

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0055-04

## 依那西普的不良反应和应对措施

【作 者】 张卓莉

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

作为肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 拮抗剂中的一种, 依那西普 (Etanercept) 可以有效缓解类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 的症状和体征, 减慢和阻止骨质破坏, 改善患者的功能状态和生活质量, 因此在 2008 年美国风湿病学会关于 RA 的治疗指南中将之称为生物制剂改善病情抗风湿药 (biologic disease modifying antirheumatic drug)。依那西普不仅可以用于 RA 的治疗, 在牛皮癣关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、幼年特发性关节炎等疾病中也得到了广泛的应用。

依那西普是一种全人源化融合蛋白, 它包含 TNF 受体 P75 的两个胞外结合区域和人工免疫球蛋白 G<sub>1</sub> 的 Fc 部分, 自 1999 年上市以来, 全球已经有约 100 万病人接受了依那西普治疗, 临床观察发现病人对依那西普的总体耐受性好。依那西普的潜在不良反应主要体现在感染和非感染两大方面。

### 感染方面的不良反应

关于依那西普治疗导致感染的临床资料主要来自于上市后的药物观察性研究。例如, 北美 CORRONA 数据库中共有 1205 例接受依那西普治疗的 RA 病人的临床资料, 这些病人中感染的发生率比未使用生物制剂治疗的 RA 病人略有增加 (比值比为 1.16, 95% CI 1.016 ~ 1.28,  $P = 0.002$ )<sup>[1]</sup>。来自英国注册系统的数据显示, 使用依那西普与使用传统 DMARDs 治疗的严重感染的发生率相似<sup>[2]</sup>。目前能够检索到的有关依那西普与感染的主要报道有 4 项, 其中 2 项认为增加严重感染的发生率, 而另外 2 项结果则提示与传统 DMARDs 相比无明显差异。可见, 由于缺少随机对照性研究的结果, 由于在病人选择、用药指征

等方面可能存在偏差, 而且对感染严重程度的判定也缺乏统一的定义, 目前的结果差异较大。总体来看, 多数临床资料显示依那西普使患者发生感染的危险性略有增加, 但是关于严重感染的情况, 目前尚无一致性结论。慢性病毒感染和结核感染是依那西普相关感染中两个最为突出的问题, 因此给予简单阐述。

#### 1.1 慢性和严重病毒感染

已有文献报道依那西普可能激活慢性乙型肝炎病毒, 联合拉米呋啶 (Lamivudine) 能够稳定慢性乙型肝炎的疾病活动性, 因此, 患有慢性乙型肝炎的病人使用依那西普治疗时应当慎重。慢性丙型肝炎病毒感染情况则与乙型肝炎不同。来自病例报告、前瞻性研究以及随机双盲安慰剂对照性研究的结果均提示, 依那西普在慢性丙型肝炎病毒感染的病人中使用安全。然而由于相关的临床资料尚十分有限, 在慢性病毒性肝炎病人中使用依那西普治疗时仍需十分慎重, 并定期检测肝功能和病毒 DNA 水平。2008 年美国风湿病学会对 RA 合并慢性乙型或丙型肝炎患者使用生物制剂提出了以下建议: 虽然偶有慢性肝炎患者需要使用 TNF 拮抗剂, 特别是在同时进行抗病毒治疗的情况下, 但是建议对慢性乙型和丙型肝炎存在明显肝脏功能损害、Child-Pugh 分级为 B 或 C 级的患者, 无论是否同时给予抗病毒治疗, 均禁用 TNF 拮抗剂<sup>[3]</sup>。

依那西普在人类免疫缺陷病毒感染病人中应用的数据十分有限。文献报道: 17 例接受单剂量依那西普治疗的病人中 1 例出现血肌酐升高; 另有个案报道, 获得性免疫缺陷综合征病人在依那

西普治疗 4 个月后发生严重感染致死<sup>[4]</sup>。因此,人类免疫缺陷病毒感染的病人应用依那西普需要十分慎重。

## 1.2 结核感染

多项数据已经证明依那西普增加结核感染的发生。例如,美国 FDA 不良反应报告系统的数据显示 1998 年 11 月至 2002 年 3 月期间发现 25 例与依那西普相关的结核病例,平均发生在依那西普用药后 11.5 个月<sup>[5]</sup>。以瑞典为例,在普通人群中仅 5/10 万的人存在结核感染的风险,然而在 1999 年~2004 年期间共报道 6 例与使用依那西普治疗相关的结核病例,经统计分析发现经依那西普治疗的 RA 病人中发生结核感染的危险性是未使用依那西普治疗病人的 4 倍,尽管 RA 病人发生结核感染的相对危险性本身就是正常人群的 2 倍<sup>[6]</sup>。美国 FDA 不良反应报告系统的资料显示 3 种 TNF 拮抗剂均增加结核感染的发病率,而且英夫利西单抗相关的结核感染多于依那西普;然而经过标准的结核筛查,对 PPD > 5cm 或胸片显示有陈旧性肺结核者,使用异烟肼预处理 9 个月,最新的分析结果发现 3 种 TNF 拮抗剂导致活动性结核的发生率相当(英夫利西 383/10 万病人年,依那西普 114/10 万病人年,阿达木 176/10 万病人年)<sup>[7]</sup>。

在开始依那西普治疗前必须对结核进行筛查已经成为共识,欧美多数国家以及日本均制定了筛查和治疗结核的建议和指南。近几年的临床数据已经表明,依据指南对结核进行筛查和治疗,已经使结核的发病得到了很好的控制。以西班牙的一项研究结果为例,采用指南中的方法对潜在结核进行筛查使活动性结核的发生率下降了 78%<sup>[8]</sup>。同样,2007 年 BIOBADASER 对 5198 例注册病人的研究显示,未遵循指南对结核进行筛查与遵循指南对结核进行筛查,两种情况下活动性结核的发生率相差 7 倍<sup>[7]</sup>。

筛查潜在结核抗感染存在与否的正确方法是结合病史,体格检查与结核菌素皮试。需要注意的是,由于患者免疫功能的低下状态以及治疗 RA

的药物等因素,可能导致结核菌素试验出现假阴性结果,临床上在可疑皮试为假阴性的情况下,可以参考胸片结果。另外,美国已经通过一种定量干扰素检查结核的方法(quantiferon - TB Gold test),即将患者全血在合成肽刺激下培养 16~24h,通过测定  $\alpha$  干扰素的水平判定结核感染的存在。这种方法对于在免疫功能受损的病人中发现潜在的结核感染敏感性更高,而且不受既往接种卡介苗的影响。我国是结核病的高发区,同时接种卡介苗很重要、也很普遍,因此这种检查方法很可能在我国有重要的现实意义。另外,通过 ELISPOT 方法检查  $\alpha$  干扰素以筛查结核的方法同样可行,也很有前景。

一旦筛查发现潜在结核存在,应该在启动依那西普治疗前开始抗结核治疗。2008 年美国风湿病学会关于 RA 的治疗指南中仍然推荐单一异烟肼治疗 9 个月<sup>[3]</sup>,然而单药抗结核疗效是否足够、治疗多长时间以及在开始抗结核治疗后多长时间启动依那西普治疗等方面临床资料仍然缺乏,因此 2008 年最新指南中也没有给出更多的建议。更有待于我国临床医生根据我们的具体情况,不断总结经验,寻求适宜中国病人的用药方法。

## 2 非感染方面的不良反应

### 2.1 恶性肿瘤

一些研究发现经 TNF 拮抗剂治疗的病人较普遍人群发生淋巴瘤的风险高 2~11 倍。然而在 TNF 拮抗剂问世以前,很多流行病学资料已经显示 RA 病人本身发生淋巴瘤的风险就已经高于普通人群,尽管淋巴瘤的发生与 RA 的疾病活动性、严重程度、还是与治疗药物有关等问题目前还不清楚。2005 年的一项研究显示:与对照组 RA 病人相比,包括依那西普在内的 TNF 拮抗剂并不增加发生淋巴瘤的风险性<sup>[9]</sup>。2006 年发表的一项队列研究中,将 1152 例接受生物制剂治疗的 RA 病人与 7306 例仅接受甲氨蝶呤治疗的 RA 病人进行了对比,结果发现生物制剂导致淋巴瘤的风险比值为 1.37,导致实体瘤的危险比为 0.91<sup>[10]</sup>。一组应用依那西普治疗

的韦格纳肉芽肿病人中发现实体瘤的发生率增加,但是这些病人之前均使用过环磷酰胺治疗,因此仍然无法肯定肿瘤与依那西普之间的必然相关性<sup>[11]</sup>。总之,现有资料似乎不支持依那西普比甲氨喋呤更增加发生肿瘤的危险性。

## 2.2 自身免疫性

多项研究发现 TNF 拮抗剂可以诱导患者体内产生自身抗体,在这方面,依那西普优于英夫利西单抗。临床资料显示:323 例使用依那西普治疗的病人中,11% 的病人血清中出现了抗核抗体(ANA),而安慰剂对照组中 ANA 的检出率为 5%;在北欧的病人登记数据库中,549 例 RA 病人经依那西普治疗后,0.3%~0.4% 的病人血清中抗 dsDNA 抗体阳性<sup>[12]</sup>;另外一项小样本研究发现,20 例血清阴性脊柱关节疾病病人经过为时两年的依那西普治疗后,ANA 阳性率由 15% 上升至 30%,抗 dsDNA 阳性率由 0 上升至 15%<sup>[13]</sup>。

依那西普也可以导致其他自身抗体的产生,如连续依那西普治疗五年的病人中 15% 的病人血清中可以检测到抗磷脂抗体的存在<sup>[12,13]</sup>。到目前为止,TNF 拮抗剂治疗导致系统性红斑狼疮发生的病例还很少,尽管依那西普导致 ANA、抗 dsDNA 抗体和抗磷脂抗体的出现并不少见。2005 年法国的一项回顾性调查研究显示:在所有接受过依那西普治疗的病人中,系统性红斑狼疮的发生率为 0.25%<sup>[14]</sup>。

依那西普为全人源化融合蛋白,但是依那西普治疗后约有 5%~47% 的病人产生抗依那西普的抗体<sup>[15,18]</sup>,有研究显示这种人抗人抗体(HAHA)对临床疗效有影响<sup>[19,20]</sup>。

## 2.3 心功能不全

由于在非 RA 患者中进行的随机对照临床试验的数据直接显示,TNF 拮抗剂是导致心功能不全可能的危险因素,能够使心力衰竭病人的预后更差,因此建议严重心功能不全(纽约心功能分级 III/IV 级)的病人应避免使用或停止使用该类药物<sup>[3]</sup>。

## 2.4 神经系统病变

依那西普上市后有导致脱髓鞘病变的个案报道,但是无论是在随机对照试验还是群组研究中,使用抗 TNF $\alpha$  治疗导致患者出现脱髓鞘病变的证据都十分有限,病变与依那西普之间的必然联系也仍然有待进一步观察。2008 年美国风湿病学会关于 RA 的治疗指南中,不建议在多发性硬化或其他脱髓鞘疾病的患者中使用 TNF 拮抗剂<sup>[3]</sup>。

## 2.5 血管炎

有少数报道依那西普治疗导致病人发生血管炎,主要表现为皮肤至血管炎。美国 FDA 不良反应报告的数据显示:约有 20 例接受依那西普治疗的病人发生了白细胞破碎性皮肤血管炎,停药后多数病人的症状得到改善<sup>[16]</sup>。发生皮肤血管炎的机制尚不十分明确,认为与 III 型变态反应有关。建议临床应用依那西普的过程中,密切监测这一少见、然而可能是严重的不良反应,一旦发生立即停用依那西普,同时给予抗阻胺、激素及免疫制剂治疗。

## 2.6 注射部位反应

使用依那西普的过程中发生注射部位反应十分常见,尤其是开始治疗的最初一个月,但是这种反应通常轻微,随用药时间延长逐渐好转。

## 2.7 肾小球肾炎及其他炎症反应

临床已经发现 8 例经依那西普治疗的病人发生了肾小球肾炎。也有个别报道依那西普与盘状狼疮、牛皮癣、颅内血栓性静脉炎有关。

## 2.8 妊娠期使用的安全性

妊娠期间使用依那西普治疗的经验有限。致畸信息服务组织分析发现依那西普不增加 RA 患者发生流产和胎儿畸形的风险,但是导致早产和低体重儿。英国的资料也提示依那西普不增加对胎儿和母亲的毒性<sup>[17]</sup>。因此,现有资料说明依那西普在妊娠早期使用很可能是安全的;对中晚期妊娠病人中使用的资料更加有限。因此,2008 年美国风湿病学会没有对妊娠期间使用依那西普治疗做出任何明确的建议。

总之,作为一种肿瘤坏死因子拮抗剂,依那

西普用于多种疾病的治疗可以说是风湿性疾病治疗史上的里程碑,然而依那西普仍然有不少潜在的不良反应,有些不良反应甚至是严重的。因此,深入了解依那西普在疗效和不良反应方面的特点,在临床工作中结合病人的具体情况,参考治疗指南和建议,权衡益处与风险,制定个体化的治疗方案是成功治疗每一个病人的必经之路。

### 【参考文献】

- [1] Maury E, Hochberg M, Cassell S, et al. Rheumatoid arthritis patients on TNF blockers have higher rates of infections. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (Suppl): S547 - S548
- [2] Dixon W, Watson K, Hyrich K, et al. The incidence of serious infections is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti - TNF drugs compared to those treated with traditional DMARDs: results from anational prospective study. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (Suppl): S738
- [3] Kenneth G. Saag, Gim Gee Teng, Nivedita M. Patkar, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 2008, 59 (6): 762 - 784
- [4] Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV - 1 - associated tuberculosis. *Aids*, 2004, 18: 257 - 264
- [5] Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*, 2001, 69: 1847 - 1855
- [6] Asklng J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1986 - 1992
- [7] Gomez - Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*, 2007, 57: 756 - 761
- [8] Carmona L, Gomez - Reino JJ, Rodriguez - Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1766 - 1772
- [9] Asklng J, Fored CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1414 - 1420
- [10] 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
- [11] Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener' s Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 1608 - 1618
- [12] Klareskog L, Wajdula J, Yeh P, et al. Low autoantibody and anti - etanercept antibody formation and lack of impact on clinical outcomes after five years of treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (supplement): S348
- [13] De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, et al. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti - double - stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2192 - 2201
- [14] Mariette X. Systemic lupus erythematosus induced by anti - tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7: R545 - R551
- [15] Klareskog L, Wajdula J, Yeh P, et al. Low autoantibody and anti - etanercept antibody formation and lack of impact on clinical outcomes after five years of treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (supplement): S348
- [16] Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor - alpha blocking agents. *J Rheumatol*, 2004, 31: 1955 - 1958
- [17] Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti - tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2701 - 2702
- [18] Boulos Haraoui, Louise Cameron, et al. Anti - Infliximab Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Require Higher Doses of Infliximab to Achieve or Maintain a Clinical Response. *J Rheumatol*, 2006, 33: 31 - 6
- [19] Wolbink, B AC Dijkmans et al. Therapy for rheumatoid arthritis anti - infliximab in responders and non - responders to formation of radiolabeled infliximab and Imaging and serum analysis of immune complex. *Ann Rheum Dis*. *Ann Rheum Dis*, 2007 Feb, 66 (2): 253 - 256
- [20] Horst - Bruinsma, Van Denderen, et al. Decreased clinical response to infliximab in Ankylosing Spondylitis (AS) is correlated with anti - infliximab formation. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 1252 - 1254