

Điều trị bệnh khớp tự miễn

BS Hồ Phạm Thục Lan

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

BV Nhân dân 115

- Triệu chứng:
paracetamol,
NSAIDs,
corticoids
- Cơ bản:
nonbiologic DMARDs
biologic DMARDs

Biologic agents

Disease Modulator Anti- Rheumatoid Drugs

- Tác nhân sinh học là gì?
- A “biologic” drug copies the effects of substances naturally made by your body's immune system
- Nonbiologic DMARDs vs biologic DMARDs

Phân nhóm

- Tác động lên cytokine
- Ức chế tín hiệu kích hoạt tế bào T
- Hủy tế bào B
- Ức chế protein màng

Phân nhóm

- “-cept” receptor với Fc của IgG1
- “-mab” monoclonal antibody (mAb)
- “-ximab” chimeric mAb
- “-zumab” humanrized mAb
- “-tinib”

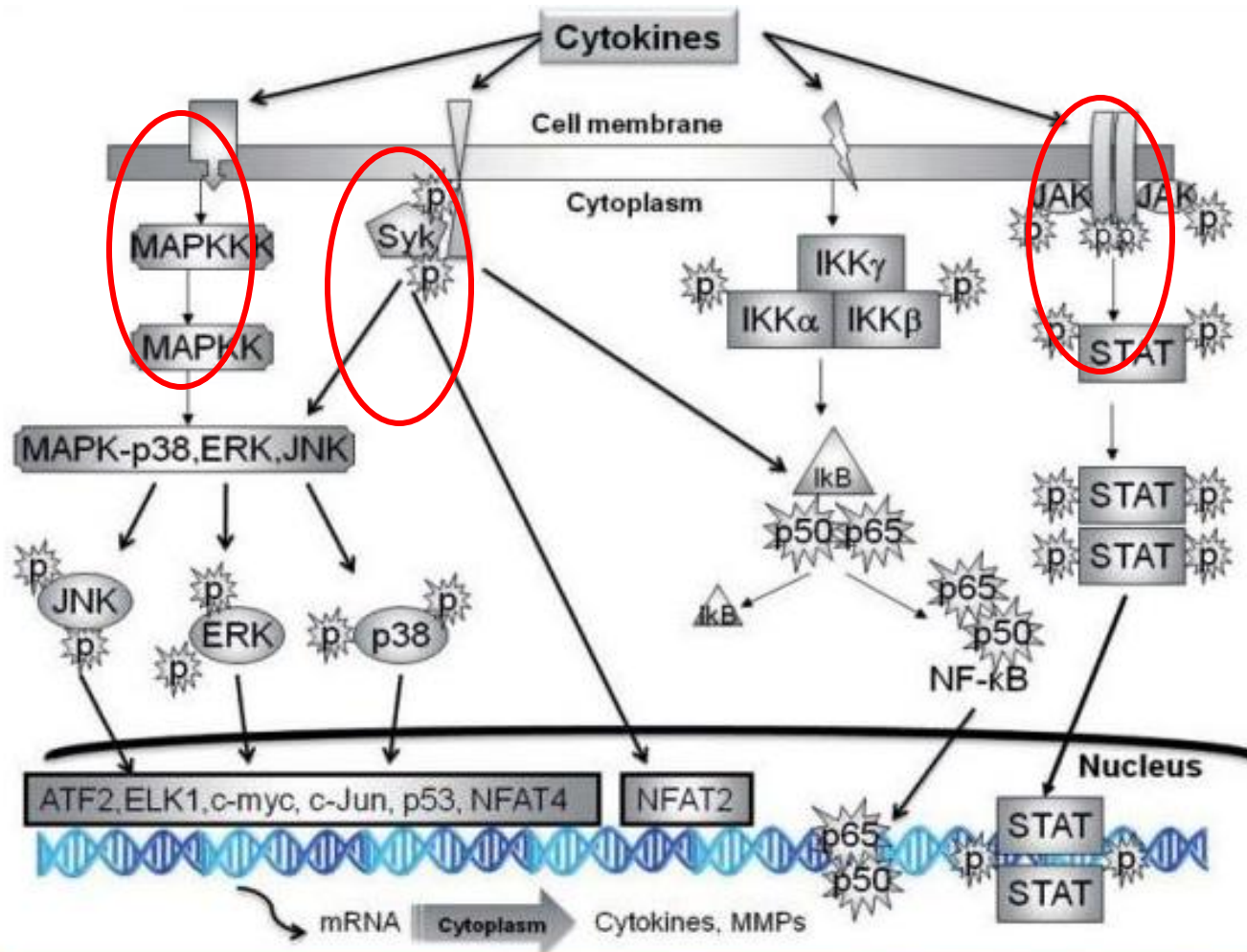
Tác nhân sinh học (biologic agents)

Anti-TNF	Non TNF
Etanercept	Abatacept
Infiximab	Rituximab
Adalimumab	Tocilizumab
Certolizumab pegol	
Golimumab	

Biologic agents mới

- Ocrelizumab – CD20
- Ofatumumab – CD20
- Secukinumab – IL17A

Hướng điều trị mới

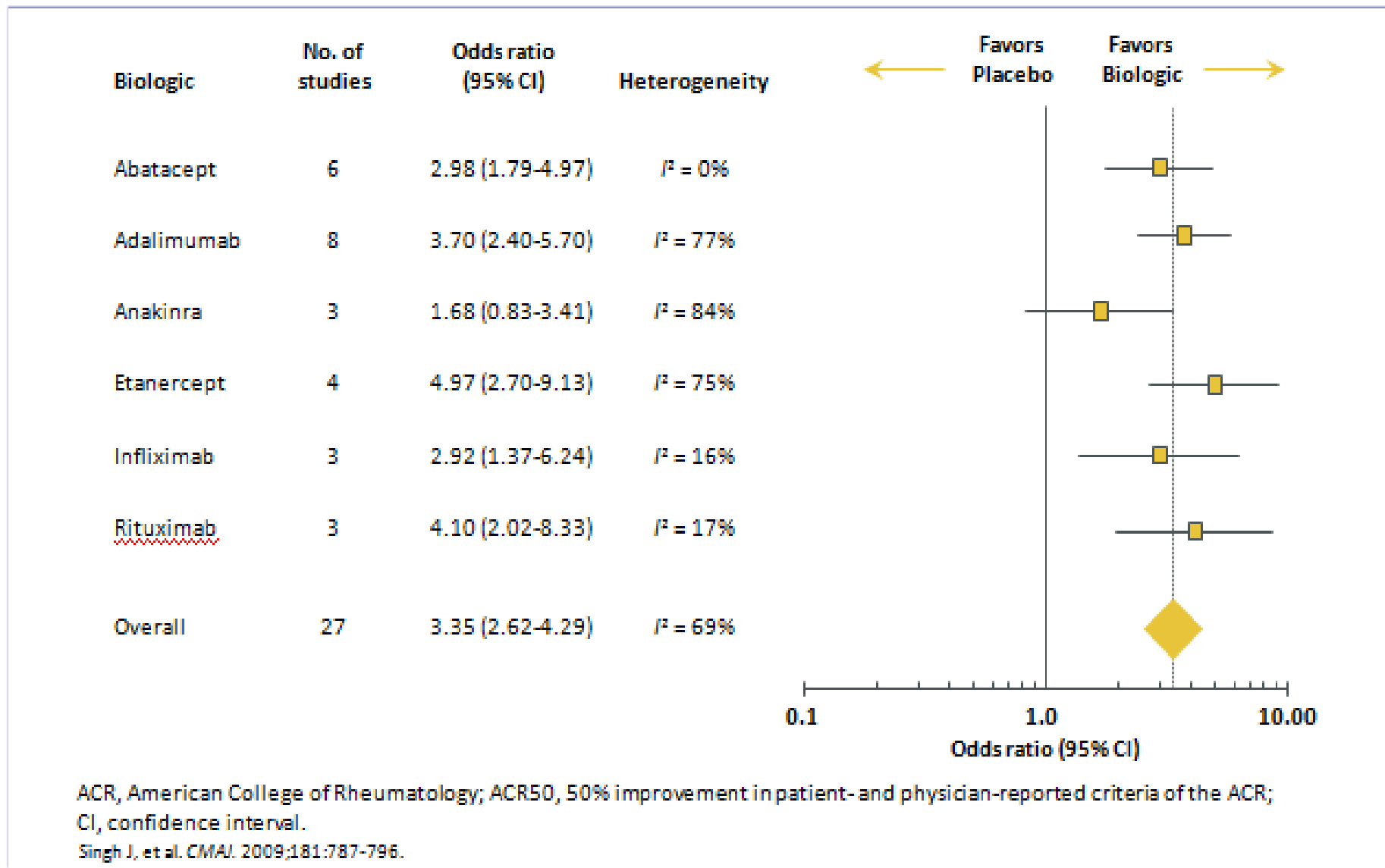


Source: Rheumatology © 2011 Oxford University Press

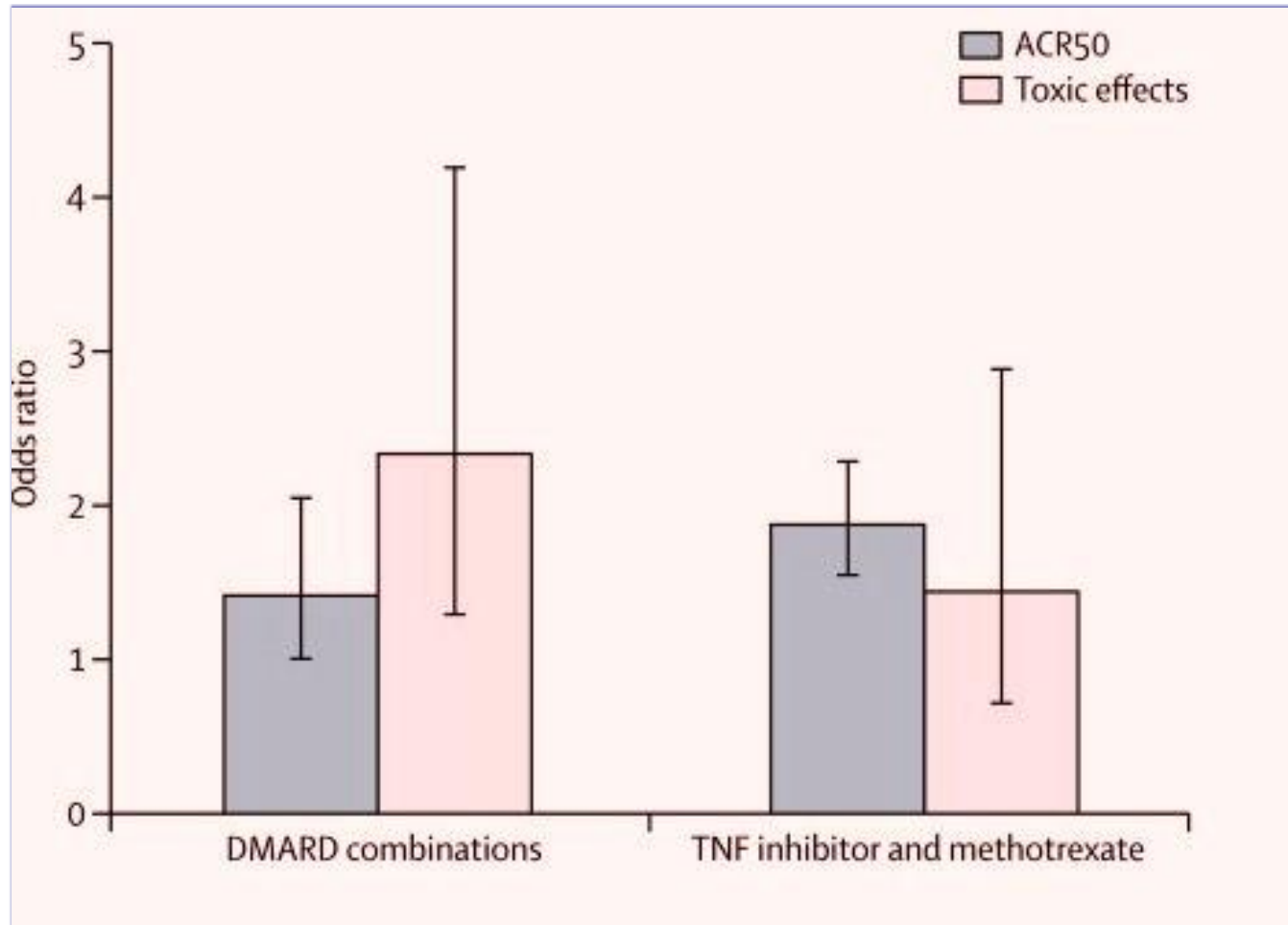
Biologic agents mới

- Jak -- Tofacitinib
- Syk – Fostamitinib
- Mapk – Baricitinib

Hiệu quả của anti-TNF trên BN RA

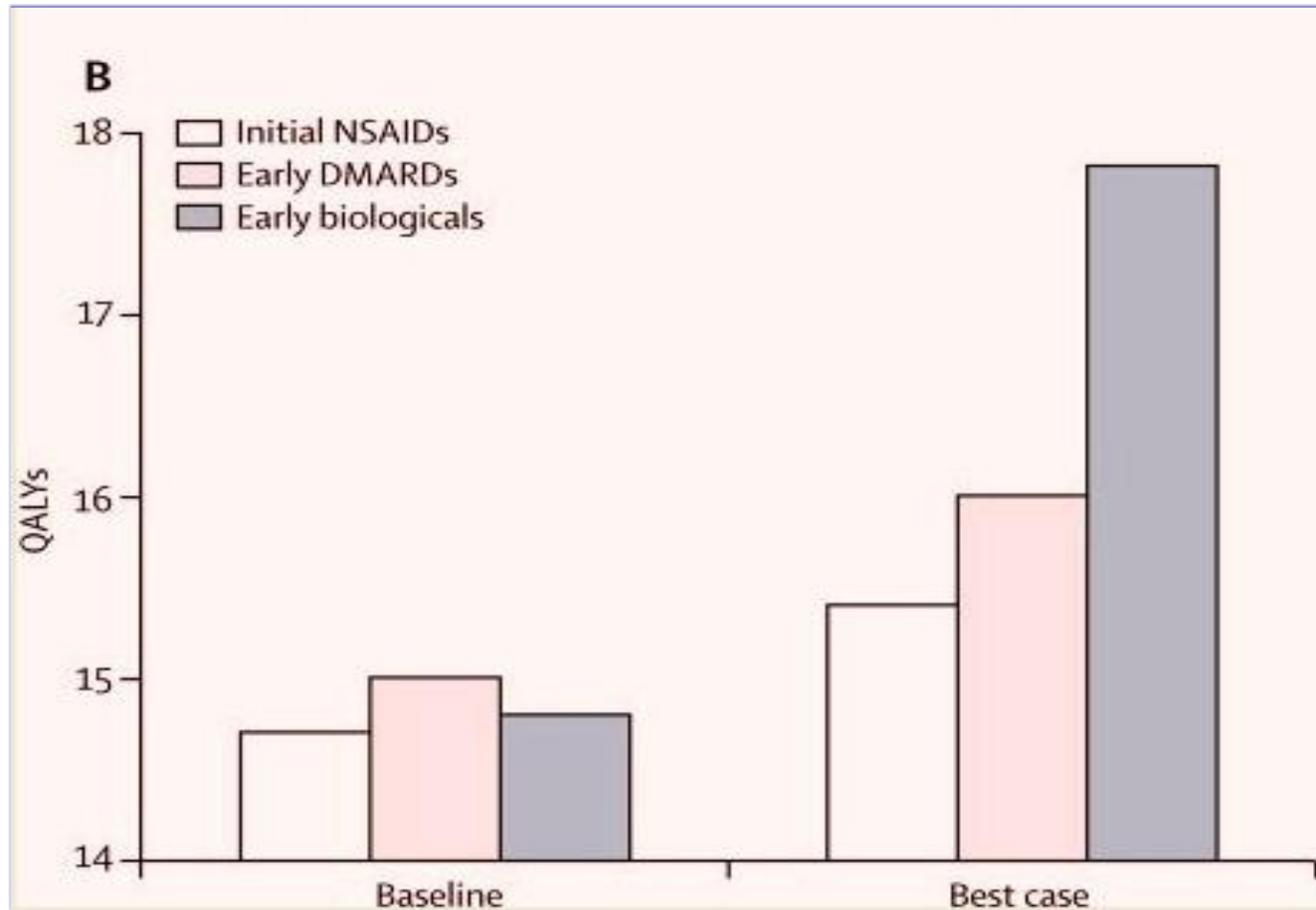


Hiệu quả lâm sàng



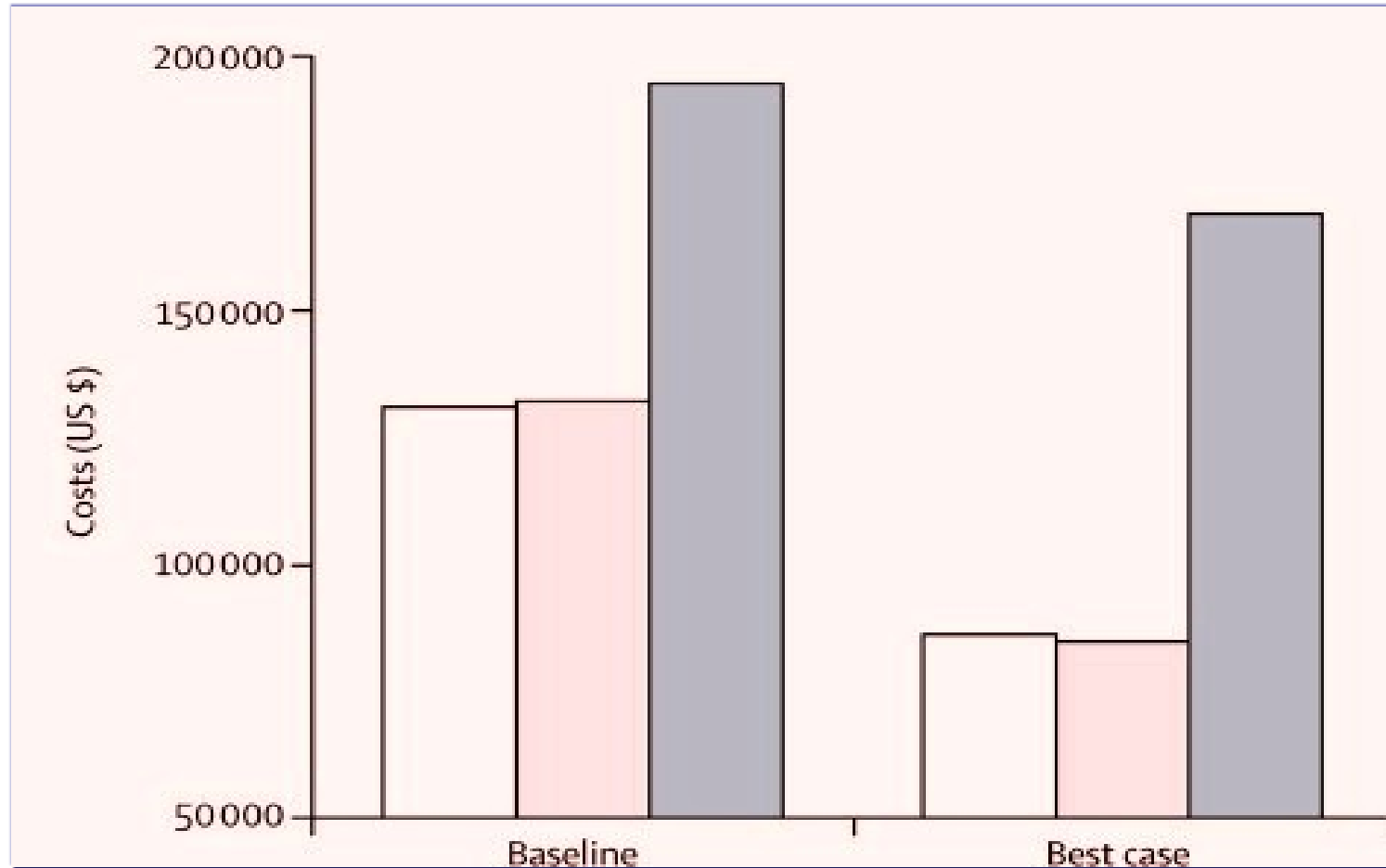
Ma MH, *Rheumatology (Oxford)* 2010

Cải thiện chất lượng cuộc sống



Ma MH, *Rheumatology (Oxford)* 2010

Chi phí kinh tế



Ma MH, *Rheumatology* (Oxford) 2010

Tác dụng phụ của CPSH

Thuốc	Cơ chế TD	Tác dụng phụ
Anti-TNF		Nhiễm trùng, độc cho gan, ác tính, suy tim, RL huyết học, RL thần kinh, HC giống lupus
Abatacept	ức chế T cell	Nhiễm trùng nặng, ác tính, kích phát COPD
Rituximab	ức chế B cell	Phản ứng truyền thuốc, dị ứng, viêm não đa ổ, ↑ VGSV B
Tolicizumab	ức chế IL 6	Nhiễm trùng cơ hội, RL lipid máu

Sử dụng biologics trong một số cas đặc biệt

Bệnh đi kèm	Chỉ định	Không dùng
VGSV		
• VGSV C	Etarnercept	
• VGSV B mãn + Child Pugh B/C		Tất cả CPSH
Bệnh ác tính		
• > 5 năm	Tất cả CPSH	
• < 5 năm	Rituximab	
• Melanoma	Rituximab	
• Lymphoma	Rituximab	
Suy tim xung huyết NYHA III/IV + EF ≤ 50%		Anti-TNF

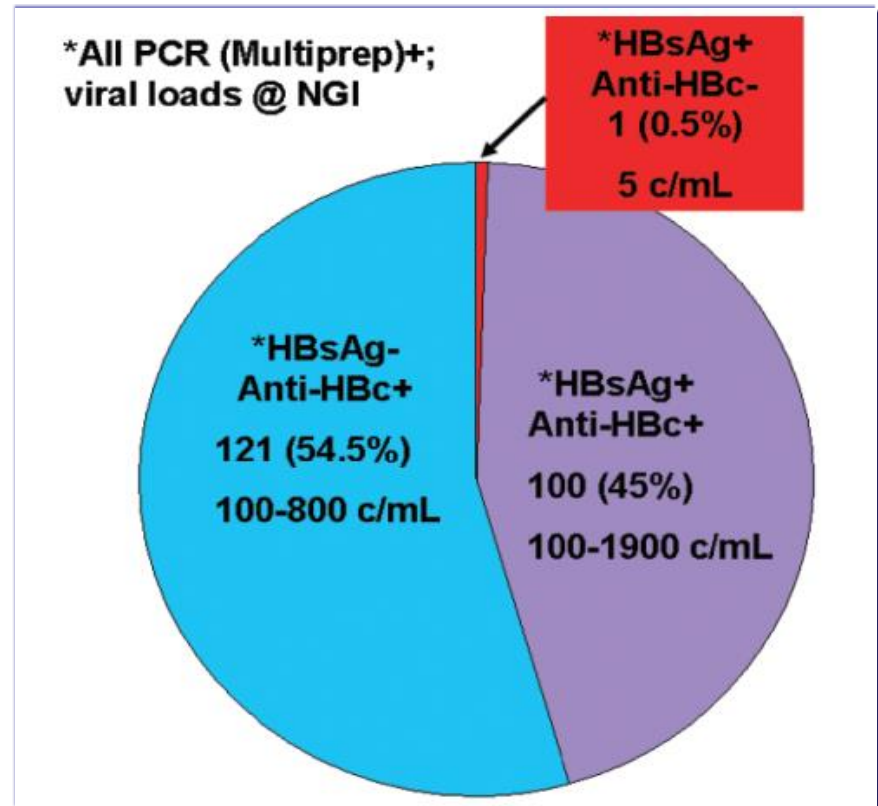
Tầm soát VGSV B, C tiềm ẩn

Hbsag

AntiHBs

AntiHBc

AntiHCV



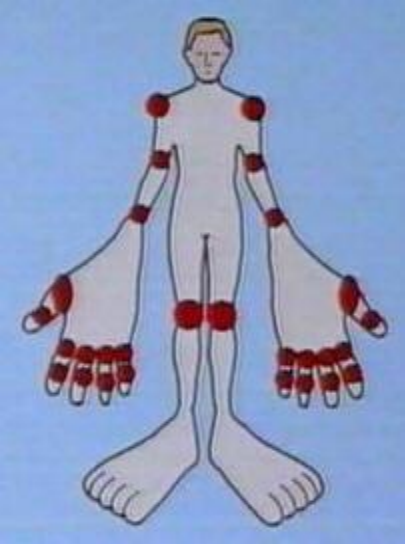
XN sàng lọc lao tiềm ẩn

- Test da (Maltoux): tuberculosis skin test (TST)
- Test huyết thanh (Interferon Gamma Release Assay- IGRA)
Quantiferon Test
T-Spot Test

Sàng lọc LTBI

	BCG(-)	BCG(+)
IGRA		
(-)	No ĐT	No ĐT
(+)	ĐT	ĐT
TST		
<5mm	No ĐT	No ĐT
5-10mm	ĐT	No ĐT
>10mm	ĐT	ĐT

Thang điểm đánh giá diễn tiến bệnh RA



	TJC	SJC	PtVAS	PrVAS	ESR	CRP
DAS28	0-28	0-28	0-100		0-100	<1mg/l
SDAI	0-28	0-28	0-100	0-100		0-10
CDAI	0-28	0-28	0-10	0-10		

Thang điểm đánh giá diễn tiến bệnh Lupus

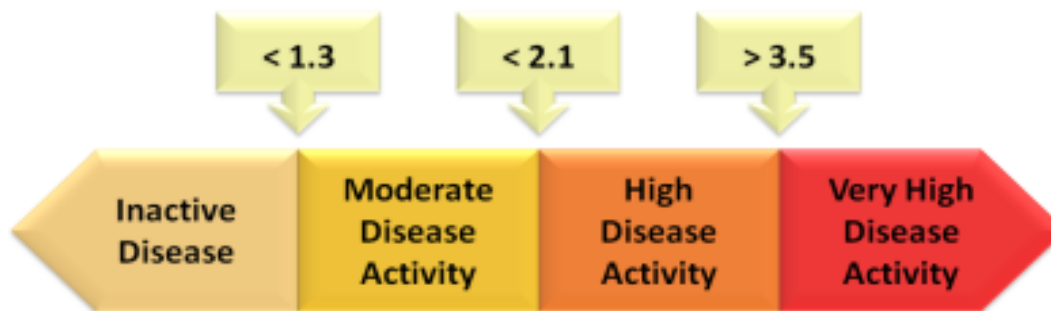
- SLEDAI
- SLICC

Back Pain [0-10]	<input type="text"/>
Duration Morning Stiffness [0-10]	<input type="text"/>
Patient Global [0-10]	<input type="text"/>
Peripheral Pain/Swelling [0-10]	<input type="text"/>
C-Reactive Protein (mg/l)	<input type="text"/>
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	<input type="text"/>
ASDAS-CRP	<input type="text"/>
ASDAS-ESR	<input type="text"/>

Clear

ASDAS

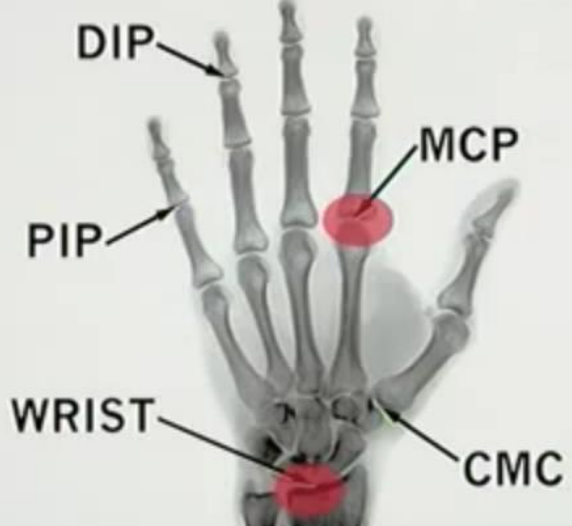
ASDAS disease activity states



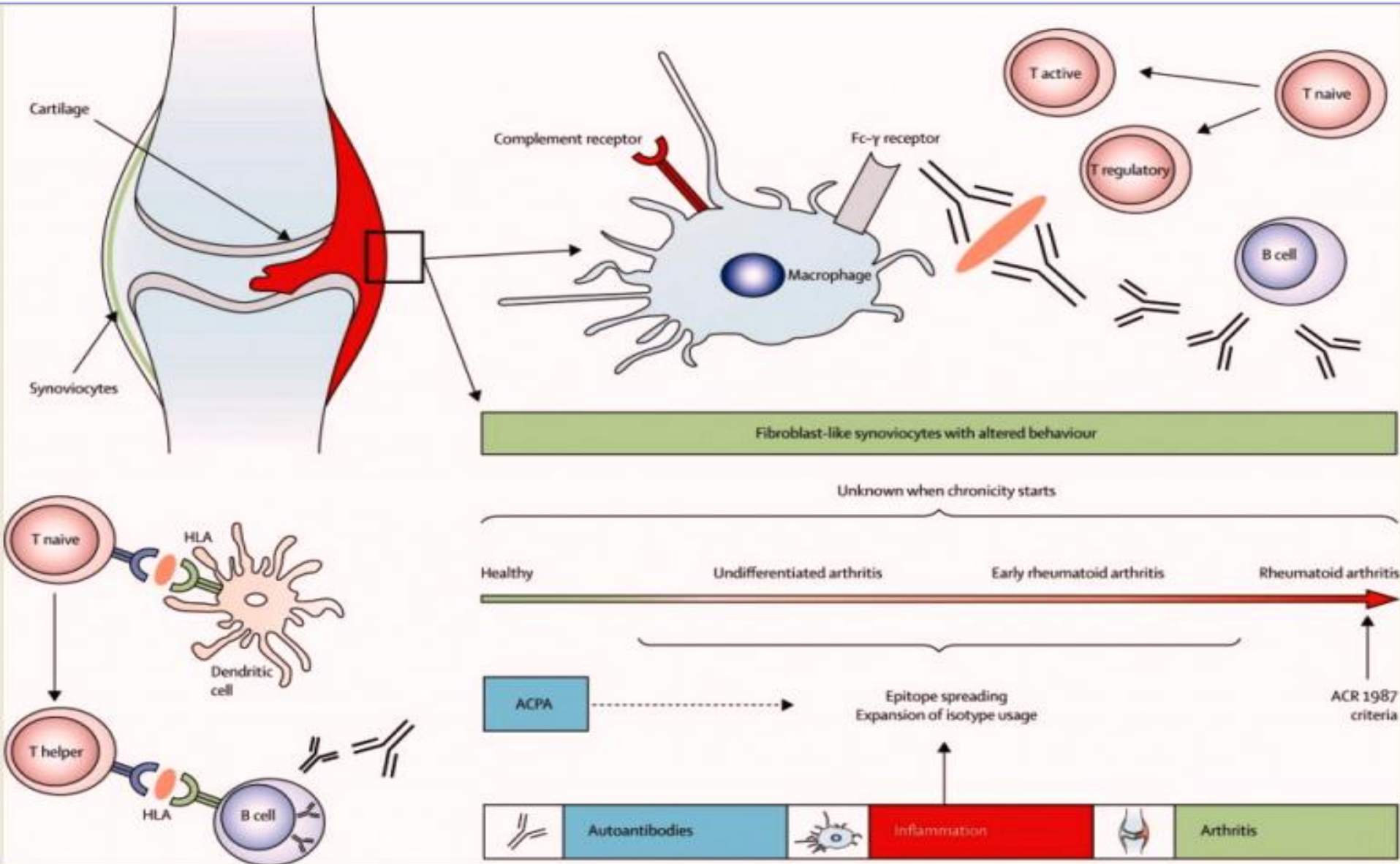
ASDAS improvement criteria



Viêm khớp dạng thấp



Cơ chế bệnh sinh



Tiêu chuẩn ACR 1987

1. Cứng khớp buổi sáng
2. Viêm ≥ 3 nhóm khớp
3. Viêm khớp bàn tay
4. Viêm khớp đối xứng
5. Hạt dưới da
6. RF+
7. Tổn thương điển hình trên xquang

Chẩn đoán xác định 4/7 TC

Tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010

■ Khớp bị ảnh hưởng

1 khớp lớn	0
2-10 khớp lớn	1
1-3 khớp nhỏ	2
4-10 khớp nhỏ	3
>10 khớp, ít nhất 1 khớp nhỏ	5

■ Huyết thanh chẩn đoán

RF/antiCCP bt	0
RF/antiCCP (+) thấp	2
RF/antiCCP (+) cao	3

Tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010

- **Tình trạng viêm** (giai đoạn cấp)

CRP/MS bình thường	0
CRP/MS tăng cao	1
- **Thời gian bệnh**

<6 tuần	0
>6 tuần	1

Chẩn đoán xác định: 6/10

Mục tiêu điều trị

- Giảm đau, giảm viêm
- Bảo tồn chức năng vận động
- Cải thiện chất lượng cuộc sống
- Đạt được đích: lui bệnh

Thuốc điều trị

Giảm đau, Kháng viêm

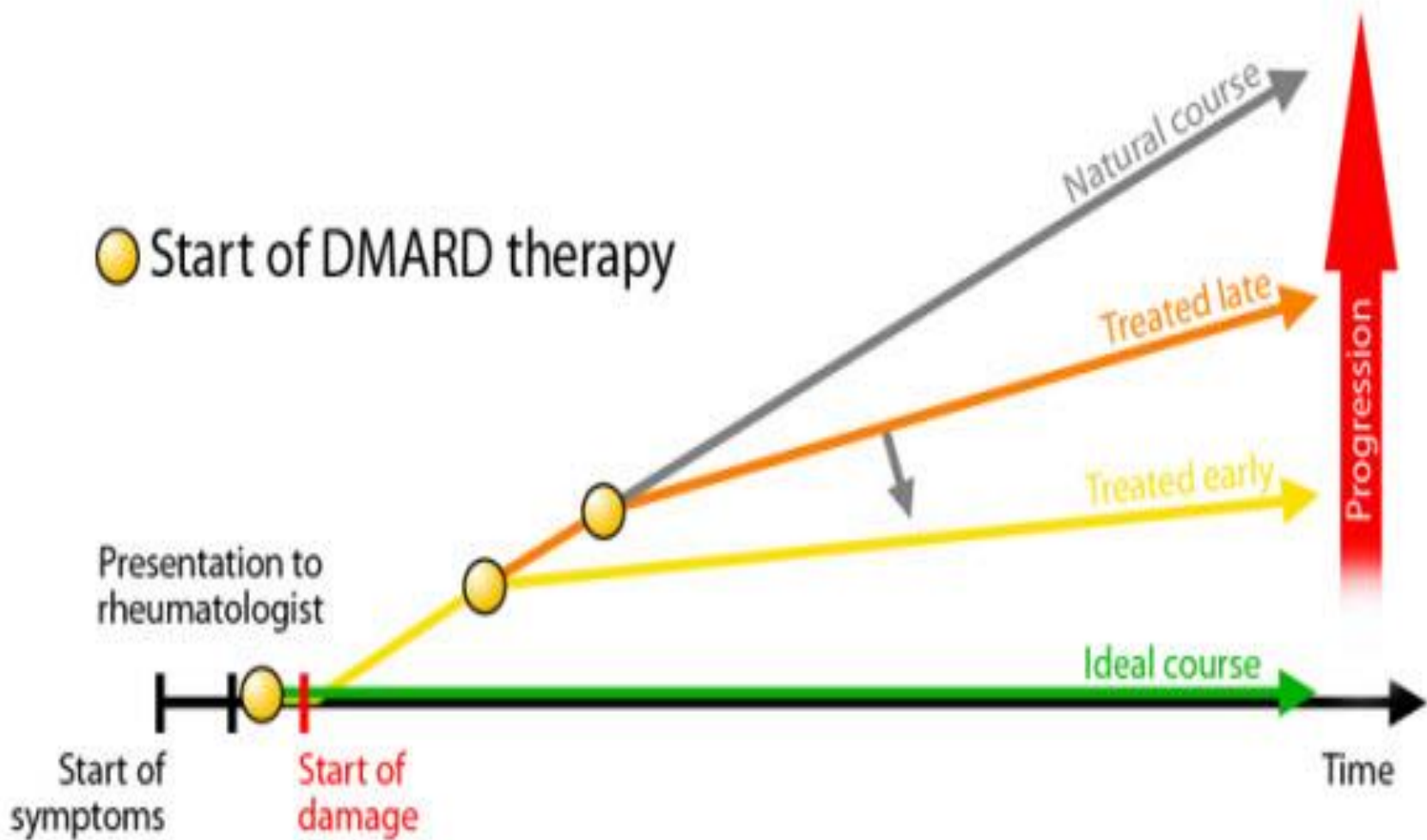
- NSAIDs,
- Steroids

Thuốc điều trị

DMARDs

- Hydroxychloroquine
- Leflunomide
- Methotrexate
- Minocycline
- Sulfasalazine

Chỉ định của DMARDs



- 2012 ACR Recommendations for the use of DMARDs and biologic agents in the treatment of RA

Đánh giá bệnh nhân theo ACR 2012

- Thời gian bệnh
- Yếu tố tiên lượng nặng
- Giai đoạn bệnh tiến triển

Thời gian bệnh

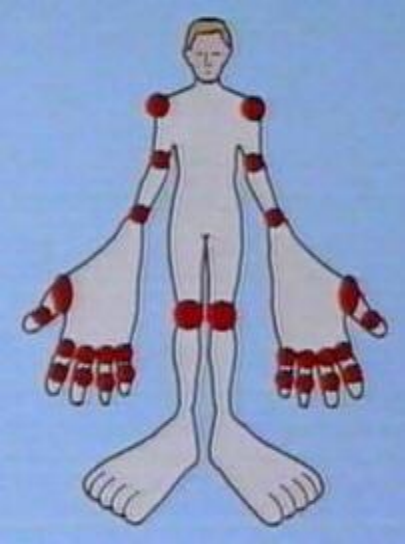
- Sớm : <6 tháng
- Xác định : ≥ 6 tháng hoặc đạt tiêu chuẩn ACR 1987

Yếu tố tiên lượng nặng

- Giới hạn chức năng vận động (HAQ DI)
- TC ngoài khớp (viêm mạch máu, HC Felty)
- RF / antiCCP (+) cao
- Tổn thương xương trên Xquang

Giai đoạn bệnh tiến triển

- **DAS. Disease Activity Score**
- **SDAI. Simplified Disease Activity Index**
- **CDAI. Clinical Disease Activity Index**
- **PAS. Patient Activity Scale**
- **RAPID. Routine Assessment of Patient Index Data**



Thang điểm đánh giá diễn tiến bệnh

	TJC	SJC	PtVAS	PrVAS	ESR	CRP
DAS28	0-28	0-28	0-100		0-100	<1mg/l
SDAI	0-28	0-28	0-100	0-100		0-10
CDAI	0-28	0-28	0-10	0-10		

Công thức tính các thang điểm

DAS28-ESR	$0.56X\sqrt{28TJC} + 0.28X\sqrt{28SJC} + 0.70X\ln\text{ESR} + 0.014XPtVAS$
DAS28-CRP	$0.56X\sqrt{28TJC} + 0.28X\sqrt{28SJC} + 0.36X\ln(\text{CRP}+1) + 0.014XPtVAS + 0.96$
CDAI	$28SJC + 28TJC + PtVAS + PrVAS$
SDAI	$28SJC + 28TJC + PtVAS + PrVAS + \text{CRP}$

DAS28

Calculate DAS28

Exam Date

Swollen joint count? (0-28)

Tender joint count? (0-28)

ESR (Westergren) mm/hr

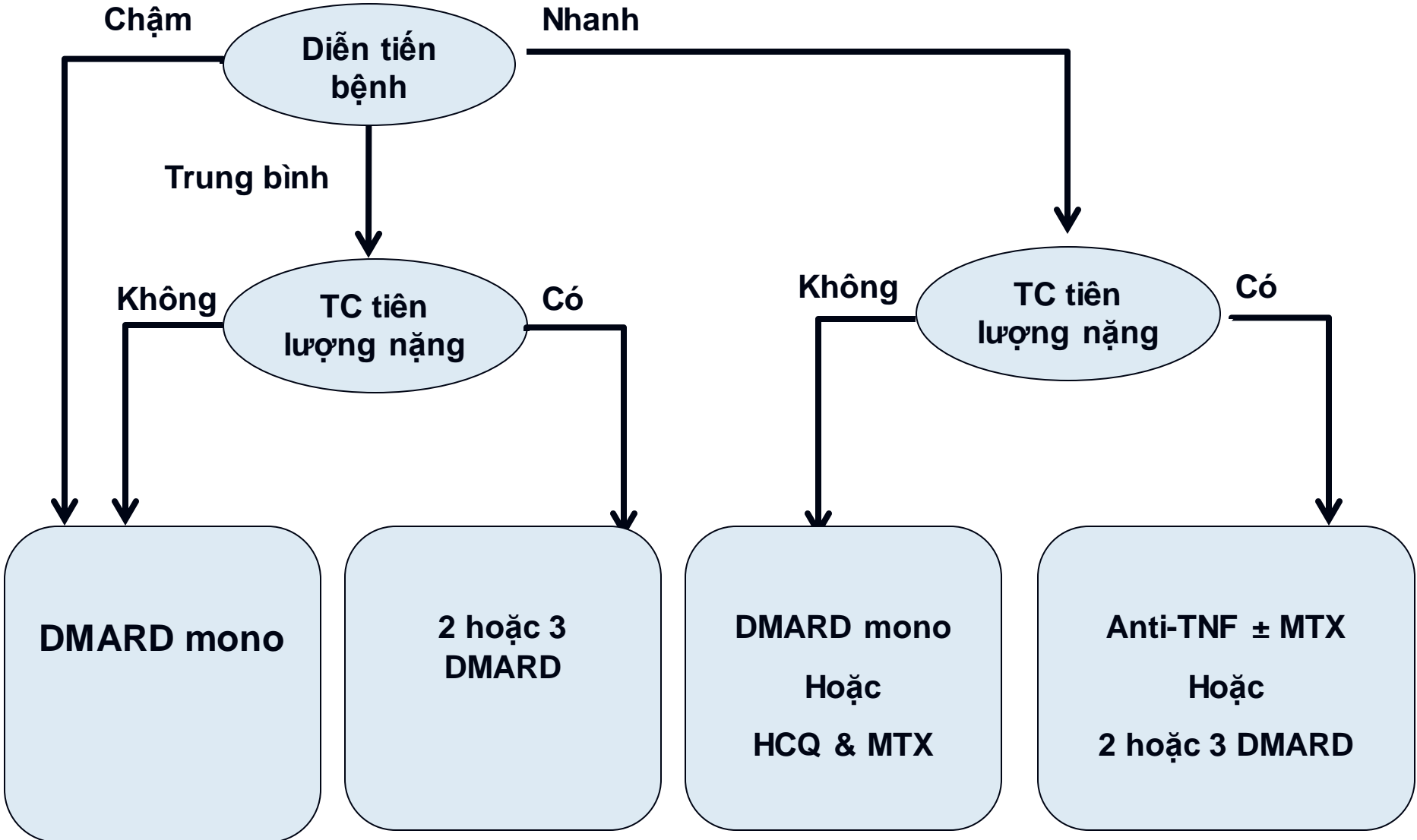
VAS Global Score (0-100)

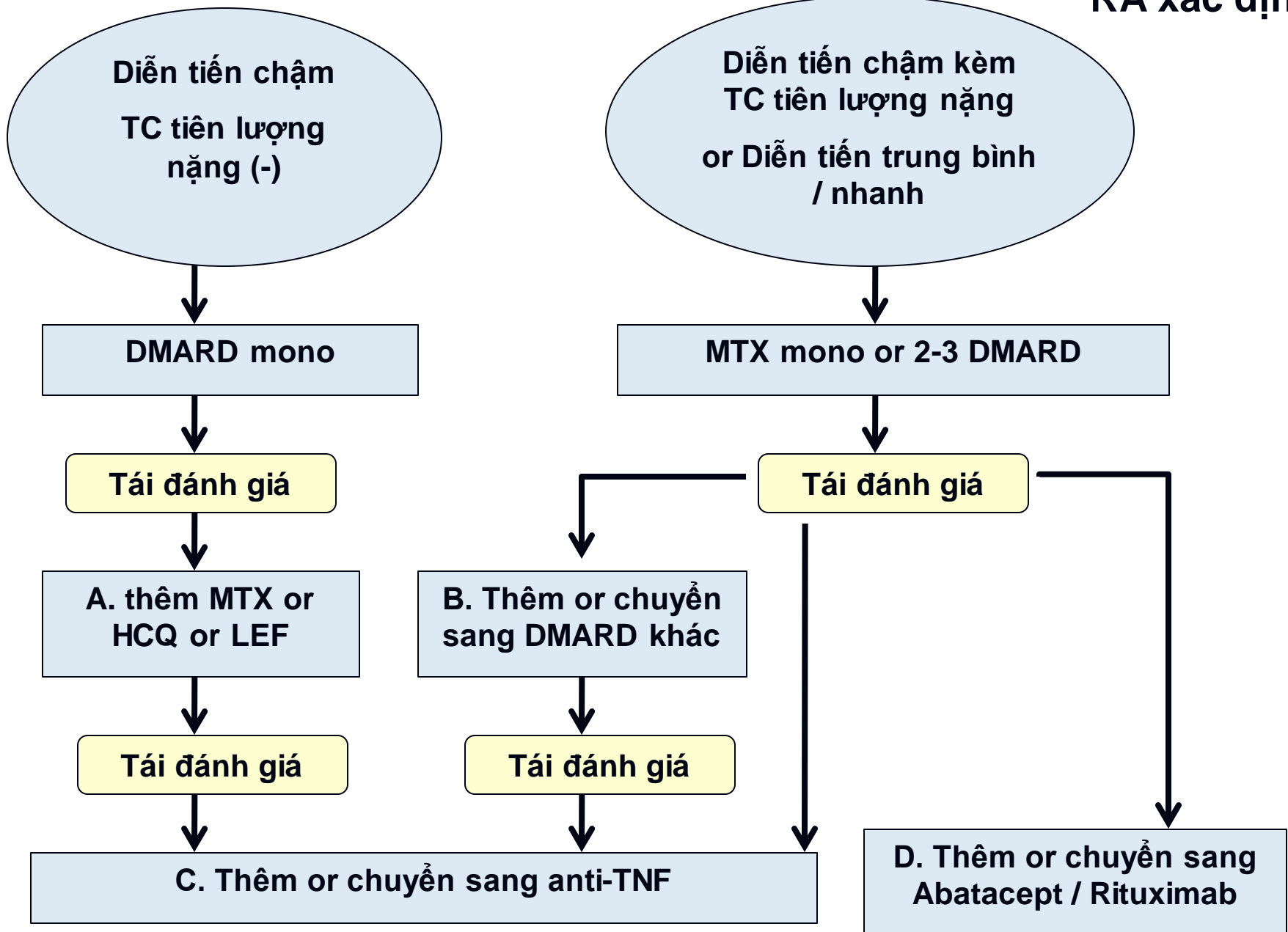
DAS28

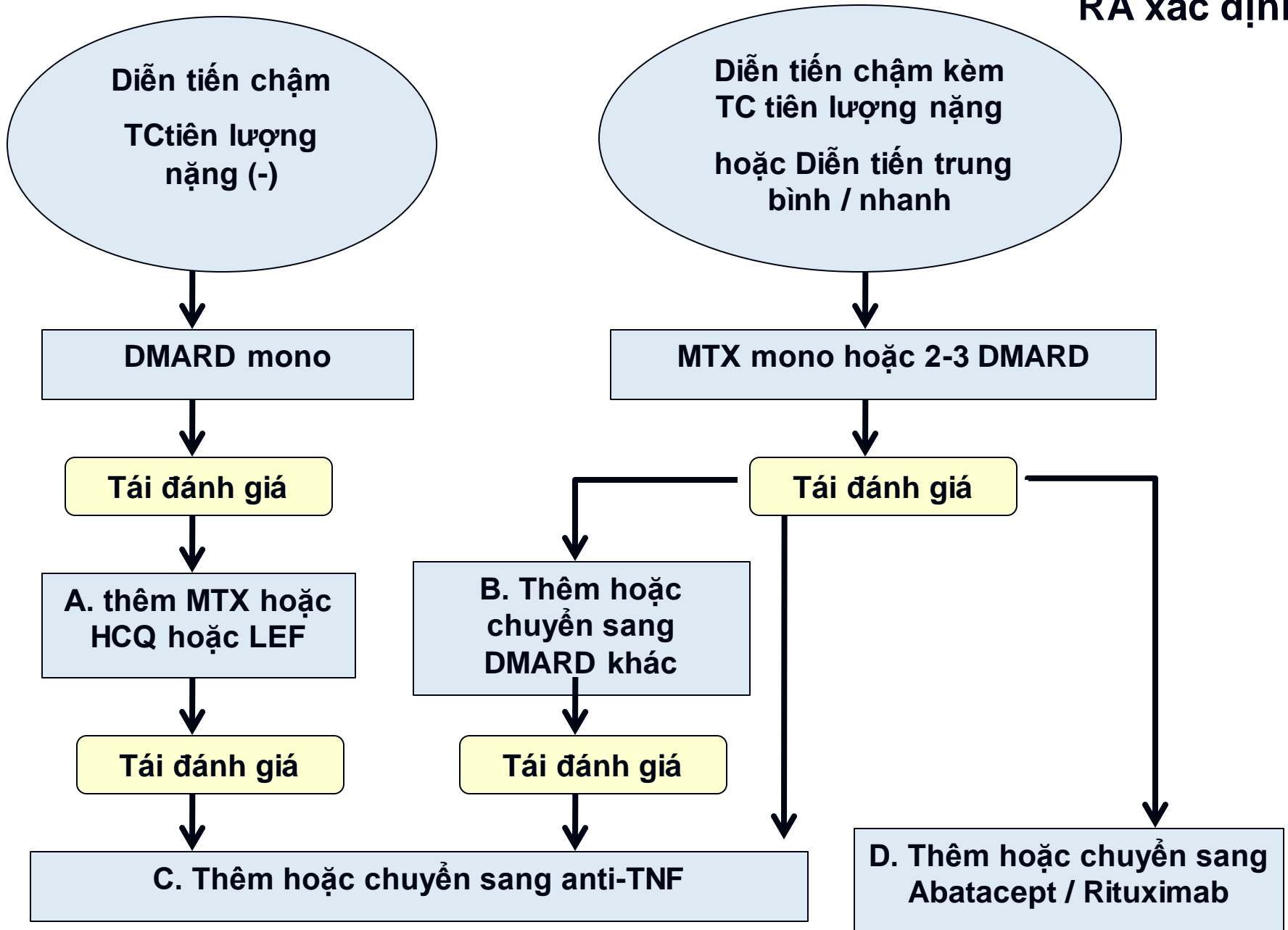
Phân loại độ nặng theo ACR 2012

	Thang điểm đánh giá			
	Lui bệnh	Low activity	Moderate activity	High activity
DAS28 (0 – 9.4)	<2.6	≥2.6 - <3.2	≥3.2- ≤5.1	>5.1
SDAI (0 – 86)	≤3.3	>3.3- ≤11	>11- ≤26	>26
CDAI (0 – 76)	≤2.8	>2.8- 10	>10- 22	>22

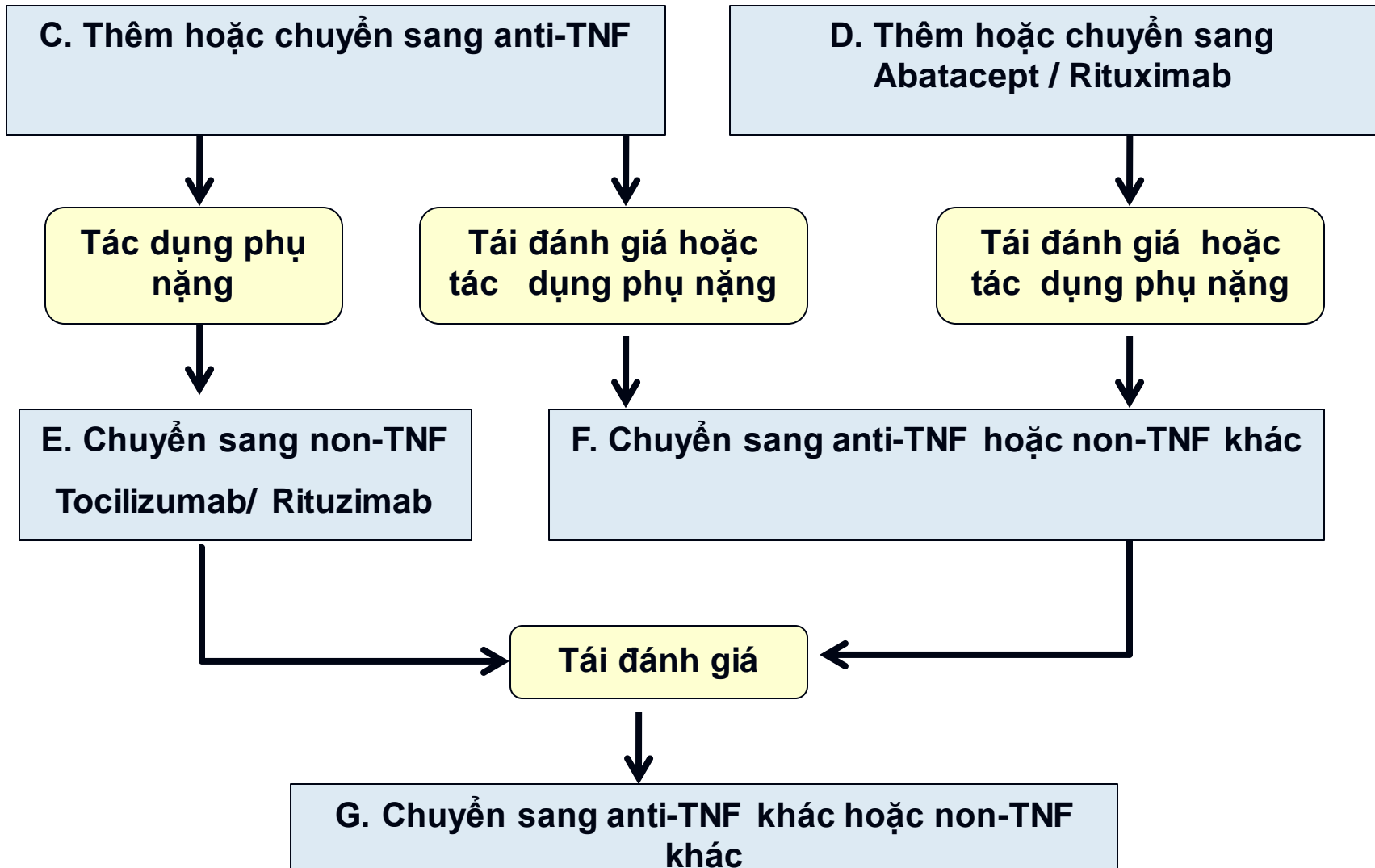
RA gđ sớm







RA xác định



EULAR 2013

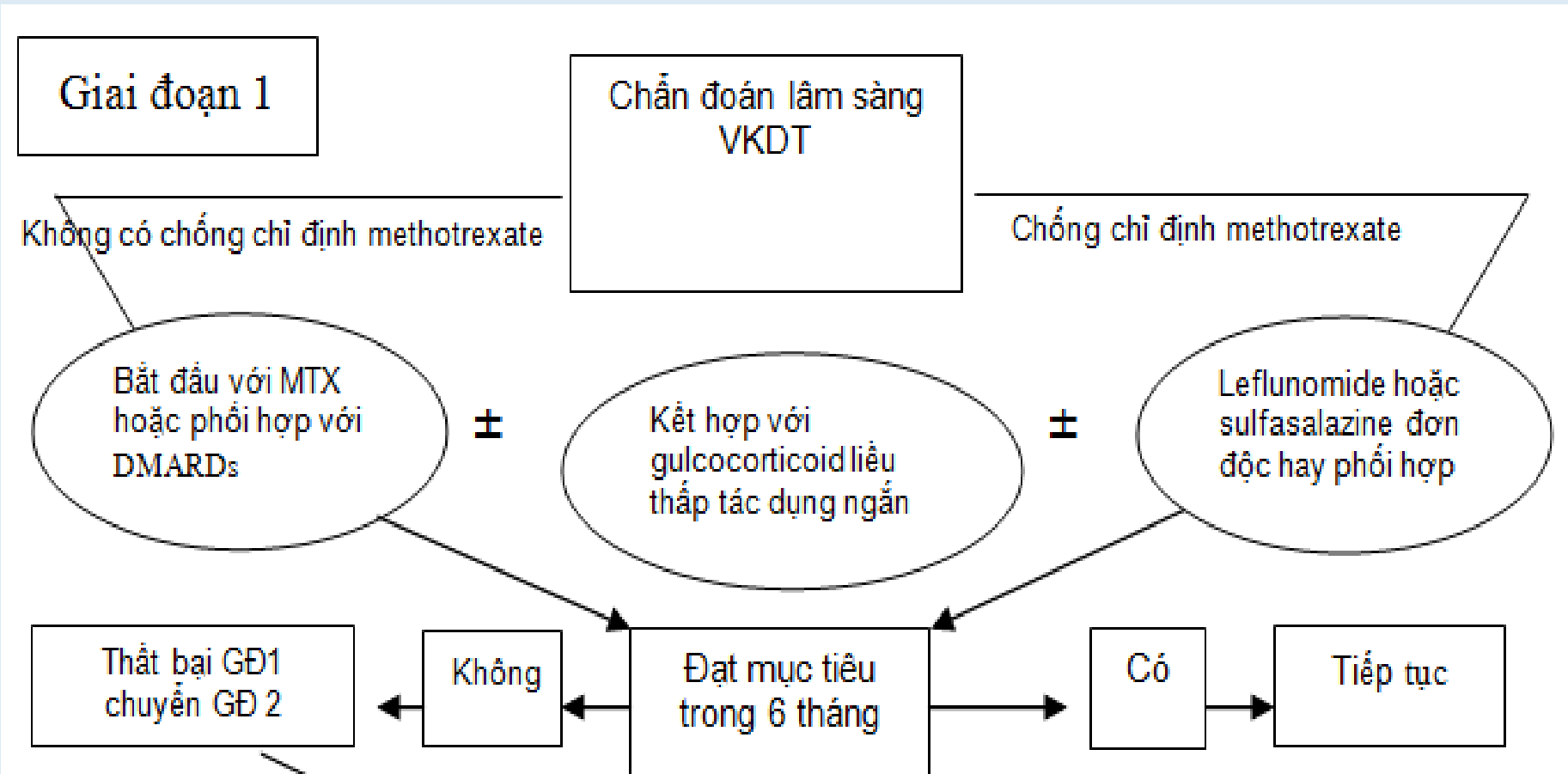
- Sử dụng DMARDs sớm ngay khi có chẩn đoán xác định
- Đánh giá đáp ứng điều trị theo thang điểm DAS28 hoặc SDAI, CDAI nhằm đạt được mục tiêu điều trị lui bệnh (remission) hoặc bệnh tiến triển chậm (low active disease).
- Giám sát thường xuyên mỗi 1-3 tháng. Nếu sau 3-6 tháng bệnh không cải thiện cần chuyển sang biện pháp điều trị khác.

EULAR 2013

- MTX là thuốc chọn lựa đầu tay
- Nếu có chống chỉ định hoặc không dung nạp MTX có thể thay thế bằng SSZ hoặc leflunomide
- Glucocorticoid liều thấp là biện pháp hỗ trợ cần thiết trong giai đoạn khởi đầu điều trị với DMARDs cho đến 6 tháng.

EULAR 2013

- Nếu không đáp ứng với MTX đơn độc, chuyển sang dùng phối hợp với DMARDs khác hoặc DMARDs sinh học
- Nếu không đáp ứng với chế phẩm sinh học thứ nhất, chuyển sang chế phẩm sinh học khác
- Nếu tình trạng lui bệnh kéo dài, có thể giảm liều dần DMARDs



Giai đoạn 2

Các chỉ số tiên lượng bệnh bất lợi

Như là RF, anti CCP cao, độ hoạt động bệnh cao, hay tổn thương khớp sớm

Thất bại hoặc không dung nạp với điều trị GD1

Không có các chỉ số tiên lượng bệnh bất lợi

Thêm 1 thuốc sinh học: ức chế TNF, Abatacept hay tocilizumab (rituximab trong 1 vài trường hợp)

Không

Đạt mục tiêu trong 6 tuần

Đổi sang 1 DMARDs hàng 2: leflunomide, sulfasalazine, MTX phối hợp hay đơn độc

Thất bại GD1 chuyển GD 3

Không

Đạt mục tiêu trong 6 tháng

Có

Tiếp tục

Giai đoạn 3

Thuốc sinh học khác + DMARDS

Thất bại hoặc không dung nạp với điều trị GD 2

Thay đổi điều trị sinh học: thay thế thuốc sinh học lựa chọn đầu bằng các thuốc khác: Abatecept hoặc Rituximad hoặc ức chế TNF hoặc Tocilizumab

Đạt mục tiêu trong 6 tháng

Đổi sang tofacitinib (\pm DMARD) sau ít nhất 1 thuốc sinh học

Đạt mục tiêu trong 6 tháng

Có

Tiếp tục

Không

Tác nhân sinh học khác + DMARD

ức chế kinase + DMARD

Tóm lược

- VKDT là bệnh tự miễn, viêm mãn tính, ảnh hưởng toàn thân, đặc biệt gây tổn thương khớp
- Chẩn đoán và điều trị bệnh VKDT phức tạp, cần được thực hiện sớm và chọn lựa phương thức điều trị cho từng cá nhân

Lupus ban đỏ hệ thống

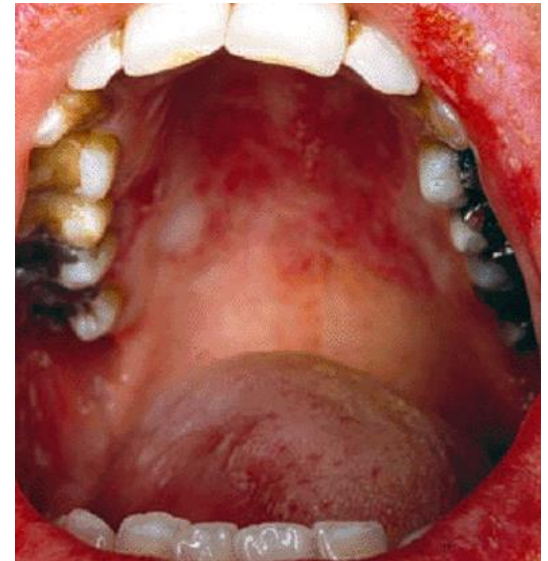
Tiêu chuẩn chẩn đoán ACR 1997

1. Hồng ban cánh bướm
2. Hồng ban đĩa
3. Nhạy cảm ánh sáng
4. Loét miệng
5. Viêm khớp
6. Viêm thanh mạc



Tiêu chuẩn chẩn đoán ACR 1997

1. Tổn thương thận
2. Tổn thương thần kinh
3. Rối loạn huyết học
4. ANA
5. Rối loạn miễn dịch (anti dsDNA, anti Sm, anti Phospholipide)



Tiêu chuẩn SLICC 2012

1. Tổn thương da cấp : Hồng ban cánh bướm, nhạy cảm ánh sáng
2. Tổn thương da mãn: hồng ban đĩa
3. Loét miệng
4. Rụng tóc
5. Viêm khớp
6. Viêm thanh mạc

Tiêu chuẩn SLICC 2012

7. Tổn thương thận

8. Tổn thương thần kinh

9. Thiếu máu tán huyết

10. Giảm bạch cầu

11. Giảm tiểu cầu

Tiêu chuẩn SLICC 2012

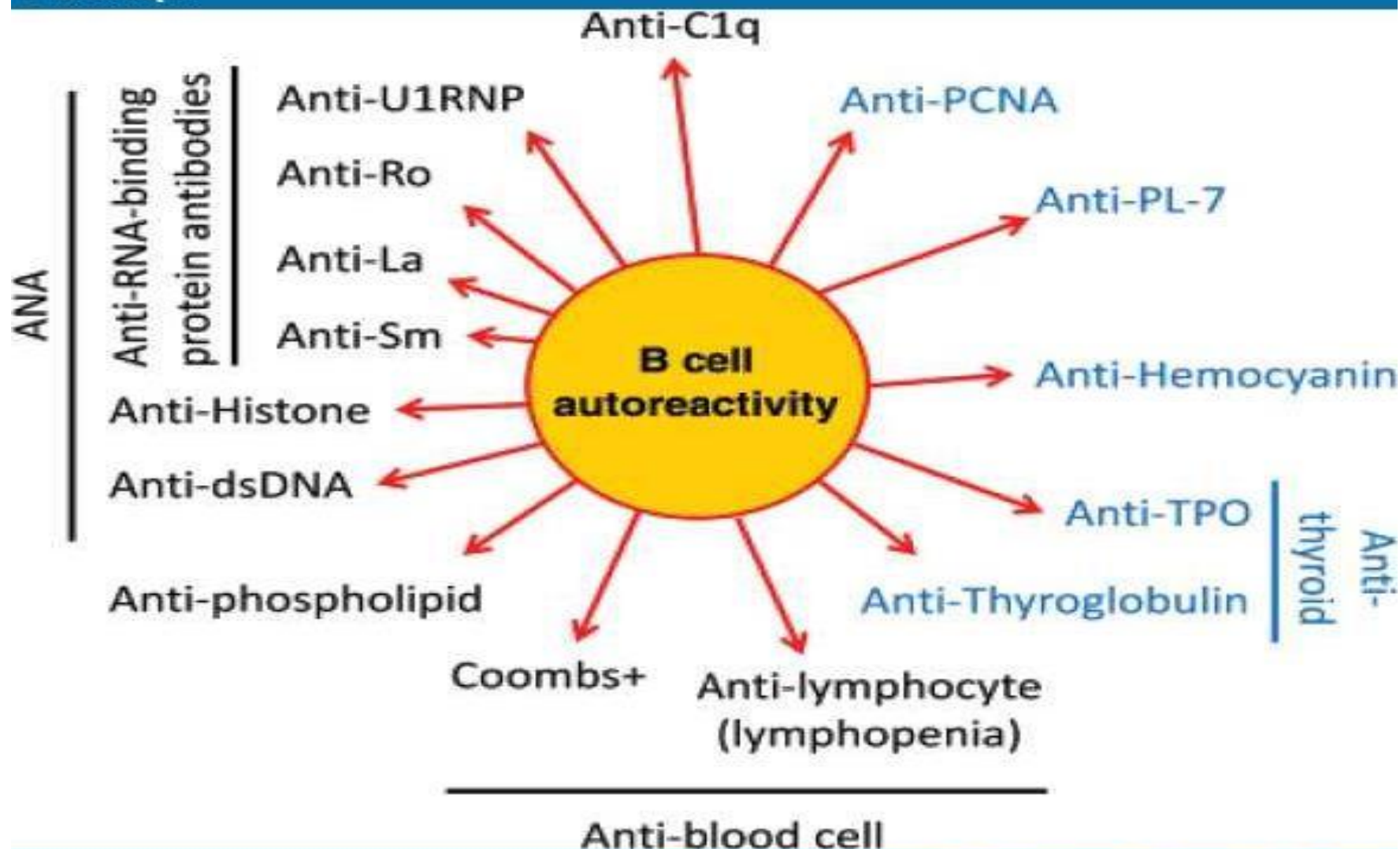
1. ANA
2. AntidsDNA
3. Anti Sm
4. Antiphospholipid antibody
5. ↓ C3 C4 CH50
6. Test coomb trực tiếp

Chẩn đoán xác định

1. Có 4 tiêu chuẩn (ít nhất 1 tiêu chuẩn LS và 1 tiêu chuẩn miễn dịch)
2. Lupus thận + ANA/ AntidsDNA

Các tự kháng thể

Medscape



Source: Arthritis Res Ther © 2014 BioMed Central, Ltd.

Lupus đỏ hệ thống

- Corticosteroids
- DMARDs (Hydroxychloroquine)
- Cyclophosphamide
- Mycophenolate mofetil
- Belimumab
- Rituximab
- Abatacept

Phân độ lupus trung bình / nặng

- Tổn thương da/ khớp nặng không đáp ứng điều trị
- Không đáp ứng hoặc không thể giảm liều glucocorticoid
- Tổn thương ≥ 1 cơ quan quan trọng (thận, huyết học, tim, phổi, thần kinh)

Yếu tố thúc đẩy

- Ánh nắng mặt trời
- Nhiễm trùng
- Stress
- Phẫu thuật
- Mang thai
- Hormon sinh dục

Các biện pháp không dùng thuốc

- Tránh ánh sáng mặt trời
- Dinh dưỡng: chú ý vit A, vit D và calci
- Tập thể dục
- Tránh các thuốc: sulfonamide, minocycline

Điều trị chuyên biệt

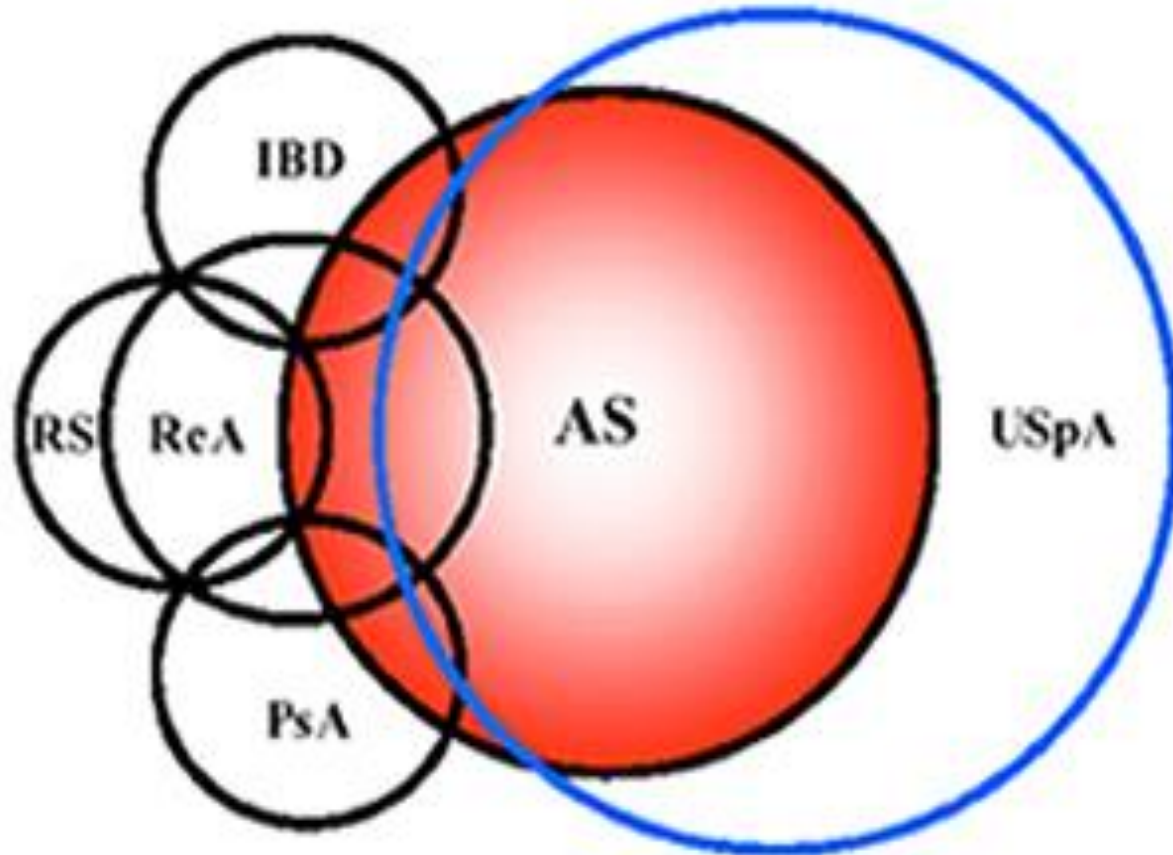
- NSAIDs: đau cơ/ khớp
- Hydroxychloroquine: tổn thương da/ khớp/ thanh mạc
- Glucocorticoids: Lupus trung bình/ nặng
- Mycophenolate moxetil (MMP): khi không đáp ứng với GCs. Đặc biệt cho lupus tổn thương thận

Điều trị chuyên biệt

- Cyclophosphamides: đợt bùng phát nặng, viêm thận lupus nặng, tổn thương thần kinh nặng.
- Azathioprine: lupus thận (thứ 2)
- Biologic: rituximab cho không đáp ứng với điều trị thông thường trong tổn thương thận, thần kinh trung ương, giảm tiểu cầu (ITP), Thiểu máu tán huyết (AIHA).

Viêm cột sống dính khớp

Spondyloarthropathy



Tiêu chuẩn chẩn đoán SpA Amor

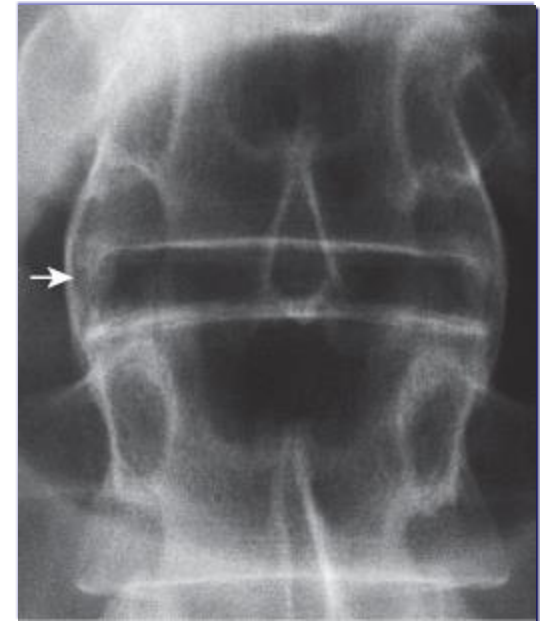
Inflammatory back pain	1 point
Unilateral buttock pain	1 point
Alternating buttock pain	2 points
Enthesitis	2 points
Peripheral arthritis	2 points
Dactylitis (sausage digit)	2 points
Acute anterior uveitis	2 points
<i>HLA-B27</i> –positive or family history of spondyloarthropathy	2 points
Good response to NSAIDs	2 points

*Diagnosis of spondyloarthropathy with 6 or more points.

Viêm cột sống dính khớp



- NSAIDs
- Sulfasalazine
- DMARDs khác
- Ức chế TNF
- Etanercept
- Infliximab





Hướng dẫn của ASAS/EULAR 2008

**Education,
exercise,
physical
therapy,
rehabilitation,
patient
associations,
self-help groups**

NSAIDs

**Axial
disease**

**Peripheral
disease**

**A
n
a
l
g
e
s
i
c
s**

**S
u
r
g
e
r
y**

Sulfasalazine

Local corticosteroids

TNF antagonists

Thang điểm đánh giá diễn tiến bệnh AS

Disease Activity Assessment

Index	Metric
BASFI	Disability Level
BASDAI	Disease Activity Level
BASMI	Spinal Mobility
ASAS - IC	Composite Sum of Disease Activity

BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

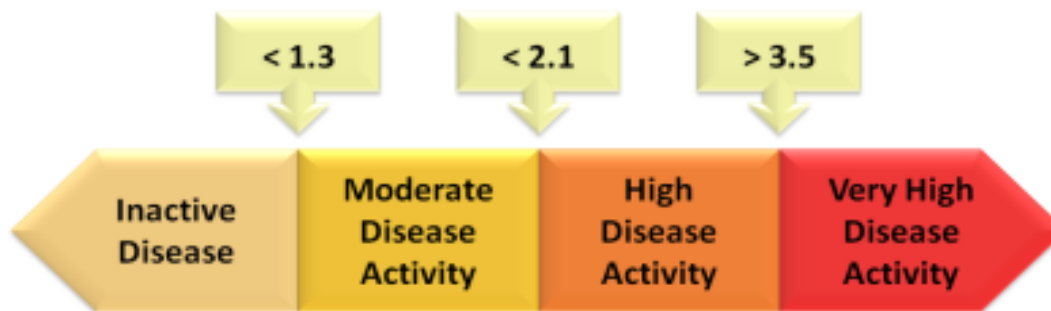
ASAS - IC = ASsessment in Ankylosing Spondylitis Improvement Criteria

Back Pain [0-10]	<input type="text"/>
Duration Morning Stiffness [0-10]	<input type="text"/>
Patient Global [0-10]	<input type="text"/>
Peripheral Pain/Swelling [0-10]	<input type="text"/>
C-Reactive Protein (mg/l)	<input type="text"/>
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	<input type="text"/>
ASDAS-CRP	<input type="text"/>
ASDAS-ESR	<input type="text"/>

Clear

ASDAS

ASDAS disease activity states



ASDAS improvement criteria



