

· 标准与讨论 ·

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组

TNF α 拮抗剂是一类生物制剂,通过特异性、靶向性拮抗 TNF α 达到治疗风湿病的目的。依那西普(商品名益赛普[®])是重组人 II 型 TNF 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 年获得我国国家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,结合国内实际用药经验与国情,参考国外依那西普的相关数据,就国内关于依那西普治疗 RA、AS 的有关问题进行了充分而认真的讨论,并形成建议如下。

一、RA

1. 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 2009 年成人 RA 分类标准,且病情为中度或高度活动。在常规诊疗条件下评估病情时,建议除了检查肿胀关节数、压痛关节数、C 反应蛋白(CRP)或 ESR,还应尽可能平行采用多种复合型评估指标,如疾病活动性评分(DAS)44、DAS 28、简化的疾病活动度(SDAI)、临床疾病活动度(CDAI)等。同时患者还应符合下述条件中的至少 1 条:(1)传统改善病情抗风湿药(DMARDs)治疗失败的 RA;即至少一种传统 DMARDs 充分治疗无效或患者不耐受。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。基于欧美人群的循证医学建议,甲氨蝶呤(MTX)起始剂量(即治疗剂量)为 10~15 mg/周,根据临床应答与耐受性,每 2~4 周增加 5 mg,直至标准目标剂量达 20~30 mg/周。(2)初治的早期 RA:建议早期 RA 的病程界定为病程 ≤ 12 个月。有不良预后因素者,如病程早期有影像学证实的关节破坏、高滴度(≥ 3 倍正常值)的抗环瓜氨酸多肽抗体和(或)类风湿因子、病情中高度活动、女性患者,初始治疗可使用依那西普。

2. 疗程:按依那西普标准剂量(50 mg/周)持续治疗,直

至达到临床缓解或病情低活动度,接着再巩固治疗至少 6 个月,之后有经济条件者可继续用标准剂量治疗,亦可逐渐减量直至停用依那西普,并改用传统 DMARDs 维持治疗。据已发表的多个随机对照临床试验^[14]显示,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活动度。如 3 个月内未达临床缓解或低活动度,但已获得其他改变(如可减少糖皮质激素用量,或 DAS28 评分改善大于 0.6 等),应再延长依那西普标准剂量(50 mg/周)治疗 3 个月。连续治疗 6 个月仍未实现临床缓解或低活动度,则可判为治疗无效而停用依那西普。

3. 疗效评估: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。辅助检查包括 ESR、CRP、血常规、肝肾功能,以及联用传统 DMARDs 时所需的检查项目;双手、双腕及其他有症状关节的影像学检查(X 线、MRI 和超声等)。

4. 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“一、RA 中 2. 疗程”所述)。

5. 随访频率:尚未达临床缓解或病情低活动度之前,每月至少随访 1 次,病情稳定后,至少每 3 个月随访 1 次。放射学摄片每年 1 次。

二、AS

1. 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分类标准^[5],且病情活动,并同时符合下述条件中的至少 1 条:(1)患者首先尝试过至少 2 种非甾体消炎药(NSAIDs)充分治疗 1 个月(除非不耐受),但无效或疗效欠佳。只有脊柱或骶髂关节受累表现的患者,可直接使用依那西普,亦可联合柳氮磺胺吡啶等传统 DMARDs;(2)持续外周关节受累,尤其有髌关节受累者,或持续外周关节炎患者经传统 DMARDs 充分治疗但疗效欠佳者,应及早与依那西普联用;(3)常规治疗无效的有肌腱端炎症状的患者;(4)其他 TNF α 拮抗剂疗效欠佳或不能耐受者。

2. 依那西普治疗 AS 起效迅速,通常在 2 周内就有明显疗效^[6-7],长期用药 2~4 年时亦能很好维持疗效^[8-9]。

3. 疗效评估:AS 评估包括单个指标如枕壁距、扩胸度、指地距等,同时亦应参考 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等。判定治疗有效的标准为 BASDAI 相对变化 $\geq 50\%$,或 BASDAI 绝对变化 ≥ 20 mm

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.06.030

通信作者:鲍春德,上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科,200001,Email:BaoChunDe_1678@yahoo.com.cn;黄烽,解放军总医院风湿免疫科,北京,100853,Email:hhuang@301hospital.com.cn;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,100032,Email:zhaoyan_pumch2002@yahoo.com.cn

(100 mm 视觉模拟尺), 及脊柱疼痛视觉模拟评分(100 mm 视觉模拟尺)下降 ≥ 20 mm, 持续至少 1 周。

4. 评估时间和停药标准: 应在开始治疗后的第 6~12 周评估疗效, 如未能达到上述治疗有效标准, 应在第 12 周后进行第 2 次评估, 建议在 12 周内不宜减量或停用。如治疗满 12 周而未达到上述治疗有效标准, 可停用依那西普。

5. 减量维持治疗: 12 周后, 对达到有效治疗的 AS 患者, 可考虑依那西普减量(即每周 25 mg), 或逐渐延长给药间隔, 在减量过程中应每 3 个月评估 1 次疗效。在减量或停药后, 如病情复发, 可恢复依那西普标准剂量(50 mg/周)治疗。再次使用仍然有效。

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, 亦可采用每周 1 次 50 mg 皮下注射^[10-12]。治疗 RA 时, 推荐依那西普与 MTX 联合应用, 当 MTX 有禁忌或二者联合治疗效果欠佳时, 亦可选用其他传统 DMARDs。

四、禁忌证

1. 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、细菌感染等)及结核潜伏感染。

2. 纽约心功能分级(NYHA)为Ⅲ级或Ⅳ级的充血性心力衰竭(CHF)。

3. 恶性肿瘤, 除皮肤基底细胞癌、已经治疗且至少有 10 年缓解期的肿瘤。

4. 既往脱髓鞘综合征病史或多发性硬化症病史。

五、注意事项

(一) 注射部位反应

是依那西普最常见的不良反应, 发生率约为 16%~37%。大多为轻~中度, 无需特殊处理。极个别患者可能需要停药并对症处理。

(二) 结核感染

1. 筛查: 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 PPD 皮试。有条件并积累一定经验的医疗单位可考虑用结核抗原特异性 IFN γ 释放试验(IGRA), 适用人群是 PPD 皮试阳性或临床不能排除活动性结核病的患者。

尽管 PPD 皮试有较多局限性, 但对强阳性(伴有肺部活动病灶)及新近转阳的患者, 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。

IGRA 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。IGRA 结果为阳性者, 应高度怀疑结核潜伏感染, 应先行抗结核治疗。

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方案充分治疗后, 根据结核病情控制情况及结核病专科医生的评估意见, 并结合风湿病病情的需要, 权衡利弊, 谨慎使用依那西普。(2) 如临床急需治疗, 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活动度的患者, 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。结核潜伏感染的治疗主要针对高危人群, 即青少年、有密切结核病接触史、新近 PPD 转阳及 HIV 患者、IGRA 阳性者, 而不是所有 PPD 皮试强阳性者均需预防性治疗。以往预防性治疗方案是单用异烟肼, 由于耐药菌株的增多及避免诱导产生耐药, 目前采用两联或三联治疗(异烟肼、利福平和乙胺丁醇)。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 周、4 周各查 1 次, 以后每 4 周复查 1 次。(6) 对未行预防性抗结核治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)。(7) 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。(8) 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

对 RA 或 AS 同时伴有 HBV、HCV 慢性感染患者, 目前尚无应用依那西普的长期安全性数据。已有观察性研究提示, 活动性乙型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^[13]; 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 感染者安全, 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 复制或肝功能异常(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 复制者, 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: 有报道称, TNF α 拮抗剂治疗时严重细菌性感染发生率为 0.07~0.09/患者年, 使用传统 DMARDs 时严重细菌性感染发生率为 0.01~0.06/患者年^[14]。

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、球孢子菌病或组织胞浆菌病, 但发生

率极低。

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。目前资料显示,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)的风险比总人群增加 2 倍以上^[15]。FDA 于 2009 年发布 48 例儿童和青春前期少年接受 TNF α 拮抗剂后发生癌症,及包括成人在内的 147 例白血病的分析报告显示,48 例癌症中约半数是非淋巴瘤,其他肿瘤还有白血病、黑色素瘤和实体瘤,以及罕见于儿童的肿瘤如平滑肌肉瘤、肝癌、肾癌。由于这些癌症相对少见, 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(英夫利西单抗和阿达木单抗)治疗 RA 患者发生实体瘤的风险比大于 1^[16],但迄今最大规模的前瞻性观察研究(6604 例瑞典 RA 患者接受抗 TNF α 治疗)及其他大型观察研究并未证实 TNF α 拮抗剂治疗会增加实体瘤发生风险^[17-19]。最近发表的纳入 5120 例 RA 患者的德国生物制剂注册研究亦未发现 TNF α 拮抗剂会增加有肿瘤既往史的 RA 患者(122 例)肿瘤复发风险^[20]。

建议:有淋巴瘤既往史患者禁用 TNF α 拮抗剂,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,应密切监察恶性肿瘤的相关临床征象。

(六) 妊娠

目前有关 TNF α 拮抗剂在妊娠患者中应用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^[21]。

建议:正使用依那西普的女性患者应避免孕,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。使用依那西普过程中意外怀孕,建议立即停用依那西普。

(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。有多项研究提示^[22],依那西普能降低 RA 患者心血管事件的发生风险(心肌梗死、脑卒中或短暂性心肌缺血)。

建议:心功能分级 III 或 IV 级的 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告^[15]。

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、抗双链 DNA 抗体或抗心磷脂抗体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^[23-24],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、横断性脊髓炎、多发性硬化症及脑白质病变^[15]罕有报道,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,术后可重新使用依那西普。

(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^[25-27]。

建议:对正在接受依那西普治疗的患者,一般不建议接种疫苗。接种疫苗后如出现原有风湿病病情复发或加重,可使用依那西普。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。

依那西普是一类靶向药物,特异性拮抗 TNF α ,具有作用机制明确、临床效果明显、副反应低等特点。但由于在我国临床应用时间较短,还需对其疗效与安全性做长期观察。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。

(执笔者 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(姓氏按拼音排序):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学院北京协和医院风湿科);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);何培根(华中科技大学附属同济医院风湿科);黄烽(解放军总医院风湿科);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);李兴福(山东大学齐鲁医院风湿科);李振彬(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(福建医科大学附属第二医院风湿科);刘钢(四川大学华西医院风湿科);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);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科);王轶(兰州大学第二医院风湿科);魏蔚(天津总医院风湿科);吴庆军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿科);徐建华(安徽医科大学第一附属医院风湿科);杨岫岩(中山大学第一附属医院风湿科);叶志中(深圳市第四人民医院香蜜湖风湿分院);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科);张凤肖(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);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);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)

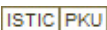
参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Klareskog L, van der 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.
- [3] 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.
- [4] 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, 9:664-668.
- [5] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Dijkmans B, Emery P, Hakala M, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 2009, 36:1256-1264.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, 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.
- [14] 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.
- [15] Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, 20:757-790.
- [16] 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.
- [17] Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54:2757-2764.
- [18] Askling J, van Vollenhoven RF, Granath 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.
- [19] Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:2886-2895.
- [20] Strangfeld A, Hiesse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12:R5.
- [21] Berthelot JM, De Bandt M, Goupille 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.
- [22] 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.
- [23] Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37:381-387.
- [24] 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.
- [25] Brezinschek HP, Hofstaetter 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.
- [26] 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.
- [27] Gelinck LB, van den Bemt BJ, Marijt WA, et al. Intradermal influenza vaccination in immunocompromised patients is immunogenic and feasible. *Vaccine*, 2009, 27:2469-2474.

(收稿日期:2010-04-09)

(本文编辑:胡朝晖)

依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议

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: [中华内科杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE](#)
年, 卷(期): 2010, 49 (6)
被引用次数: 5次

参考文献(27条)

1. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM [A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis](#) 2000
2. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP [Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial](#) 2004
3. Emery P, Breedveld FC, Hall S [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](#) 2008
4. 胡大为, 鲍春德, 陈顺乐 [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\[期刊论文\]-中华风湿病学杂志](#) 2005 (11)
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R [The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis \(part II\): validation and final selection](#) 2009
6. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J [Recombinant human tumor necrosis factor receptor \(etanercept\) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial](#) [外文期刊] 2003
7. 黄烽, 邓小虎, 张亚美 [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\[期刊论文\]-中华风湿病学杂志](#) 2008 (5)
8. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J [Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis](#) 2008
9. Dijkmans B, Emery P, Hakala M [Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis](#) 2009
10. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M [Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis](#) 2006
11. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM [Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial](#) [外文期刊] 2004 (2)
12. 郝慧琴, 黄烽, 唐捷 [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\[期刊论文\]-中华风湿病学杂志](#) 2007 (4)
13. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C [Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature](#) 2009
14. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R [Updated consensus statement on biological agents for the](#)

[treatment of rheumatic diseases, 2009 2010\(Suppl 1\)](#)

15. [Desai SB, Furst DE Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy](#)[外文期刊] 2006(4)

16. [Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ 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](#) 2006

17. [Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis](#)[外文期刊] 2006(9)

18. [Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F 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](#) 2009

19. [Wolfe F, Michaud K Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy:analyses from a large US observational study](#) 2007

20. [Strangfeld A, Hierse F, Rau R Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT](#) 2010

21. [Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy:outcome of 15 cases and review of the literature](#) 2009

22. [Dixon WG, Watson KD, Lunt M 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](#) 2007

23. [Costa MF, Said NR, Zimmermann B Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents](#) 2008

24. [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](#)[期刊论文]-[中华风湿病学杂志](#) 2008(4)

25. [Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate](#) 2008

26. [Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination](#) 2008

27. [Gelinck LB, van den Bemt BJ, Marijt WA Intradermal influenza vaccination in immunocompromized patients is immunogenic and feasible](#)[外文期刊] 2009(18)

本文读者也读过(3条)

1. [马华, 黄烽 生物制剂治疗强直性脊柱炎的新进展](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#)2010, 49(6)

2. [张文, 张卓莉, 赵岩, ZHANG Wen, ZHANG Zhuo-li, ZHAO Yan 规范类风湿关节炎的治疗](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2010, 49(10)

3. [张文, 赵岩 类风湿关节炎治疗进展](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#)2010, 49(5)

引证文献(7条)

1. [董振华, 杨晨, 朴元林 协和中医临床诊治经验荟萃\(18\)胸痛、腰骶部疼痛](#)[期刊论文]-[中国临床医生](#) 2012(6)

2. [丁怡](#), [陈璇](#), [王颖](#), [张静女](#), [刘萍](#) [益赛普联合塞来昔布治疗强直性脊柱炎的临床疗效观察](#)[期刊论文]-[临床和实验医学杂志](#) 2013(12)
3. [丁菱](#), [何善智](#), [钟伟秋](#) [肿瘤坏死因子拮抗剂治疗风湿病的临床疗效分析](#)[期刊论文]-[海南医学](#) 2012(8)
4. [廖泽涛](#) [强直性脊柱炎和脊柱关节病诊疗指南的应用](#)[期刊论文]-[新医学](#) 2011(3)
5. [张文](#), [张卓莉](#), [赵岩](#) [规范类风湿关节炎的治疗](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2010(10)
6. [丁明](#), [魏健](#), [薛峰](#), [韩爱强](#) [小剂量依那西普治疗早期强直性脊柱炎的疗效分析](#)[期刊论文]-[实用医药杂志](#) 2012(11)
7. [聂宏光](#), [于同](#), [聂状](#), [刘晓雪](#) [纤溶酶对小鼠肺泡上皮液体清除作用的研究](#)[期刊论文]-[山西医药杂志](#) 2011(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhnk201006031.aspx