

从循证医学角度看如何实现类风湿关节炎规范化治疗

【作者】 王红¹ 张文²

1 温州医学院附属第二医院风湿免疫科 (浙江温州 325027)

2 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 (北京 100032)

【摘要】 他山之石，可以攻玉，根据循证医学证据，早期诊断、早期强化治疗、密切随诊病人并应用合理的评估体系进行病情评估，制定个体化的治疗方案是保证类风湿关节炎(RA)患者尽早达到临床缓解，实现治疗目标，改善患者长期预后的重要前提。相信我国风湿学界的同仁也会借助国际风湿病研究蓬勃发展的东风，在RA的治疗方面更加规范，使患者预后更佳。

【关键词】 类风湿关节炎；循证医学；难治性类风湿关节炎；个体化治疗

【中图分类号】 R593.22

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0041-05

How to standardize treatment of rheumatoid arthritis from evidence – based medicine

【Writers】 Hong Wang¹ Wen Zhang²

【Abstract】 Treat to target is pivotal for optimal outcomes of patients with rheumatoid arthritis (RA). According to evidence – based medicine, early diagnosis, early aggressive treatment, closely monitoring and evaluating disease activity, as well as individualized strategy is prerequisite to achieve treatment target. Here we introduce some important evidence – based medicine in treatment of RA.

循证医学(evidence – based medicine, EBM)^[1]由加拿大 McMaster 医学院 20 世纪 80 年代提出,是把通过可靠的科学方法获得的证据用于临床,为临床医疗实践、科研、卫生决策提供依据,EBM 被称为现代医学的一场革命。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的治疗水平在近 20 年来有迅速提高,特别是生物制剂的应用使 RA 的治疗备受关注。2008 年美国风湿病学会(ACR)^[2]、2010 年欧洲风湿病联盟(EULAR)^[3]以及国际指导委员会^[4]分别以循证医学为基础,由风湿病学专家以及患者共同讨论,科学地提出了一系列关于 RA 治疗目标和治疗策略的建议和指南^[5],更好地帮助患者控制症状、预防关节损害、长期保持机体功能和社会角色的正常。

然而,直至今日国内仍有许多 RA 患者诊断后未曾使用改善病情抗风湿药物(disease – modifying an-

tirheumatic drugs, DMARDs),更谈不上规范化治疗,使得病情迁延不愈或致残。因此,应该强调在剂量个体化及注意不良反应的前提下,早期给予 RA 患者足量足疗程的 DMARDs 治疗^[6-8]。本文将从循证医学角度对近 20 年来国内外文献关于 RA 治疗的资料进行总结,以提供规范化治疗 RA 的证据。

1 RA 一经诊断,应及早应用 DMARDs

RA 的早期诊断、早期治疗的策略已被风湿界广泛接受。近年来因血清学中抗环瓜氨酸多肽抗体的检测以及影像学中关节磁共振和超声的应用促进了 RA 的早期诊断。2010 年新公布的 RA 分类诊断标准更是为早期诊断提供了良好的参考。RA 患者在病程早期骨破坏的进展较中晚期迅速,在病程早期及时给予患者 DMARDs 治疗可减少骨质侵蚀并保护关节功能,且疗效优于长病程 RA。近年来国外进行了多项

大型临床研究充分证明 RA 早期治疗的重要性。Lard 等^[9]的研究中共纳入 206 例 RA 患者,研究者将最初仅给予止痛药治疗,如病情持续活动,再予氯喹或硫唑嘌呤治疗的患者定义为延迟治疗组;而从疾病一开始即予氯喹或硫唑嘌呤治疗者定义为早期治疗组。两组比较发现,早期治疗组诱导疾病缓解的平均时间为 15d,而延迟治疗组为 123d;在影像学进展上,早期治疗组 2 年后的 Sharp 评分为 3.5,而延迟治疗组为 10 ($P < 0.05$);2 年的疾病活动评分曲线下平均面积在早期治疗组小于延迟治疗组。Baumgartner 等^[10]对两组接受依那西普治疗 >3 年的 RA 患者进行健康评估问卷 (HAQ) 评分。第一组 207 例(病程平均 1 年),既往未予甲氨蝶呤 (MTX) 治疗;第二组 464 例(病程平均 12 年),既往接受一个或更多的抗风湿药物治疗,但疗效不佳。结果发现:两组患者对依那西普治疗的临床反应均较快速和持续,但早期治疗的患者与长病程的患者相比,HAQ 评分有显著改善。在第 3 年,HAQ 评分为零的在两组分别为 26% 和 14% ($P = 0.0095$)。因此,病程早期使用依那西普治疗关节功能改善优于长病程者。

2 早期强化治疗

早期强化治疗指根据 RA 患者病情和是否存在预后不良因素,采用单药或药理机制不同的 DMARDs 联合治疗,或生物制剂与传统 DMARDs 联合治疗等,使患者在尽短的时间内达到病情缓解。多项随机双盲临床试验对早期强化治疗策略提供了有力依据。FIN-RACo 试验^[11-12]比较了联合治疗与单药治疗对早期 RA 的疗效。199 例患者被随机分配到两个治疗组,联合治疗组 (SSZ, MTX, 羟氯喹 (HCQ), 泼尼松) 和单药治疗组。治疗 1 年后,联合组患者中有 24 例病情缓解,单药组中有 11 例达病情缓解 ($P = 0.011$)。在 2 年内达完全缓解的联合组中有 36 例,单药组中有 18 例 ($P = 0.003$)。在随访 1 年和 2 年时达到美国风湿病学会 (ACR) 50 临床改善的比例分别为联合组 75% 和 71%,单药组 60% 和 58%。该试验得出结论为早期 RA 治疗中,联合治疗较单一治疗诱导缓解率高,且不良反应相似。COBRA 试验^[13-14]的是 DMARDs 联合

治疗早期 RA 的疗效。采用的是下台阶联合治疗方案,起始联合激素、MTX 和柳氮磺吡啶 (SSZ),然后激素和 MTX 逐渐减量,最后用 SSZ 维持。从临床疗效来看,联合治疗组起效迅速,且疗效优于 SSZ 单药治疗组。该试验还发现联合治疗组的放射学进展比单药治疗组要慢得多。COMET 研究^[15-16]比较了依那西普联合 MTX 和 MTX 单药治疗早期活动性 RA 的疗效,为期 52 周。结果显示联合治疗组有 50% 患者获得临床缓解,而 MTX 单用组为 28%。另外,联合治疗组维持低活动性的比例也显著高于 MTX 单用组。52 周时,联合组获得放射学无进展的比例高达 80%,显著高于 MTX 组 (59%)。HAQ 评分达正常的比例也是联合组高于 MTX 组 (55% 对 39%; $P < 0.001$)。两组在严重感染或肿瘤发生率方面无显著性差异。提示对于早期 RA,积极地强化治疗可以获得较好的缓解率。BeSt 研究^[17]即优化治疗策略,为多中心、随机、单盲试验,共有 508 例病程 <2 年的患者入选,分为 4 组:组一为单药序贯治疗,组二为上台阶治疗,组三为起始联用 DMARDs + 高剂量(后逐渐减量)激素,组四为起始联用传统 DMARDs + 英夫利昔单抗。定期 (2 ~ 3 个月) 测评疾病活动评分 (DAS),如未达到 $DAS44 \leq 2.4$,就调整治疗方案,如达到且维持 6 个月,将英夫利昔单抗和 DMARDs 逐步减量并停用。结果显示:起始联用 DMARDs + 激素,以及起始联用 MTX + 英夫利昔单抗,在改善 HAQ 评分的速度和程度上,以及延缓关节破坏上均显著优于序贯单药疗法和上台阶疗法。

早期强化治疗的策略应根据患者的病情和是否存在预后不良因素进行个体化选择。总的来说联合方案较单药疗效更佳。近年来国际上推荐的药物选择原则:作为 RA 治疗的基石药物^[3],MTX 可作为首选的 DMARDs,或在联合治疗方案中作为核心药物与其他 DMARDs 或生物制剂联合。如 MTX 禁忌或不能耐受,可选择其他药物如 SSZ、来氟米特 (LEF)、HCQ 等。目前国内外有循证医学证据应用较多的联合治疗方案: MTX + HCQ, MTX + SSZ, MTX + LEF, MTX + 肿瘤坏死因子抑制药、SSZ + HCQ 和 MTX + SSZ + HCQ 等。当然我国雷公藤与 MTX 或其他

DMARDs 药物联合的方案也很常用,特别是对于年龄较大,没有生育要求的患者也不失为较好的治疗方案。这里需要强调的是我们在追求尽早达到临床缓解时还应尽量减少治疗所带来的不良反应和患者的经济承受能力,使受益和风险比达最理想水平。

3 RA 的治疗病情评估

众多的临床研究证实,RA 患者疾病的活动性与关节破坏和关节功能损伤呈正相关。如 Cohen 等^[18]对 191 例活动性早期 RA 患者进行前瞻性观察,缓解组与未缓解组的基线放射学评分无显著性差异,但第 5 年时缓解组放射学进展显著低于未缓解组。这表明长期病情缓解是维持关节结构完整和功能健全的基础。如何实现长期病情缓解?循证医学告诉我们,密切随诊,正确评估疾病状态,并根据疾病活动性调整治疗方案是达到疾病长期缓解的决定因素。RA 患者的病情评估包括临床活动性评估、放射学评估以及关节功能评估。疾病活动性评估常用是 DAS(DAS28 < 2.6 或 3.2 为缓解或低度活动),放射学评分为 Sharp 评分,关节功能评分主要用 HAQ 评分。针对 HAQ 评分, Daniel Aletaha 等^[19]提出,HAQ 包含了可逆以及不可逆的因素。他们把首次缓解时的 HAQ 定义为"残余 HAQ",代表患者达到临床缓解时关节功能储备中的不可逆因素,而基线 HAQ 减去这个"残余 HAQ",就得到"HAQ 的可逆因素"。临床缓解患者放射学评分越高,HAQ 中的不可逆因素则越多。在临床实践中可以根据需要和可操作性进行选择。多项临床观察证实患者在随诊时使用精确的评估体系进行病情评估可使患者获得更好的临床缓解率。在 TICORA 研究^[20]中,强化治疗组患者不仅给予联合 DMARDs 治疗,增加随诊频率,而且还根据精确的评估体系(DAS44)调整治疗,结果研究结束时与应用临床医生经验评估调整治疗的传统治疗组患者比较,临床和放射学均显著改善。当然,临床上有时也发现临床缓解而放射学仍进展,因此在评估患者时应将临床活动性和放射学评估相结合,这样才能正确全面地评价患者并进行相应的治疗调整。Molenaar 等^[21]进行了一项研究,入组 187 例已获临床缓解的长病程 RA

患者,使用 DMARDs 和 NSAIDs。随访 2 年后显示持久缓解的患者中 13 例(7%)仍有放射学进展,进展关节中有 28 例(15%)是在之前未曾受累关节出现骨侵蚀。

然而,目前临床实践中未使用精确的评估体系进行评价的现象很广泛。如 SONORA(Study of New Onset Rheumatoid Arthritis)是由北美 98 个临床中心进行的一项针对早期 RA、为期 5 年的前瞻性观察研究,目的是要评价临床、生物学、流行病学以及社会学等因素对疾病进展的影响。RADIUS^[22](Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention & Utilization Study)是 Amgen 和 Wyeth 共同发起的、于 2001 年启动的一项至少随访 5 年的前瞻性观察研究,共入组 1 万例 RA 患者,由 400 个临床中心和 600 多名研究者参与这项庞大的长期观察。该试验是要了解更多有关 RA 常规治疗的实际方案,上述两项研究较能反映临床实践的"真实世界"。结果显示,虽然每次随访时病人都依照研究方案进行了相关检测,但很多医生仍凭个人经验维持或调整治疗方案。国外情况如此,我国多数医生在门诊的工作中更是如此。因此,如果我们能够按照达标治疗的标准密切随访,使用精确的评估体系进行评价,我国 RA 患者的长期预后将会有更大改善。

4 RA 的严密随访

对早期 RA 患者不仅要早期治疗、联合治疗、强化治疗,而且要严密随访,定期随诊(观察疾病的活动性及药物不良反应),及时调整药物及剂量以达到缓解的目标。在 CAMERA 研究^[23]中,患者治疗方案相同,但传统治疗组每 3 个月随访 1 次,而强化治疗组缩短至每 4 周随访 1 次,结果治疗 2 年时强化治疗组无论是临床缓解的时间、临床缓解率还是关节影像学进展方面均显著优于传统治疗组。因此,增加随访频率、密切监测病情是达到更好疗效的前提。目前广泛认可的随访原则是,在患者未达到和刚达到临床缓解期间应每 1~3 个月密切随访,进行病情评价并相应调整治疗方案,使患者尽快达到临床缓解并保持缓解状态。对于已经达到临床缓解的患者,可每 3~6 个月进行随访和评估。TICORA 试验^[20]的全称是"严密控制 RA"。它比较了强化治疗组,即根据病情积极调整治

疗方案,与常规治疗组治疗早期 RA 的疗效差异。积极治疗组每月评估疾病活动并测算 DAS,如果 $DAS > 2.4$,则进行如下结构式治疗方案转换和(或)药物逐步加量 $SSZ \rightarrow MTX + SSZ + HCQ \rightarrow \uparrow MTX$ (直至每周 25 mg) $\uparrow SSZ$ (最高达 $5 g \cdot d^{-1}$) $\rightarrow \uparrow$ 增加泼尼松 $7.5 mg \cdot d^{-1} \rightarrow$ 转换成 $MTX +$ 环孢素(CsA) \rightarrow 转换成 LEF;常规治疗组每 3 个月随访 1 次(不测算 DAS),治疗方法由责任医师决定。18 个月的试验结果显示,密切随访的强化组缓解率明显高于非强化组。

5 难治性 RA 的治疗

对于难治性 RA 患者应如何处理?依照我们已有的治疗理念,一般都是采用序贯其他传统 DMARDs,或是联合其他传统 DMARDs 来治疗。荷兰学者观察了 MTX 初治失败后换用其他治疗方案的无效率^[24]。每 3 个月进行 1 次病情评估,如果没有达到临床缓解 ($DAS44 > 2.4$),就改换治疗方案。第一组是传统 DMARDs 序贯疗法,依次转换应用 SSZ、LEF,仍无效者用 TNF 抑制药 + MTX。第二组为上台阶法,对于 MTX 初治失败者,在 MTX 基础上依次加用 SSZ、HCQ 和糖皮质激素,最后用 TNF 抑制药 + MTX。结果显示,MTX 无效的患者转换为其他传统 DMARDs 单用或联合的失败率也较高,为 87% ~ 64%,而转为 MTX + TNF 抑制药者缓解率为 71%。该研究表明,MTX 初治无效的,换用其他传统 DMARDs 的疗效也不好,而联合生物制药治疗则可达到较好的疗效。瑞典学者研究了 MTX 初治无效的早期 RA 患者,比较传统 DMARDs 联合治疗与 TNF 抑制药 + MTX 治疗的疗效^[25]。结果显示:MTX 初治失败者加用 TNF 抑制药的疗效优于传统 DMARDs 联合治疗。JESMR^[26]是日本进行的一项随机对照开放试验,为期 2 年,共计 115 例 MTX 治疗效果不佳的活动性 RA 患者,随机分组后,分别接受依那西普联合 MTX、以及依那西普单药治疗。第 24 周,依那西普联合 MTX 的 EULAR 评价标准良好反应率为 53%,依那西普单药组为 38%,有统计学显著性差异。第 52 周时,联合治疗组仍显著优于依那西普单药组。与此相似,第 24 周、第 52 周临床缓解率都显示,依那西普 + MTX 的疗效显著优于依那

西普单药组。上述试验为 RA 治疗提供一个很好的思路,即 MTX 初治无效的长病程 RA,可以不停用 MTX,直接加用生物制剂或其他 DMARDs,疗效优于单用生物制剂。

6 个体化治疗

RA 是一种异质性较强的疾病,患者病情轻重不一,药物治疗反应也不尽相同。因此,在依照治疗指南的同时,对不同患者应充分考虑个体化治疗,结合患者年龄、病情、是否存在预后不良因素、药物耐受情况以及是否存在合并症等进行相应治疗,以最大程度使每例患者达到临床缓解。

【参考文献】

- [1] 王滨有,李洪源. 临床实用流行病学[M]. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,2002:164-168.
- [2] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59:762-784.
- [3] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69:964-975.
- [4] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69:631-637.
- [5] 张文,张卓莉,赵岩. 规范类风湿关节炎的治疗——解读欧洲风湿病联盟的指南和国际指导委员会的建议[J]. 中华内科杂志, 2010, 49:448-450.
- [6] Neill VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43:906-914.
- [7] Suresh E, Lambert CM. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64:1252-1256.
- [8] 栗占国. 规范化治疗——风湿病领域永恒的话题[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11:321-323.

- [9]Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies[J]. Am J Med, 2001, 111: 446- 451.
- [10]Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability[J]. J Rheumatol, 2004, 31: 1532- 1537.
- [11]Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46: 894- 898.
- [12]Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group[J]. Lancet, 1999, 353: 1568- 1573.
- [13]Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 1997, 350: 309- 318.
- [14]Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46: 347- 356.
- [15]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[J]. Lancet, 2008, 372: 375- 382.
- [16]Kekow J, Moots RJ, Emery P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 222- 225.
- [17]Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52: 3381- 3390.
- [18]Cohen G, Gossec L, Dougados M, et al. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66: 358- 363.
- [19]Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 2784- 2792.
- [20]Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364: 263- 269.
- [21]Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 36- 42.
- [22]Gibofsky A, Palmer WR, Goldman JA, et al. Real-world utilization of DMARDs and biologics in rheumatoid arthritis: the RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study) study[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22: 169- 183.
- [23]Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66: 1443- 1449.
- [24]van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66: 1356- 1362.
- [25]Saevardottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70: 469- 475.
- [26]Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of Methotrexate Resulted in Better Clinical and Radiographic Outcomes Than Discontinuation upon Starting Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 52-week Results from the JESMR Study[J]. J Rheumatol, 2011, 38: 1585- 1592. Epub 2011 May 15.