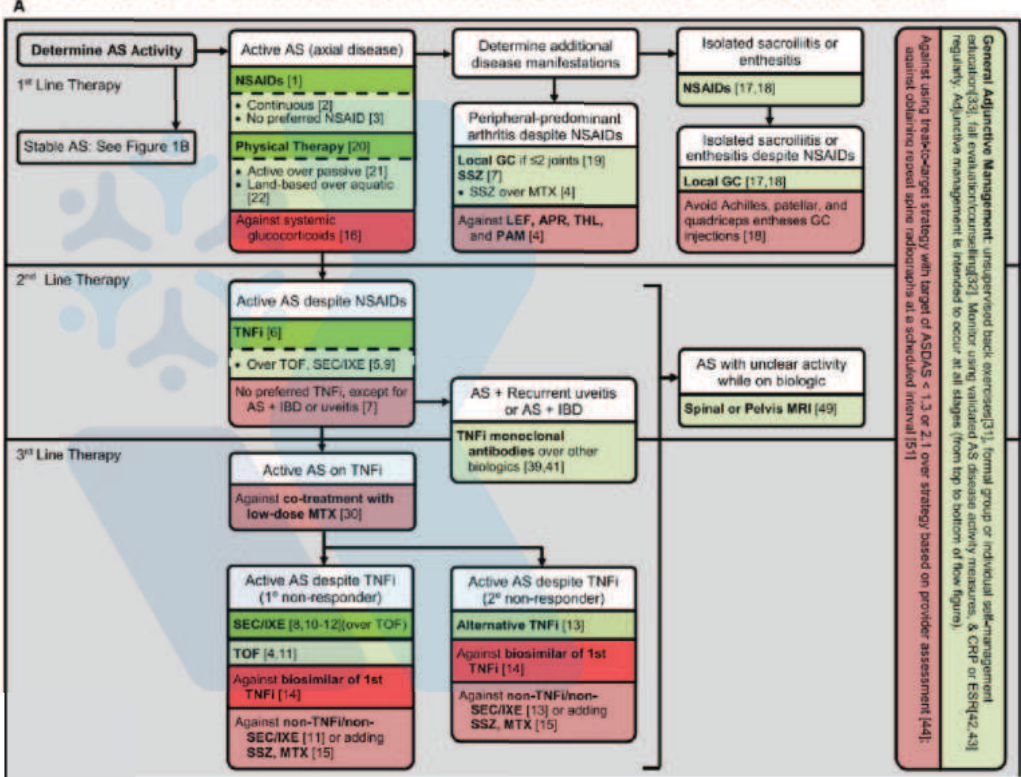
Thuốc kháng TNF	Thuốc ức chế IL-17
✓ Được ưu tiên trong: Viêm khớp cột sống thể trục (có tổn thương XQ & không tổn thương XQ) Viêm khớp cột sống ngoại biên (Viêm khớp vẩy nến có liên quan đến khớp ngoại biên) Các đặc điểm ngoài khớp: + Viêm màng bồ đào (TNFi, đặc biệt là các kháng thể đơn dòng như infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) có hiệu quả tốt) + Bệnh viêm ruột (IBD - bệnh Crohn, Viêm loét đại trực tràng chảy máu) (Tránh dùng etanercept trong IBD vì thuốc này ít hiệu quả hơn)	✓ Được ưu tiên trong: Viêm khớp cột sống thể trục (đặc biệt nếu TNFi không hiệu quả-không đáp ứng nguyên phát; hoặc chống chỉ định) Viêm khớp vẩy nến (đặc biệt nếu vẩy nến da nổi bật- có 2 NC đối đầu của secukinumab> adalimumab*) Bệnh vẩy nến nặng (Tốt hơn TNFi đối với tình trạng da) ✗ Không khuyến khích dùng cho IBD (có thể làm bệnh Crohn trầm trọng hơn) *McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:1496–505. *Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:123–31.

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296

Ward et al, Arthritis & Rheumatology. Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613. DOI 10.1002/art.41042

ACR/SAA/SPARTAN 2019 TREATMENT RECOMMENDATIONS IN AS

Arthritis & Rheumatology
Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613
DOI 10.1002/art.41042
© 2019, American College of Rheumatology. T
and their work is in the public domain in the U



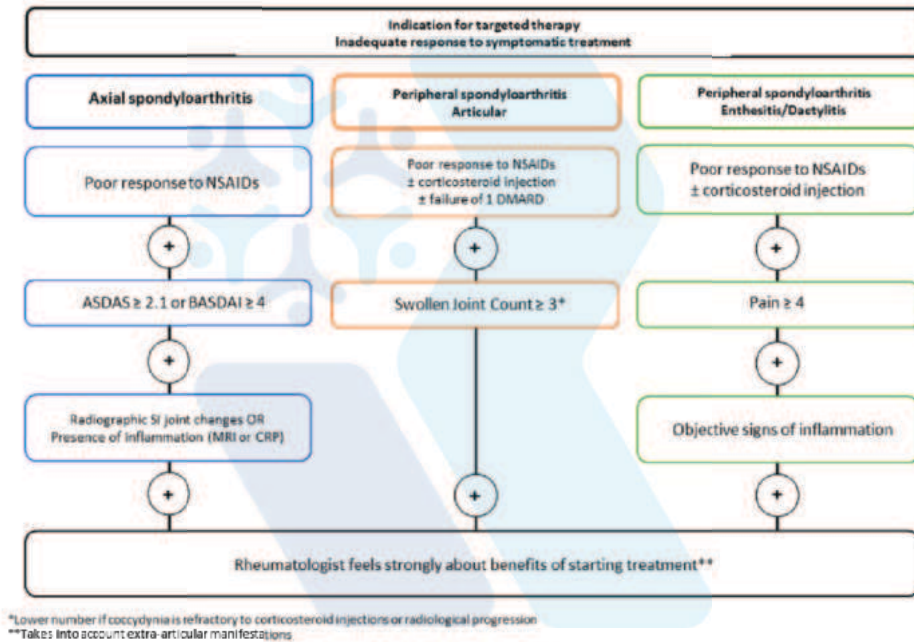
Ward et al. Arthritis & Rheumatology
Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613
DOI 10.1002/art.41042

ACR/SAA/SPARTAN 2019 TREATMENT RECOMMENDATIONS IN nr-axSpA

Recommendation	Level of evidence	PICO
RECOMMENDATIONS FOR ADULTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SpA		
52. We strongly recommend treatment with NSAIDs over no treatment with NSAIDs. [†]	Very low	34
53. We conditionally recommend continuous treatment with NSAIDs over on-demand treatment with NSAIDs.	Very low	33
54. We do not recommend any particular NSAID as the preferred choice. [†]	Very low	35
55. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib over no treatment with these medications.	Very low	39
56. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi.	High	38
57. We do not recommend any particular TNFi as the preferred choice.	Very low	37
58. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with tofacitinib.	Very low	73
59. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over no treatment with secukinumab or ixekizumab.	Very low	71
60. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with secukinumab or ixekizumab.	Very low	72
61. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with tofacitinib.	Very low	74
62. In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib.	Very low	40
63. In adults with active nonradiographic axial SpA and primary nonresponse to the first TNFi used, we conditionally recommend switching to secukinumab or ixekizumab over switching to a different TNFi.	Very low	42

Ward et al. Arthritis & Rheumatology. Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613
DOI 10.1002/art.41042

2022 French Society for Rheumatology (SFR) về điều trị SpA, PsA



D.Wendling, S. Hecquet, O. Fogel et al. Joint Bone Spine 89 (2022) 105344; <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105344>

Fig. 1. Indication for a targeted therapy.

2022 French Society for Rheumatology (SFR) về điều trị SpA, PsA

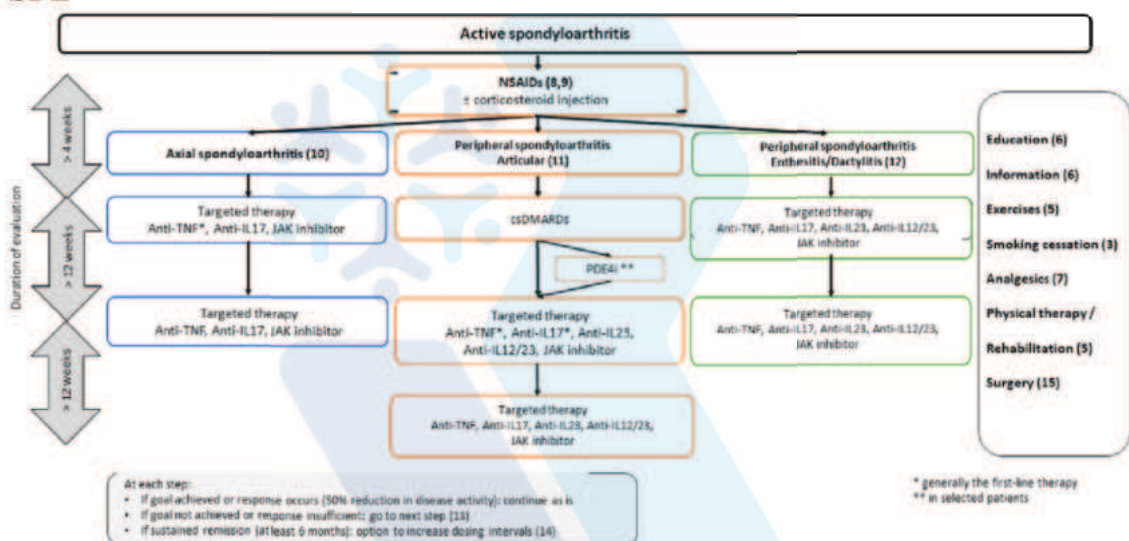
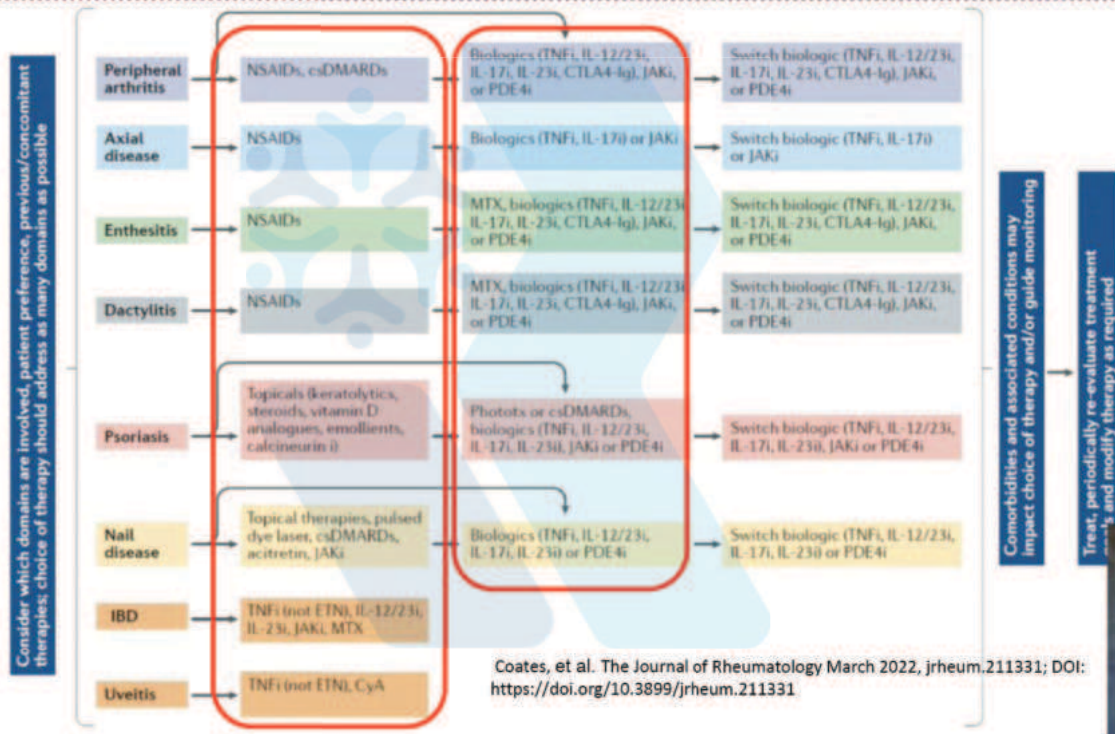


Fig. 2. Overall treatment strategy for spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. The numbers in parentheses refer to specific recommendations. At each step: if goal achieved or response occurs (50% reduction in disease activity): continue as is; if goal not achieved or response insufficient: go to next step [13]; if sustained remission (at least 6 months): option to increase dosing interval [14].

D.Wendling, S. Hecquet, O. Fogel et al. Joint Bone Spine 89 (2022) 105344; <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105344>

GRAPPA recommendations 2021



KẾT LUẬN

- Viêm khớp cột sống là một bệnh có nhiều thể lâm sàng đa dạng
- Điều trị phối hợp đa chuyên khoa, trong đó có vai trò của các BS thấp khớp học rất quan trọng
- Điều trị theo mục tiêu, phối hợp nhiều biện pháp
- Các hướng dẫn điều trị chính hiện nay nhấn mạnh đến vai trò của các thuốc sinh học trong điều trị bệnh, đặc biệt là ức chế TNF α và IL-17
- Thời điểm bắt đầu điều trị thuốc sinh học cũng như lựa chọn thuốc sinh học cụ thể cần cá thể hóa: phụ thuộc đáp ứng với các thuốc điều trị trước đó, các bệnh kèm theo, các triệu chứng nổi bật, tính sẵn có của thuốc