

- of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 702-710
- [4] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1051-1065
- [5] Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24: S-77-82
- [6] Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 893-899
- [7] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984, 27: 361-368
- [8] van der Heijde D, Diekmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 582-591
- [9] Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1631-1634
- [10] Bassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43: 717-722
- [11] Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 189-194
- [12] Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology*, 2007, 46: 327-334
- [13] Oniankitan O, Duvoux C, Chailin D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol*, 2004, 31: 7-109
- [14] Keystone EC. Safety of biologic therapies: an update. *J Rheumatol*, 2005, 74 (Suppl): 8-12
- [15] Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*, 2004, 27: 307-324
- [16] Fleischmann RM, Iqbal I, Stern RL. Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*, 2004, 3: 391-403
- [17] Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1040-1050
- [18] Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology*, 2007, 46: 695-698

文章编号: 1672-3384-(2008)-04-0017-07

## 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎的安全性评价

【作者】 鲍春德

上海交通大学附属仁济医院

【中图分类号】 R593.22; R979.1

【文献标识码】 B

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种以累及周围关节为主的多系统炎症性自身免

疫性疾病, 在全球的患病率可达 1% ~ 2%<sup>[1,2]</sup>。RA 在进展过程中可造成关节的破坏, 甚至造成身体的

残疾，严重影响患者的生活质量，因此及时、正规的治疗是非常重要的。

肿瘤坏死因子（TNF-α）拮抗剂自1998年上市以来，已经应用于全球上百万的RA患者，它的出现给RA患者带来了新的希望。有数据显示，在美国约有20%的RA患者应用TNF-α拮抗剂治疗，并取得了很好的疗效<sup>[3]</sup>。

TNF-α拮抗剂在带来良好的临床效果的同时，也带来不良反应等一些问题。理论上，TNF-α在正常的免疫监视中一定发挥了作用，因此抑制该细胞因子可能会带来相应的不良反应。现有的临床试验数据和上市后监测显示，应用TNF-α拮抗剂可能会增加患者发生严重感染和肿瘤的几率，但有学者认为TNF-α拮抗剂往往被用于病情严重的RA患者，而病情严重的RA患者本身就容易出现感染和肿瘤等并发症，因此这种风险到底是来自药物还是疾病本身目前存在争议<sup>[4]</sup>（表1）。为了更好地了解TNF-α拮抗剂在RA患者应用中的安全性问题，本文将从以下几方面作一简要综述。

表1 RA和非RA患者住院治疗的感染发生率和相对危险性（Incidence/100PY\*）

感染类型	RA	非RA	危险度	95% CI
所有感染	9.57	5.09	1.88	1.71~2.07
肺炎	3.10	1.69	1.84	1.55~2.18
皮肤软组织	2.37	0.85	2.76	2.22~3.47
下呼吸道	1.15	0.72	1.59	1.22~2.08
菌血症/败血症	0.78	0.51	1.50	1.10~2.08
胃肠道炎症	0.49	0.38	1.28	0.87~1.89
泌尿系/盆腔感染	0.45	0.44	1.04	0.70~1.51
其他	0.38	0.15	2.40	1.44~4.24

\*：每100病人年的感染发生率

1 TNF-α拮抗剂和感染

1.1 细菌感染

应用TNF-α拮抗剂是否会引发或加重感染是目前众多临床工作者非常关心的问题。从以往的临床研究和上市后监测得到的数据看，应用TNF-α拮抗剂出现呼吸道和泌尿系等部位的感染几率增加，除药物治疗本身的原因，还和接受治疗患者的疾病状况有一定相关性。

一项英夫利昔单抗（infliximab）治疗RA的临床研究（START）发现，应用英夫利昔单抗治疗组和安慰剂组对比，发生严重感染的几率并没有增加<sup>[5]</sup>。该研究把1000名RA患者分为3组，英夫利昔单抗3mg·kg<sup>-1</sup>组、英夫利昔单抗10mg·kg<sup>-1</sup>组和安慰剂组，对各组患者发生感染的百分比和相对危险度进行了分析，结果发现英夫利昔单抗3mg·kg<sup>-1</sup>组与安慰剂组发生严重感染的几率无明显差异，相对危险度小于1，由此可见应用英夫利昔3mg·kg<sup>-1</sup>治疗RA是相对安全的（见表2）。

表2 RA和START研究中严重感染的几率和相对危险度

组别	发生严重感染的人数（%）	相对危险度（相对于安慰剂组）	P值
安慰剂组	6（1.7%）		
英夫利昔单抗3mg·kg <sup>-1</sup>	6（1.7%）	1.003	0.995
英夫利昔单抗10mg·kg <sup>-1</sup>	24（3.3%）	3.1	0.013

北美风湿病研究者协会（consortium of rheumatology researchers of north America, CORRONA）研究是一项包含了9000名RA患者的注册研究，Kremer对5472名患者进行了统计，以探讨RA患者发生感染的原因是由TNF-α拮抗剂引起还是由疾病本身引起<sup>[6]</sup>。结果发现，应用TNF-α拮抗剂和感染相关，但其引起感染的相对危险性并不高于性别、疾病严重程度等因素（见表3）。

表3 CORRONA注册研究中的感染相关因素

与感染有关的因素	调整的OR	可信区间（CI）	P值
女性	1.29	1.04~1.63	0.02
触痛关节	1.03	1.01~1.04	<0.0001
HAQ评分	1.28	1.13~1.46	<0.0001
X线侵蚀程度	1.46	1.16~1.70	<0.0001
生物制剂的应用	1.46	1.22~1.74	<0.0001

另一项包括134788例RA患者的研究将TNF-α拮抗剂与DMARDs进行了比较，结果发现未使用过DMARDs的RA患者出现严重感染的比例是5.68/100患者年（patient-year, PY），应用DMARDs的RA患者发生严重感染的比例是4.78/100PY，而应用TNF-α拮抗剂的患者出现严重感染的比例是5.76/100

PY, 3组比较无明显差异<sup>[7]</sup>。由此可见,与传统的DMARD药物相比,应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂发生严重感染的几率并没有增加。

## 1.2 机会感染

以往有研究发现,应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂可能会增加机会感染的危险,包括结核、丙肝病毒感染、非典型分枝杆菌感染和念珠菌病等<sup>[8]</sup>。基于RA患者本身机体抵抗力下降的前提,药物治疗并非是导致患者发生机会感染的唯一原因。CORRONA注册研究将TNF- $\alpha$ 拮抗剂与其他可能造成机会性感染的因素进行了对比,结果发现应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂与应用甲氨蝶呤(MTX)及患者年龄等因素相比,并没有增加机会性感染的几率<sup>[6]</sup>(见表4)。

表4 CORRONA注册研究中的机会感染情况

与机会感染有关的因素	调整的 OR	可信区间 (CI)	P 值
年龄	1.33	1.07 ~ 1.66	0.01
应用 MTX (联合或不联合生物制剂)	2.1	1.02 ~ 3.88	0.025
生物制剂	1.71	0.97 ~ 3.0	0.062

在可能发生的机会感染中,人们关注较多的是结核、丙型肝炎病毒感染和TNF- $\alpha$ 拮抗剂对外科手术部位感染的影响。

**1.2.1 结核** 很多临床试验和相关的开放性研究报道了应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂的RA患者发生结核的情况,结果发现结核的发生率大小与地域有明显关系,虽然参加试验的大部分患者在美国,但结核病例大都发生在其他国家<sup>[9]</sup>。总体来说,具体哪种TNF- $\alpha$ 拮抗剂引起的结核危险性更大仍很难定论。

在一项英夫利昔单抗治疗类风湿关节炎(START)的临床试验中,共有1084例RA患者参加了试验,所有患者都在基线期进行了PPD皮试和胸片检查。该试验除外活动性结核患者,而15例接受过正规治疗的有活动性结核病史的患者,以及80例接受预防治疗的潜伏性结核患者则得以加入试验。在第54周有7例新发的活动性结核,这些结核患者都在美国本土以外,而且上述

95例有结核病史的患者无1例复发<sup>[10]</sup>。该结果提示有效的筛查试验和预防治疗可以很好地预防结核的出现,同时在治疗中应注意预防和发现新发结核。

与此同时,学者们发现RA本身就可能增加患者结核感染的几率。例如在英国,RA患者相对于正常人群发生结核的相对危险度为1.6(95%CI 1.1~2.3),在瑞典为2.0(95%CI 1.2~3.4),在日本为3.21(95%CI 1.21~8.55),在西班牙为3.68(95%CI 2.36~5.92)<sup>[[11-14]]</sup>,因此目前还不能肯定应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂是RA患者发生结核的主要因素,关于这方面的观察研究还有待继续。

为了预防结核的发生,美国FDA规定在应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂之前需对RA患者进行结核筛查,主要项目包括PPD试验、临床表现和X线检查等。我国根据国情对筛查标准也达成了初步的专家共识(见英夫利昔单抗专家使用意见相关部分)。有报道经过有效的结核筛查,结核发生率由0.013PY下降到了0.0015PY,大约下降了90%<sup>[15]</sup>,因此,临床医生在用药前对结核进行仔细筛查,能有效的减少或避免结核的发生。

**1.2.2 病毒性肝炎** 有文献报道乙型肝炎患者使用TNF拮抗剂可以出现病情活动,鉴于中国乙型肝炎患者人数众多,建议在使用TNF拮抗剂之前进行乙型肝炎表面标志物的监测。对于监测结果提示有乙型肝炎病毒感染病史的患者如需使用TNF拮抗剂,需检测HBV-DNA拷贝数、肝功能,综合考虑病情并结合专科医师会诊意见考虑具体治疗方案。

有报道RA合并丙肝的患者应用TNF- $\alpha$ 拮抗剂后,其血清转氨酶、病毒载量及其他肝病相关的实验室指标无增加趋势。虽然还需更多的临床研究加以证实,但这些实验数据已初步证明TNF- $\alpha$ 拮抗剂用于RA合并丙肝的患者是安全的(见表5)。

**1.2.3 外科手术部位感染** 很多临床回顾性研究调查了TNF- $\alpha$ 拮抗剂对患者手术部位感染的影响,发

表 5 TNF-α 抑制剂和丙型肝炎

研究项目名称	病例数	疾病 (人数)	结果
Parke, 2004 <sup>[16]</sup>	5	RA + HCV	血清转氨酶无升高, 1 例患者 HCV 病毒载量下降
Peterson, 2003 <sup>[17]</sup>	22	RA + HCV	肝病相关的实验室检查和病毒载量无明显变化
Marotte, 2005 <sup>[18]</sup>	8	HCV 相关的风湿症状	血清转氨酶无升高, 1 例患者病毒载量增加, TNF-α 拮抗剂的效果不如 RA 患者
Ince, 2006 <sup>[19]</sup>	8	HCV + RA (7); HCV + PsA (1); 其中 1 例既有 HBV 又有 HCV	血清转氨酶无明显变化
Roux, 2006 <sup>[20]</sup>	6	HCV + RA (3); HBV + RA (2); HBV + SA (7)	血清转氨酶和病毒载量无明显变化

现应用 TNF-α 拮抗剂可能会增加手术部位感染的危险性;但也有研究发现,即使不应用 TNF-α 拮抗剂,手术部位感染的几率也并没有减少。虽然在这一点上还需要更多的大型回顾性研究证实,但至少从已有的数据看,应用 TNF-α 拮抗剂并没有增加手术部位发生感染的危险。

2 TNF-α 拮抗剂和疫苗接种

疫苗接种可以增强 RA 患者对感染的抵抗能力,但应用 TNF-α 拮抗剂后是否会对疫苗的疗效产生影响成为临床医生非常关注的问题。Fomin 和他的同事报道了 RA 患者应用 TNF-α 拮抗剂、MTX 和强的松对疫苗接种的影响,接种疫苗 5 周后发现,3 个治疗组的患者对疫苗的反应都很好,67% 的 RA 患者对注射的疫苗产生了抗体,因此,据目前数据来看,应用 TNF-α 拮抗剂对疫苗发挥作用无明显影响<sup>[21]</sup>。

还有一项研究探讨了 TNF-α 拮抗剂和 MTX 对肺炎球菌疫苗的影响。该研究包含了 149 名 RA 患者和 47 名健康对照人群,RA 患者分为 3 组:TNF-α 拮抗剂组 62 人、MTX 组 37 人、TNF-α 拮抗剂合并 MTX 组 50 人,结果发现,单用 TNF-α 拮抗剂组疫苗的效果要明显好于单用 MTX 组,甚至好于健康对照人群。由此可见,应用 TNF-α 拮抗剂不会对疫苗的疗效产生明显的负面影响<sup>[22]</sup> (如图 1 所示)。关于这一方面还有待于更多的大型临床研究加以证实。

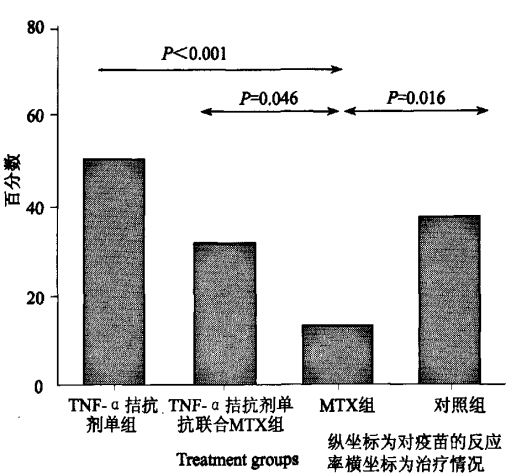


图 1: RA 患者及其用药情况对肺炎球菌疫苗的影响

3 TNF-α 拮抗剂和恶性肿瘤

肿瘤坏死因子可对肿瘤起监视作用,因此 TNF-α 拮抗剂在理论上可能提高肿瘤发生率,但目前尚无可靠证据证实 TNF-α 拮抗剂会增加恶性肿瘤的发生率。例如,有研究探讨了 RA 患者应用 TNF-α 拮抗剂后发生恶性肿瘤的几率,结果发现应用阿达木单抗、英夫利昔单抗和依那西普的 RA 患者发生恶性肿瘤的几率与预期值相比分别为 1.0、1.1 和 0.98,无明显差异 (见表 6)<sup>[23]</sup>。

以往有研究报道应用 TNF-α 拮抗剂可能增加患者发生淋巴瘤的机会。2004 年 Wolfe 及其同事进行了一项回顾性研究,发现应用 TNF-α 拮抗剂的 RA 患者发生淋巴瘤的 SIR 为 2.9 (95% CI 1.7 ~ 4.9);应用 MTX 的 RA 患者 SIR 为 1.7

表6 各种 TNF 拮抗剂出现恶性肿瘤的比率

TNF 拮抗剂	患者数 (患者年)	实际发生例数	预期例数	标准化的发生比率 (SIR)
阿达木单抗	2468 (4870)	46	45.82	1.0
英夫利昔单抗	1298 (2458)	21	19.25	1.1
依那西普	3389 (8336)	55	56.2	0.98

表7 RA 患者出现淋巴瘤的情况分析

研究项目	国家	RA 患者数	随访年限	实体瘤 SIR ★	淋巴瘤 SIR
Gridley, 1993 <sup>[25]</sup>	瑞典	11 683	20	1.0	2.4
Mellemkjaer, 1996 <sup>[26]</sup>	丹麦	20 699	14	1.1	2.4
Isomaki, 1978 <sup>[27]</sup>	芬兰	46 101	7	1.1	2.7
Baecklund, 1998 <sup>[4]</sup>	瑞典	11 683	18	1.0 *	5.4 <sup>#</sup> 25.8 <sup>£</sup>
Wolfe, 1994 <sup>[24]</sup>	美国、加拿大	3501	35	0.3	8.0
Zintzaras, 2005 <sup>[28]</sup>	9 个临床试验的荟萃分析 (只限非何杰金淋巴瘤)				3.9
Geborek, 2005 <sup>[23]</sup>	德国	800	5.5	1.4	1.3
Wolfe, 2004 <sup>[29]</sup>	美国	18 572	1.25	NA	1.9
Smitten, 2006 <sup>[30]</sup>	英国	38 622	NA	淋巴瘤发生的相对危险度: 1.96 (95% CI 1.55 ~ 2.48)	
Yang 2006 <sup>[31]</sup>	世界范围内 12 个研究结果荟萃	NA	NA		1.4 ~ 11.5

★SIR 指标标准化的发生比率; \* 病情低度活动的 RA 患者

# 病情中度活动的 RA 患者; £ 病情高度活动的 RA 患者

(95% CI 0.9 ~ 3.2); 两者都没有应用的 RA 患者 SIR 为 1.0 (95% CI 0.4 ~ 2.5)<sup>[24]</sup>; 另一项瑞典的研究也发现应用 TNF- $\alpha$  拮抗剂的 RA 患者较未应用的患者发生淋巴瘤的几率增加<sup>[25]</sup>。然而, 有很多研究发现, RA 患者本身发生淋巴瘤的几率要大于正常人群, 尤其是处于活动期的患者<sup>[25, 26]</sup> (见表 7), 因此 RA 患者发生淋巴瘤的几率较正常人增加是由于应用了 TNF- $\alpha$  拮抗剂还是由于疾病本身引起目前还没有定论, 目前的数据还不能证实 TNF- $\alpha$  拮抗剂在多大程度上促使了淋巴瘤的发生。因此, 权衡 TNF- $\alpha$  拮抗剂的利益风险比, 大多数学者们认为应用 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗 RA 患者, 其受益大于风险。

#### 4 展望与未来

综上所述, TNF- $\alpha$  拮抗剂在 RA 的治疗中发挥着越来越重要的作用, 尤其对那些应用传统 DMARDs 治疗无效或疗效差的患者来说是一种新的选择。虽然应用 TNF- $\alpha$  拮抗剂会出现一些不良反

应, 但多个研究中心或国家机构在随机对照试验的基础上进行长期开放试验的结果显示, 每年因治疗无效或发生不良反应而退出的患者少于 10%, 提示 TNF- $\alpha$  拮抗剂从总体来说还是安全的。只要临床医生在用药之前对患者进行认真筛查, 就可以减少甚至避免不良反应的发生。相信随着临床用药经验的不断增加, TNF- $\alpha$  拮抗剂会给 RA 患者的治疗带来更多的希望。

#### 【参考文献】

- [1] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis, 2004, 63 (Suppl 2): ii2-ii12
- [2] Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. Ann Rheum Dis, 2005, 64 (Suppl 4): iv18-iv27
- [3] Pressman LS. Use of biologics for rheumatoid arthritis tempered by concerns over safety, cost. JAMA, 2003, 289: 3229-3230

- [4] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2287-2293
- [5] Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 1075-1086
- [6] Kremer, J., Lavelle, L., Hinkle, K et al. Clinical Factors Associated With Infection, and Opportunistic Infection, in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) from the CORRONA database. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (Suppl 9): S688
- [7] Smitten AL., Simon TA., Suissa S, et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 115
- [8] Ruderman EM, Markenson JA. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonist therapies: update through June 2002. Presented at: Annual ELUAR Meeting; June 18-21, 2003, Lisbon, Portugal
- [9] Cush JJ, Kavanaugh A. ACR Hotline FDA Meeting March 2003, Update on the Safety of New Drugs for Rheumatoid Arthritis. Available at: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0303TNFLp.asp?aud=mem>. Accessed July 1, 2006
- [10] Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 1075-1086
- [11] Askling J, Forel C M, Brandt L et al. TNF-antagonist treatment and risk of hospitalisation for infection. Results from the national Swedish monitoring-programme for biologics in a (ARTIS). *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (Suppl II): S110
- [12] Zhao S, Makuch RW, Wentworth C, et al. Incidence rates of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis in comparison with the general population. Presented at: Annual EULAR Meeting; June 21-24, 2006, Amsterdam, The Netherlands
- [13] Yamada T, Nakajima A, Inoue E et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (12): 1661-1663
- [14] Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003, 30: 1436-1439
- [15] Perez JL, Kupper H, Radin AR et al. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy. Presented at: Annual ACR Meeting; November 12-17, 2005, San Diego, Calif
- [16] Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum*, 2004, 51: 800-804
- [17] Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, et al. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1078-1082
- [18] Marotte H, Fontanges E, Trepo C, et al. Etanercept treatment is safe in patients infected with hepatitis C virus. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (Suppl 9): S94
- [19] Ince A, Kamat S, Ross SC, et al. Long-term follow up: tnf-alpha blockers in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients with chronic hepatitis-c infection. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (Suppl II): S322
- [20] Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Safety of anti-tnf alpha therapy in rheumatoid arthritis (ra) and spondylarthropathies (sa) with concurrent b or c chronic hepatitis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (Suppl II): S632
- [21] Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 191-194
- [22] Khurana R, Wolf RE, Hayat SQ, et al. Risk of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65 (Suppl II): S305
- [23] Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45: 106-111
- [24] Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18, 572 patients. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1740-1751
- [25] Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 699-703
- [26] Wolfe JT, Lessin SR, Singh AH, et al. Review of immunomodulation by photopheresis: treatment of cutaneous T-cell lymphoma, autoimmune disease, and allograft rejection. *Artif Organs*, 1994, 18: 888-897
- [27] ridley G, McLaughlin JK, Ekholm A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*,

1993, 85: 307-311

- [28] Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer*, 1996, 32A: 1753-1757
- [29] Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*, 1978, 31: 691-696
- [30] Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 2337-2344
- [31] Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18, 572 patients. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1740-1751
- [32] Smitten AL, Simon TA, Hochberg M, et al. Rates of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (Suppl 9): S478
- [33] Yang L., Smitten AL, Simon TA. Risk of site-specific malignancies in adult patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Presented at: EULAR Annual Meeting; June 21, 2006; Amsterdam, The Netherlands

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0023-05

## 英夫利昔单抗治疗类风湿关节炎药物经济学研究概述

【作者】 李洪超<sup>1</sup> 董鹏<sup>2</sup>

1 中国药科大学国际医药商学院 (南京 210009)

2 西安杨森制药有限公司 (北京 100027)

【中图分类号】 R593.22; R956

【文献标识码】 B

### 1 类风湿关节炎与治疗概况

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种表现为关节肿胀、疼痛和炎症症状的全身性慢性疾病。北美 RA 的患病率估计为 0.5% ~ 1.0%<sup>[1]</sup>, 每年大约导致美国 900 万人次求医和超过 25 万人次住院<sup>[2]</sup>。女性发病率更高, 约占 2/3, 发病年龄多在 40 ~ 70 岁, 病人损失的是劳动生产率最高的生命时间, 因此间接成本较高<sup>[3]</sup>。

RA 的治疗措施较多, 但是多数治疗措施只能缓解疾病症状。传统治疗中, 主要治疗药物包括: 非甾体类抗炎药、镇痛药、皮质激素和传统缓解病情抗风湿药 (DMARDs)。其中, 传统 DMARDs 包括柳氮磺吡啶、抗疟药、青霉胺、金制剂、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、硫唑嘌呤、来氟米特和环磷酰胺等。在这些药物中, MTX 的临床疗效是比较公认的, 临床应用非常广泛, 但是出现的耐受性问题和不良反应也较多, 往往需要临床监测并可能需要换药<sup>[2]</sup>。

在过去的几十年中, 科学家们发现了一类新的称为“生物制剂”的 DMARDs, 也被称为肿瘤坏死因子 (TNF) 抑制剂。TNF 是 RA 患者风湿样关节中的一种细胞因子, 与异常炎症和免疫反应有关, 而 TNF 抑制剂能有针对性阻断这些细胞因子的免疫反应。根据已有的研究, 生物制剂与传统的 DMARDs 相比, 病人的临床反应可能更好, 但是成本也往往更高。据估计, 平均一个 RA 病人每年的传统 DMARDs 治疗成本达到 3000 美元, 而采用生物制剂治疗成本大约在 16 000 ~ 20 000 美元之间<sup>[2]</sup>。生物制剂经常与 MTX 联合用药, 联合生物制剂治疗比没有生物制剂治疗的效果更好, 但是成本也更高。

目前已经上市的 TNF 抑制剂主要包括阿达木单抗 (adalimumab)、依那西普 (etanercept) 和英夫利昔单抗 (infliximab) 3 种。根据英国风湿病学会 (british society of rheumatology, BSR) 的治疗指南推荐, 当患者出现 2 种以上 DMARDs (其中包括