

· 标准与规范 ·

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议(2013)

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组

肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂是一类生物制剂,通过特异性拮抗TNF- α ,达到治疗风湿性疾病的目的。依那西普(商品名益赛普[®])即重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白,是我国第一个上市的TNF- α 拮抗剂,分别于2005年和2007年获得我国食品药品监督管理局批准,用于类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)和银屑病的治疗。为科学、规范地使用依那西普,国内风湿病学临床专家在总结国内外已发表的风湿病治疗指南、TNF- α 拮抗剂治疗指南与专家共识的基础上,于2010年制定了《依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议》^[1]。结合近3年来国内外对RA及AS诊疗领域新进展及指南更新,国内依那西普上市后实际用药经验与国情,参考国外依那西普的相关数据,依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组就依那西普治疗RA、AS的有关问题再次进行了充分而认真的讨论,并形成了新的建议,阐述如下。

一、RA

随着强效的生物制剂的问世,以及疗效评估方法的完善,RA治疗目标和治疗策略发生了重大变化,在既往总体治疗原则,即“早诊断、早治疗、强化治疗以及个体化治疗”的基础上,逐渐形成了以目标治疗(treat to target)为治疗原则、以严密控制(tight control)为治疗策略的范式。以下探讨正是将这一较新治疗理念落实在依那西普的实际应用中。

1. 治疗目标:首要目标是达到临床缓解,而对于病程较长的RA患者,达到低疾病活动度(LDA)可作为替代目标^[2]。通过控制症状,防止躯体结构损害,并保证正常的机体功能和社会角色,从而最大程度地提高患者的远期生活质量。

2. 治疗对象:患者应符合1987年美国风湿病学会(ACR)颁布的成人RA分类标准,或欧洲抗风湿病联盟(EULAR)与ACR联合制订的新版(2010年)成人RA分类标准^[3],同时患者还应符合下述条件中的1条:(1)早期RA(病程<6个月):高疾病活动度伴有预后不良因素的早期RA,可以首先使用依那西普单药或联合传统改善病情抗风湿药(DMARDs)治疗;低疾病活动度伴有预后不良因素或中度疾病活动度的早期RA,经过至少1种或以上传统DMARDs充分治疗3个月疗效不佳者可以加用或换用依那西普治疗^[4]。早期使用依那西普可有效控制病情,延缓影像学进展,改善预后。(2)长病程RA(病程 $\geq$ 6个月):中或高疾病活动度的长病程RA经过1种或以上传统DMARDs充分治疗3个月疗效不佳者可以加用或换用依那西普治疗。充分治疗的定义:传统DMARDs以标准目标剂量(standard target dose)治疗至少3个月,起始剂量因人而异。如不能耐受标准目标剂量,则以治疗剂量(therapeutic dose)持续治疗至少3个月。(3)其他生物制剂治疗疗效不佳的患者:其他生物制剂(TNF α 拮抗剂或非TNF α 拮抗剂)治疗疗效不佳或发生非严重不良反应或不耐受的RA患者,可以使用依那西普。

不良预后因素定义,如基线期有影像学证实的骨侵蚀、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和(或)类风湿因子阳性、关节外表现、躯体功能差(健康评估问卷HAQ或类似评估工具证实)等。

高疾病活动度指诸如DAS28(28个关节的疾病活动度评分)、简化的疾病活动度指标(SCAI)和临床疾病活动度指标(CDAI)等复合型病情评估指标定义的高疾病活动度。

3. 评估疗效及缓解标准:在常规诊疗条件下评估病情时,定期检查项目包括肿胀关节数、压痛关节数、医生和患者对疾病总体评估。实验室检查包括:红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、血常规、肝肾功能,以及联用传统DMARDs时所需的检查项目;影像学检查(X线、MRI和超声等):双手、

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.18.002

通信作者:鲍春德,200001,上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科,Email: BaoChunDe_1678@yahoo.com.cn;黄烽,100853,北京,解放军总医院风湿科,Email: fhuang@301hospital.com.cn;赵岩,100032,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科,Email: zhaoyan_pumch2002@yahoo.com.cn

双腕及其他有症状的关节。还应尽可能采用多种复合型评估指标,如 DAS28、SDAI、CDAI 等。尽管目前尚无统一的临床缓解标准,我们建议尽量采用相对严格的定义,如 SDAI、CDAI 和布尔式定义(即“4 个 1”标准)^[5]。

4. 诱导期、巩固期和维持期治疗:按目标治疗的理念,诱导期采用依那西普标准剂量(50 mg/周)持续治疗 3~6 个月,以达到临床缓解或低疾病活动度。随后,巩固期应继续以标准剂量巩固治疗至少 6 个月。如果巩固期较好地保持疗效,有经济条件者可继续用标准剂量进行长期维持治疗,也可逐步减量直至停用依那西普并改用传统 DMARDs 维持治疗。

依那西普联合甲氨蝶呤治疗 6 个月较治疗 3 个月能获得更显著的临床疗效^[6]。多个随机对照临床试验显示^[7-10],依那西普单用或联合传统 DMARDs,大多数患者可在 3~6 个月实现临床缓解或低疾病活动度。连续治疗 6 个月仍未实现临床缓解或低疾病活动度,则可判为治疗无效而改用其他治疗方案。有研究表明^[11],起始治疗采用标准剂量依那西普连续治疗 1 年,较起始低剂量依那西普组取得更好的放射学疗效。

关于维持期治疗,近期有随机对照临床研究显示^[12],达到并维持 6 个月低疾病活动度后,继续足量或减半量使用依那西普,继续维持治疗 1 年时,较停用依那西普组可获得更好的临床疗效及放射学疗效。

5. 停药标准:(1)出现药物相关严重不良反应,如包括活动性结核病在内的严重感染、狼疮样综合征、心力衰竭、肿瘤、脱髓鞘综合征等不良反应;(2)妊娠;(3)治疗失败:参见本文“诱导期、巩固期和维持期治疗”一部分内容。

6. 随访频率:应遵循严密控制(tight control)的原则,在达到理想的治疗目标之前,每 1~3 个月随诊 1 次,根据病情评估决定是否调整治疗方案。对已经达到临床缓解或低疾病活动度患者,可以每 3~6 个月进行随访和评估 1 次。

二、AS

1. 治疗目标:AS 总的治疗目标是尽早、最大程度地控制炎症、改善功能、减少畸形,争取达到临床缓解。AS 的治疗应遵循个体化治疗原则,临床治疗方案可根据患者的临床表现、当前症状水平、临床发现、预后指标,并结合患者愿望不断作出调整^[13-14]。

2. 治疗对象:患者应符合 1984 年纽约修订版 AS 诊断标准,或国际脊柱关节炎评估协会(ASAS)制订的中轴型脊柱关节炎(中轴型 SpA)分类标准或外周型脊柱关节炎(外周型 SpA)分类标准^[15-16],且病情活动,并同时符合下述条件中的 1 种:(1)患者首先顺序尝试过至少 2 种非甾体消炎药(NSAIDs)充分治疗,即 4 周内尝试 2 种 NSAIDs 充分治疗,但无效或疗效欠佳的中轴型 SpA,可以直接使用依那西普治疗;(2)有髌关节受累者,或持续外周关节炎为主要表现的外周型 SpA 者,经传统 DMARDs 充分治疗但疗效欠佳者,可选择依那西普治疗;(3)常规治疗无效的有肌腱端炎症状患者;(4)其他:TNF- α 拮抗剂疗效欠佳或不能耐受者。

3. 评估疗效及临床缓解:AS 及其他 SpA 评估包括单个指标如枕壁距、扩胸度、指地距等的评价,同时可参考 ASAS 制订的核心指标,包括患者整体功能状态、疼痛、患者对疾病活动度的全部评估、脊柱活动度、脊柱僵硬感以及疲劳感等。ASAS 在 TNF α 拮抗剂治疗中轴型脊柱关节炎的推荐中,设定治疗有效的标准为 BASDAI 相对变化 $\geq 50\%$ 或 BASDAI 绝对变化 ≥ 20 mm(100 mm 视觉模拟尺),而且风湿专科医生认可相应疗效。

脊柱关节炎的病情评估/疗效评价也可参考 ASDAS 标准。ASDAS < 1.3 提示疾病稳定(ID), $1.3 \leq \text{ASDAS} < 2.1$ 提示疾病中度活动(MDA), $2.1 \leq \text{ASDAS} \leq 3.5$ 提示疾病高度活动(HDA),ASDAS > 3.5 提示疾病极高度活动(VHDA)。 $\Delta \text{ASDAS} \geq 1.1$ 提示临床重要改善(CII); $\Delta \text{ASDAS} \geq 2.0$ 提示主要改善(MI)^[17]。

目前,风湿病学界对 AS 缓解的判断尚缺乏统一标准。

4. 诱导期治疗:AS 应该早期诊断、早期治疗。短病程患者更易获得良好疗效。依那西普治疗 AS 起效迅速,通常在 2 周内就有明显疗效^[18-19]。足量治疗 12 周,依那西普可达疗效平台期,亦可显著消退椎体骨髓水肿^[20]。

5. 维持治疗:长期足量用药 2~4 年时能很好维持疗效^[21-22]。获得显著改善的 AS 患者,可考虑依那西普减量(例如每周 25 mg),或逐渐延长给药间隔的治疗方案,临床试验证实这两种减量维持方案均能很好的维持疗效^[23-26]。在减量过程中应每 12 周评估 1 次疗效,如疾病复发,可恢复依那西普标准剂量(50 mg/周)治疗,仍能获得较好疗效。

6. 评估时间和停药标准:治疗 12 周后进行疗

效评估。如果治疗满 12 周而患者未达到 BASDAI 相对变化 $\geq 50\%$, 或 BASDAI 绝对变化 ≥ 20 mm (100 mm 视觉模拟尺), 可改为其他治疗方案。

三、依那西普的治疗剂量及合并用药

依那西普治疗成年人 RA 和 AS 的标准剂量为 25 mg/次, 皮下注射, 每周 2 次。根据国内外已发表的文献, 亦可采用 50 mg 皮下注射, 1 次/周^[27-29]。治疗 RA 时, 推荐依那西普与甲氨蝶呤联合应用, 当甲氨蝶呤有禁忌或二者联合疗效欠佳, 也可以选用其他传统 DMARDs。治疗 AS 时, 可以与非甾体类消炎药 (NSAIDs) 联合应用。

四、禁忌证

1. 感染: 活动性感染包括活动性结核病、肝炎病毒感染高度活动期、其他病毒感染的活动期、细菌感染及结核潜伏感染。

2. 心功能低下: 纽约心功能分级 (NYHA) 为 III 级或 IV 级的充血性心力衰竭。

3. 恶性肿瘤: 缓解期未滿 5 年的恶性肿瘤患者。

4. 病史: 既往有脱髓鞘综合征或多发性硬化症病史。

五、注意事项

(一) 注射部位反应

注射部位反应是依那西普最常见的不良反应, 发生率为 16% ~ 37%。平均持续 3 ~ 5 d, 通常发生在注射依那西普的第 1 个月内。表现为轻至中度红斑、瘙痒、疼痛和肿胀等, 大多为轻至中度, 无需特殊处理。极个别患者可能需要停药并对症处理, 首选抗组胺药物。

(二) 结核感染

1. 筛查: 总体而言, 使用依那西普治疗后结核发生率较低, 与自然人群发生率相似, 并且启动依那西普治疗后结核病发作的时间较 TNF 单抗更晚^[30-32]。在应用依那西普前, 为排除活动性结核病 (包括肺结核和肺外结核) 及结核潜伏感染 (LTBI) 者, 所有患者必须行 X 线胸片检查, 仔细体检, 详细询问结核既往史、家族史及近期与结核病患者接触史。如 X 线胸片不确定, 可行 CT 检查, 以排除可疑。可用的辅助诊断方法还有结核菌素试验 (PPD) 以及结核抗原特异性 IFN- γ 释放试验 (IGRA), 其中包括 T-Spot 检查。IGRA 针对结核潜伏感染的特异性较 PPD 更高。建议针对 PPD 阳性以及 PPD 阴性但不排除 LTBI 的高危对象 (例如近期接触史) 加查 IGRA。

尽管 PPD 有较多局限性, 但对强阳性 (伴有肺部活动病灶) 及新近转阳性的患者, 应提高警惕。PPD 阳性的标准多采用 PPD 硬结直径 ≥ 10 mm, 强阳性为 PPD 硬结直径 ≥ 20 mm 或虽 < 20 mm 但局部出现水泡和淋巴管炎。

T-Spot 检查的敏感性与特异性很高, 且不受卡介苗接种的影响, 阳性结果支持活动性结核病或结核潜伏感染, 但阴性结果亦不能排除结核感染。T-Spot 检查结果为阳性者, 应高度怀疑为潜伏结核感染, 应先行预防性抗结核治疗。

2. 防治结核的建议: (1) 活动性结核病患者应首先接受标准抗结核治疗。充分治疗后, 根据结核病情控制情况与结核病专科医生的评估意见, 并结合风湿病病情的需要, 仔细权衡利弊, 谨慎使用依那西普。(2) 如临床急需控制关节炎病情, 应在结核标准治疗或预防性治疗启动 1 ~ 2 个月后, 并征得结核病专科医生的同意与建议, 才可考虑应用依那西普治疗。(3) 既往有结核病史, 已接受过标准抗结核治疗, 目前无结核活动的风湿病患者, 无需再进行预防性抗结核治疗, 可应用依那西普, 但需临床密切随访。(4) 既往结核未经足量治疗或临床高度怀疑结核潜伏感染或低度活动的患者, 建议行预防性抗结核治疗。(5) 结核标准治疗方案和预防性治疗方案应遵循当地结核病专科医生的建议。

LTBI 的治疗主要针对高危人群, 即青少年、有密切结核病接触史、HIV 患者、新近 PPD 转阳及 T-Spot 检查阳性者, 而不是所有 PPD 皮试强阳性者均需预防性治疗。预防性治疗方案可以选择单药或二联。根据中华医学会临床诊疗指南结核病分册 (2005) 建议, 推荐采用以下二联方案用于 LTBI 的预防性治疗。(1) 异烟肼联合利福平方案: 异烟肼 300 ~ 400 mg/d, 顿服; 利福平 450 ~ 600 mg/d; 总疗程 2 ~ 3 个月。(2) 异烟肼联合利福喷汀方案: 利福喷汀 450 ~ 600 mg/次, 2 次/周; 异烟肼 300 mg/次, 2 次/周, 共 3 个月。美国疾病预防控制中心 (CDC) 在 2011 年推荐 1 次/周, 联合应用异烟肼和利福平预防性治疗 ≥ 12 岁的 LTBI 患者^[33]。该方案共治疗 12 周。异烟肼: 15 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ 周⁻¹, 最高剂量 900 mg; 利福平: 体重 10.0 ~ 14.0 kg, 300 mg/周; 体重 14.1 ~ 25.0 kg, 450 mg/周; 体重 25.1 ~ 32.0 kg, 600 mg/周; 体重 32.1 ~ 49.9 kg, 750 mg/周; 体重 ≥ 50 kg, 最高剂量 900 mg。在给予抗结核药物治疗前, 应查肝肾功能、血尿常规, 用药后 2、4 周各查 1 次, 以后每 4 周复查 1 次。(3) 预防性化疗的

结核感染高危人群,应定期随访(每 3~6 个月查 1 次 X 线胸片)。(4)依那西普使用过程中发生结核病,应立即停用依那西普并启动抗结核标准治疗。抗结核标准治疗结束后,并且结核专科医生认为结核已经治愈者,可以重新使用依那西普。(5)依那西普治疗过程及停用后的 6~12 个月内,应每 3 个月随访 1 次,随访时需询问结核特征性症状,建议定期行 X 线胸片检查。

(三) 肝炎病毒感染

尽管已有小型临床研究显示,对 RA 或 AS 同时伴有 HBV、HCV 慢性感染患者,应用依那西普较为安全^[34],但目前尚无长期安全性数据。已有观察性研究提示,活动性乙型病毒性肝炎患者禁用依那西普;对非活动性 HBsAg 携带者及隐匿性 HBV 携带者,应用依那西普前或在应用过程中,加用抗 HBV 治疗能有效预防 HBV 复制和再激活^[35];RA 或 AS 合并 HCV 感染患者接受依那西普相对于 RA 或 AS 合并 HBV 感染者要安全些,且能协同 IFN 抗病毒。

建议:(1)应用依那西普前应明确 HBV、HCV 的感染状态和肝功能,对肝炎病毒携带者,还应检查外周血病毒负荷水平;(2)急性病毒性肝炎患者禁用依那西普;(3)HBsAg 阳性,且 HBV 高度复制($>10^4$ 拷贝数/ml)或肝功能异常(ALT 或 AST 水平升高超过正常上限 ≥ 2 倍)的患者,不宜使用依那西普;(4)HBsAg 阳性、肝功能正常但 HBV 轻度复制($10^3 \sim 10^4$ 拷贝数/ml)者,应用依那西普的同时应加用抗 HBV 治疗;(5)HBsAg 阳性、HBV 无复制且肝功能正常者,可应用依那西普;(6)HBsAg 阳性患者应用依那西普时,应每 1~3 个月监测肝功能和外周血 HBV DNA 拷贝数。

(四) 其他感染的防治

1. 细菌感染:风湿病人群(尤其是 RA 患者)发生细菌感染的风险较普通人群升高。有报道称,TNF α 拮抗剂较传统 DMARDs 会增加风湿性疾病患者感染的发生风险,尤其是在开始 TNF- α 拮抗剂治疗的前 6 个月内。来自英国生物制剂注册数据库(BSRBR)的研究显示:接受 TNF- α 拮抗剂治疗时严重感染发生率较传统治疗略有升高(42/1000 患者年比 32/1000 患者年)^[36]。

2. 除外结核的机会性感染:TNF- α 拮抗剂可引发机会性感染,如李斯特菌病、孢子菌病或组织胞质菌病,但发生率极低。

建议:依那西普禁用于活动性感染患者。对发

生严重细菌感染及机会性感染的患者,应立即停用依那西普,抗感染治疗成功后可继续使用。

(五) 恶性肿瘤

与健康人群相比慢性炎症性疾病患者(高度活动性 RA、AS)淋巴瘤发病率高。资料显示,虽然使用 TNF- α 拮抗剂的 RA 患者发生淋巴瘤(尤其是非霍奇金淋巴瘤)的总体风险比总人群增加 2 倍以上^[37],但是使用依那西普的患者淋巴瘤发生率与正常人群相似^[38]。美国食品药品监督管理局(FDA)于 2009 年发布 48 例儿童和青春期前少年接受 TNF- α 拮抗剂后发生恶性肿瘤的分析报告^[39]。该报告称 48 例恶性肿瘤中约半数淋巴瘤,由于 TNF α 拮抗剂治疗儿童患者例数有限,且同时使用其他免疫抑制剂(88%),故目前 FDA 还不能完全确定 TNF α 拮抗剂与肿瘤发生之间的相关性强度。

虽有针对随机对照试验的荟萃分析显示,TNF α 拮抗剂治疗 RA 患者发生实体瘤的风险比 >1 ^[40],但近期的荟萃分析显示(29 423 例 RA 患者接受生物制剂治疗并随访至少 6 个月),并未证实 TNF α 拮抗剂治疗会增加恶性肿瘤发生风险^[41-42]。

建议:有淋巴瘤既往史患者禁用 TNF α 拮抗剂,已缓解 5 年及以上的恶性肿瘤患者,应根据病情,权衡利弊再考虑使用。有肿瘤前期病变者慎用。对有肿瘤发生高风险及有实体瘤既往史患者,在使用依那西普治疗过程中,应密切监测恶性肿瘤的相关临床征象。

(六) 妊娠

美国 FDA 2009 年发布的孕妇用药安全等级将依那西普列为 B 级药物(动物生殖实验未发现对胎儿有害,但尚无良好对照的人体试验)。目前,有关 TNF α 拮抗剂在妊娠患者的安全性研究数据很少。已有的大多数观察性数据显示,TNF α 拮抗剂使用者意外怀孕(多为怀孕头 3 个月)后及时停药并继续妊娠,则绝大多数患者能正常妊娠与分娩^[43]。一项系统回顾分析了 667 例妊娠期接受了 TNF α 拮抗剂治疗的风湿病女性患者,结果显示,TNF α 拮抗剂对妊娠结局没有不利影响^[44]。

一项研究显示,15 例脊柱关节炎(SpA)男性患者,平均接受 27 个月 TNF α 拮抗剂治疗,精子量和功能与健康人群差异无统计学意义^[45]。

建议:正使用依那西普的女性患者应该避孕,也不宜哺乳。准备怀孕者,应停用依那西普至少 5 个半衰期,即停用依那西普 15~30 d。如果在使用依那西普过程中意外怀孕,建议立即停用。

(七) 心血管疾病

RA 患者本身发生心脑血管病及心血管事件死亡的相对风险较健康人群高。有研究提示^[46], 在一定程度上依那西普可能有助于降低 RA 患者心血管事件的发生风险(心肌梗死、脑卒中或短暂心肌缺血)。近期荟萃分析显示^[47], TNF α 拮抗剂能降低 RA 患者总心血管事件($RR = 0.46$)、心肌梗死($RR = 0.81$)、脑血管事件($RR = 0.46$)的发生风险。同时, 另一项荟萃分析显示, TNF α 拮抗剂治疗能改善 RA 患者血脂水平, 阻止动脉硬化, 从而降低心血管事件的风险^[48]。

建议: 心功能分级 III 或 IV 级的充血性心力衰竭(CHF)患者禁用依那西普。对心功能 I 或 II 级的 CHF 患者, 应用依那西普之前应权衡利益与风险。

(八) 血液学

有个别病例发生全血细胞减少和再生障碍性贫血的报道^[37]。建议, 如出现血液系统的不良反应, 应停用依那西普, 并对其原因进行分析。

(九) 自身免疫样综合征

依那西普应用过程中可出现新发自身抗体, 现无证据表明治疗过程中新发的抗核抗体、抗 DNA 抗体或抗心磷脂抗体会增加狼疮样综合征的发生风险。依那西普发生狼疮样综合征的病例很少^[49-50], 症状通常在停药 6 周至 14 个月内消失。

建议: 如在依那西普治疗过程中出现狼疮样综合征症状, 应停用依那西普, 并对出现的临床症状和体征进行适当的治疗。

(十) 神经系统疾病

应用依那西普发生脱髓鞘样综合征、视神经炎、外周神经炎、横断性脊髓炎、多发性硬化症及脑白质病变的报道非常罕见^[37], 一旦发生, 停用依那西普后症状可改善或消失。

建议: 有明确脱髓鞘样综合征或多发性硬化既往史者禁用依那西普。依那西普使用中如出现上述神经系统不良反应, 应立即停用并对症治疗。

(十一) 外科手术

在围手术前 2~4 周, 应停用依那西普。如术后未发生感染, 且伤口愈合良好, 可重新使用依那西普。也有学者提出^[51], 关节置换术围手术期应用依那西普是相对安全的, 与传统 DMARDs 组相比炎症期时间、伤口愈合时间无明显延长。

(十二) 疫苗接种

依那西普一般不影响人体产生针对流感病毒疫苗或肺炎球菌多糖疫苗的保护性抗体, 但相应的抗

体滴度和保护力度可能会有小幅下降, 尤其是与甲氨蝶呤联用时^[52-53]。

建议: 对正在接受依那西普治疗的患者, 可以接种灭活疫苗或重组疫苗, 如肺炎球菌疫苗, 流感疫苗, 乙肝疫苗, 人乳头状瘤病毒疫苗等灭活疫苗。但不能接种活疫苗, 如带状疱疹疫苗。如需接种活疫苗, 接种时间最好在开始依那西普治疗前的 4 周, 或在停药 2~3 周之后。

(十三) 免疫原性

所有的 TNF α 拮抗剂都有诱导产生具有免疫应答能力的抗体的潜能, 即免疫原性。抗药物抗体的产生, 导致 TNF α 拮抗剂有效血药浓度下降, 影响疗效, 后续需要增加剂量, 伴随不良反应发生率增加^[54]。已有的文献表明^[55], 依那西普的抗药物抗体产生率最低, 并且为非中和性抗体, 对疗效影响小, 需要增加药物剂量的比例低。

建议: 联合应用甲氨蝶呤可以在一定程度上降低依那西普的免疫原性。

六、药物经济学评价

目前国内缺乏生物制剂相关的药物经济学评价数据, 已有研究显示: 依那西普联合甲氨蝶呤方案相对于甲氨蝶呤单药方案具有潜在的长期应用的药物经济学优势^[56]。

依那西普是一类生物靶向性药物, 特异性拮抗 TNF- α , 具有作用机制明确、临床效果明显、不良反应低等特点。虽然在我国临床应用时间已经有 7 年多, 仍需对其疗效与安全性作长期观察。在临床中应结合患者的具体特点, 有的放矢的应用。本建议将随着临床证据的增加, 不断完善与补充。

本文执笔者(按姓氏拼音排序): 鲍春德、黄烽、赵岩

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组成员(按姓氏拼音排序): 鲍春德(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科); 毕黎琦(吉林大学中日联谊医院风湿科); 陈进伟(中南大学湘雅第二医院风湿科); 陈顺乐(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科); 戴冽(中山大学第二附属医院风湿科); 董怡(中国医学科学院北京协和医院北京协和医院风湿免疫科); 方勇飞(第三军医大学西南医院风湿科); 宫怡(宁夏医科大学附属医院风湿科); 古洁若(中山大学第三附属医院风湿科); 顾越英(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科); 韩星海(第二军医大学附属长海医院风湿科); 何培根(华中科技大学附属同济医院风湿科); 胡绍先(华中科技大学附属同济医院风湿科); 黄慈波(北京医院风湿科); 黄烽(解放军总医院风湿科); 冷南(第四军医大学附属西京医院风湿科); 李娟(南方医科大学南方医院风湿科); 李龙(贵阳医学院附属医院风湿科); 李芹

(云南省第一人民医院风湿科);李向培(安徽省立医院风湿科);李高峰(山西医科大学第二医院风湿科);李兴福(山东大学齐鲁医院风湿科);李振彬(解放军白求恩国际和平医院风湿科);栗占国(北京大学人民医院风湿科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿科);林玲(福建医科大学第二医院风湿科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿科);刘毅(四川大学华西医院风湿科);齐文成(天津市第一中心医院风湿科);苏茵(北京大学人民医院风湿科);孙凌云(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿科);唐福林(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);陶怡(广州医学院附属第二医院风湿科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王国春(中日友好医院风湿科);王轶(兰州大学第二医院风湿科);王友莲(江西省人民医院风湿科);魏蔚(天津医科大学总医院感染免疫科);吴东海(中日友好医院风湿科);吴华香(浙江大学第一附属医院风湿科);吴振彪(第四军医大学附属西京医院风湿科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿科);徐沪济(第二军医大学附属长征医院风湿科);徐建华(安徽医科大学第一附属医院风湿科);杨程德(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科);杨岫岩(中山大学第一附属医院风湿科);叶霜(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科);叶志中(深圳市第四人民医院香蜜湖风湿分院风湿科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);詹锋(海南省人民医院风湿科);张风肖(河北省人民医院风湿科);张奉春(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张缪佳(江苏省人民医院风湿科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿科);张志毅(哈尔滨医科大学第一附属医院风湿科);张卓莉(北京大学第一医院风湿科);赵铨(广西医科大学附属第一医院风湿科);赵东宝(第二军医大学附属长海医院风湿科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);郑毅(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿科);周彬(四川省人民医院风湿科);朱平(第四军医大学附属西京医院风湿科);左晓霞(中南大学湘雅医院风湿科)

参 考 文 献

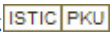
- [1] 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组,依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议. 中华内科杂志, 2010, 49: 546-549.
- [2] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 631-637.
- [3] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2569-2581.
- [4] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 625-639.
- [5] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 404-413.
- [6] 吴庆军,张卓莉,李振彬,等. 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎的疗效和安全性的开放多中心临床研究. 中华风湿病学杂志, 2011, 15: 600-603.
- [7] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1586-1593.
- [8] Klareskog L, Vander Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363: 675-681.
- [9] Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*, 2008, 372: 375-382.
- [10] 胡大伟,鲍春德,陈顺乐,等. 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎双盲随机多中心对照临床研究. 中华风湿病学杂志, 2005, 9: 664-667.
- [11] Tada M, Koike T, Okano T, et al. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the Prevention of Cartilage Destruction by Etanercept (PRECEPT) study. *Rheumatology*, 2012, 51: 2164-2169.
- [12] Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 918-929.
- [13] 邓小虎,黄烽. 强直性脊柱炎的目标治疗. 中华医学杂志, 2011, 91: 725-729.
- [14] Braun J. Axial spondyloarthritis: thoughts about nomenclature and treatment targets. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(4 Suppl 73): S132-135.
- [15] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 777-783.
- [16] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 25-31.
- [17] Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 47-53.
- [18] Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 3230-3236.
- [19] 黄烽,邓小虎,张亚美,等. 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗强直性脊柱炎的多中心双盲随机对照临床研究. 中华风湿病学杂志, 2008, 12: 314-320.
- [20] Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1216-1223.
- [21] Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, et al. Efficacy and safety

- of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 346-352.
- [22] Dijkmans B, Emery P, Hakala M, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 2009, 36: 1256-1264.
- [23] Lee J, Noh JW, Hwang JW, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol*, 2010, 29: 1149-1154.
- [24] Lee SH, Lee YA, Hong SJ, et al. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. *Clin Rheumatol*, 2008, 27: 179-181.
- [25] Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*, 2013, 7: 1-6.
- [26] Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*, 2011, 30: 993-996.
- [27] van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1572-1577.
- [28] Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 353-363.
- [29] 郝慧琴, 黄烽, 唐捷, 等. 不同剂量重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白治疗强直性脊柱炎疗效比较. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11: 202-205.
- [30] 杜芳, 黄烽, 唐捷, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合改善病情抗风湿药治疗中国人群风湿性疾病的安性研究. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15: 202-205.
- [31] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 1884-1894.
- [32] Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8: 601-611.
- [33] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60: 1650-1653.
- [34] 方霖楷, 潘云峰, 黄建林, 等. 强直性脊柱炎伴乙型肝炎病毒携带患者使用肿瘤坏死因子拮抗剂的肝脏安全性研究. *新医学*, 2011, 42: 154-157.
- [35] Zingarelli S, Frassi M, Bazzanic, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol*, 2009, 36: 1188-1194.
- [36] Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*, 2011, 50: 124-131.
- [37] Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, 20: 757-759.
- [38] Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 400-408.
- [39] Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2517-2524.
- [40] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*, 2006, 295: 2275-2285.
- [41] Askling J, van Vollenhoven RF, Granth F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 3180-3189.
- [42] Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2012, 308: 898-908.
- [43] Berthelot JM, De Bandt M, Goupill P, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*, 2009, 76: 28-34.
- [44] Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 Suppl 1: i2-29.
- [45] Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, et al. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1842-1844.
- [46] Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 2905-2912.
- [47] Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, 2011, 63: 522-529.
- [48] van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41: 393-400.
- [49] Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37: 381-387.
- [50] 王春燕, 王轶, 王丽萍. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白致狼疮样综合征一例. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12: 288.
- [51] 刘升云, 贺玉杰, 张磊, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体二抗体融合蛋白对炎性关节患者关节置换术后恢复的影响. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15: 373-375.
- [52] Brezinschek HP, Hofstatter T, Leeb BF, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20: 295-299.
- [53] Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 713-716.
- [54] 吴婊媛, 李梦涛, 曾小峰. 肿瘤坏死因子 α 抑制剂的免疫原性. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3: 210-215.
- [55] Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, et al. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 38: 82-89.
- [56] 刘宝, 曾晓霞. 类风湿关节炎治疗的药物经济学评价研究. *中华医学杂志*, 2013, 93: 841-844.

(收稿日期: 2013-04-08)

(本文编辑: 刘小梅)

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议(2013)

作者: [依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组](#)
作者单位:
刊名: [中华医学杂志](#) 
英文刊名: [National Medical Journal of China](#)
年, 卷(期): 2013, 93(18)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201318002.aspx