【应用评价】 ·综 述·

阿达木单抗治疗类风湿关节炎的研究进展

王 霞，夏光涛*
（山东大学附属省立医院风湿免疫科，济南 250021）

摘要：类风湿关节炎（RA）是一种以对称性多关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病。生物制剂用于治疗 RA 具有一定疗效，近年来阿达木单抗临床研究获得一定进展，其停药和减量的相关报道也引起广泛关注。本文综述近年来阿达木单抗治疗 RA 的研究进展，及其停药和减量的报道，并简要概述其安全性。

关键词：阿达木单抗；类风湿关节炎（RA）；治疗；安全性评价
中图分类号：R593.2；R979.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）04-0280-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.04.012

Advances of rheumatoid arthritis treatment with adalimumab

WANG Xia, XIA Guang-tao*
（*Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Ji'nan 250021, China*）

Abstract: Rheumatoid arthritis（RA） is an autoimmune disease characterized by symmetric poly arthritis as the main clinical manifestation. The biological agents in RA treatment have a certain effect. Recently, the clinical studies of adalimumab obtain much progresses, especially the drug withdrawal and reduction has been attended. This review describes the recent advances of adalimumab in RA treatment, and a brief overview of its safety.

Key words: adalimumab; rheumatoid arthritis（RA）; treatment; safety evaluation

类风湿关节炎（RA）是一种以对称性多关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病，以关节滑膜炎症、关节的进行性破坏为特征。目前，常用的非甾体抗炎药物或慢作用抗风湿药物等对于 RA 的临床治疗效果不甚理想。近年来，生物制剂为 RA 的治疗提供了新的方法。阿达木单抗为重组全人源化单克隆抗体，对体内肿瘤坏死因子（TNF）-α 具有高度亲和力，RA 患者的关节滑液中 TNF-α 水平升高，在 RA 发病过程中，TNF-α 可刺激滑膜成纤维细胞增生，产生金属蛋白酶并激活 B 细胞，继而产生类风湿因子等自身抗体，损伤关节骨骼和软骨，阿达木单抗与 TNF-α 特异性结合可抑制其生物学活性，从而改善患者病症[1-2]。研究发现，阿达木单抗与 TNF-α 结合可阻断其与 p55 和 p75 细胞表面 TNF 受体的相互作用，进而有效地抑制 TNF-α 的致炎活性，发挥临床疗效[3]。本文综述近年阿达木单抗治疗 RA 的研究进展。

1 疗效评价研究

阿达木单抗对不同类型和病程 RA 患者的临床疗效及安全性的系统综述认为，阿达木单抗对大多数 RA 患者有效，采用目标治疗原则、及时调整治疗方案可进一步提高疗效，但应重视不良反应的发生[4]。近年来，阿达木单抗治疗 RA 的研究取得一定进展。

OPTIM 研究[5-6]为随机双盲安慰剂对照研究，为期 78 周，由欧洲、北美、南美、非洲、澳大利亚

收稿日期：2018-01-18；**修回日期：**2018-02-09
作者简介：王 霞，住院医师，研究方向为自身免疫病的诊治。
通信作者：夏光涛，副主任医师，研究方向为自身免疫病的诊治。
基金项目：山东省自然科学基金（编号：ZR2015HM082）。

和新西兰等 161 所医疗机构参加，共纳入 1 032 例 RA 受试者，受试者均为年龄≥ 18 岁并处于疾病活动期的 RA 患者（持续时间＜ 1 年），研究分为 2 个阶段进行，一期研究持续 26 周，二期研究持续 52 周（26 ～ 78 周）。阿达木单抗 + 甲氨蝶呤联合治疗组治疗方案为阿达木单抗 40 mg（每 2 周一次），甲氨蝶呤起始剂量 7.5 mg（每周一次，至第 8 周剂量逐渐增至 20 mg）；对照组治疗方案为安慰剂 + 甲氨蝶呤治疗，结果显示，治疗 22 和 26 周时，联合治疗组 44%（207/466）患者达到稳定的低疾病活动度（DAS 28 评分＜ 3.2），对照组 24%（112/460）患者达到低疾病活动度（DAS 28 评分＜ 3.2），此外，在美国风湿病学学会（ACR）20/50/70 反应率、临床缓解程度、DAS 28 评分降低程度、无影像学进展情况以及处于正常功能状态的患者比例等方面，联合治疗组均优于对照组（P ＜ 0.01）；二期研究中，联合治疗组 207 例达到稳定的低疾病活动度患者随机分为安慰剂 + 甲氨蝶呤组（阿达木单抗中断组，n ＝ 102）和阿达木单抗 + 甲氨蝶呤组（阿达木单抗持续组，n ＝ 105 例），259 例未达稳定的低疾病活动度患者治疗方案改为阿达木单抗 + 甲氨蝶呤（阿达木单抗继续组，n ＝ 259）；而对照组中，112 例达到稳定的低疾病活动度患者继续应用安慰剂 + 甲氨蝶呤（甲氨蝶呤对照组，n ＝ 112），348 例未达稳定的低疾病活动度患者治疗方案改为开放性阿达木单抗 + 甲氨蝶呤组（阿达木单抗治疗组，n ＝ 348），结果显示，阿达木单抗持续组 ACR50/70 反应率显著高于阿达木单抗中断组和甲氨蝶呤对照组；以 DAS 28 评分为评价标准，一期研究及二期研究前期：阿达木单抗持续组疗效＞阿达木单抗中断组＞甲氨蝶呤对照组，二期研究后期，阿达木单抗持续组疗效＞甲氨蝶呤对照组＞阿达木单抗中断组；影响学检查［总 Sharp 评分（TSS）≤ 0.5 考虑为疾病无进展］提示，阿达木单抗持续治疗组 TSS 最小，甲氨蝶呤对照组 TSS 最大，不良反应发生率组间未见明显差异，提示，持续联用阿达木单抗 + 甲氨蝶呤治疗的患者，远期疾病活动度控制更佳，如 RA 患者治疗后达到了低疾病活动度，也不应轻易中断治疗，接受阿达木单抗 + 甲氨蝶呤持续治疗可显著控制疾病进展（影像学标准），疗效最优。甲氨蝶呤治疗未达标时联合阿达木单抗治疗可有效改善达标率。与传统的改变病情抗风湿药物（DMARD）相比，生物制剂更有效控制疾病进展，且起始就采用联合两种药物的方案治疗对疾病的控制效果更佳。

DE020 研究 [7] 是一个长期标签开放的 III 期临床试验，共纳入 846 例患者，平均年龄 55.6 岁，女性占 78.1%，平均病程为 11.7 年，27% 的患者类风湿因子（RF）为阴性，且所有患者均为对甲氨蝶呤和 /（或）对其他 DMARD 应答欠佳的活动性 RA 患者，共 286 例患者完成了为期 10 年的阿达木单抗（商品名：修美乐）治疗，结果显示，71.2% 的患者 DAS 28 评分≤ 3.2，42.4% 的患者健康评估问卷残疾指数（HAQ-DI）＜ 0.5，37.3% 的患者 DAS 28 评分≤ 3.2 且 HAQ-DI ＜ 0.5，治疗 10 年时，疾病缓解的患者 DAS 28 评分＜ 2.6 和简化的疾病活动指数（SDAI）≤ 3.3 的占比分别为 57.2% 和 29.7%。短病程患者（≤ 2 年）与长病程患者（＞ 2 年）达到 HAQ-DI ＜ 0.5 的患者比例分别为 60.6% 和 39.5%（P ＝ 0.023），同时达到 DAS 28 评分≤ 3.2 和 HAQ-DI ＜ 0.5 的患者比例分别为 58.1% 和 32.5%（P ＝ 0.006），不良反应发生情况与相关报道一致。PREMIER 研究 [8] 是在欧洲、北美和澳大利亚开展的多中心、随机、双盲阳性药物对照 III 期临床研究，纳入了既往未曾接受甲氨蝶呤治疗的早期侵蚀性 RA 患者，随机给予 3 种不同治疗方案：阿达木单抗 + 甲氨蝶呤、阿达木单抗单药和甲氨蝶呤单药，治疗 2 年，2 年后开放标签，均给予阿达木单抗治疗 8 年，并停止使用甲氨蝶呤，治疗过程中也可根据病情变化慎重考虑再次加用甲氨蝶呤，结果显示，与各单药治疗组相比，阿达木单抗 + 甲氨蝶呤早期联合治疗临床获益显著。可见，阿达木单抗联合治疗较单药治疗临床获益明显。Detert 等 [9] 进行的一项为期 48 周的研究显示，将未使用 DMARD 的早期 RA 患者分为两组，阿达木单抗 + 甲氨蝶呤联合治疗组（n ＝ 87）给予阿达木单抗

40 mg（每 2 周一次）、甲氨蝶呤 15 mg（每周一次），共治疗 24 周，安慰剂 + 甲氨蝶呤对照组给予甲氨蝶呤 15 mg（每周一次），共治疗 24 周后，两组患者的治疗方案均改为甲氨蝶呤单药治疗至 48 周，结果显示，治疗 24 周时，与对照组相比，联合治疗组 DAS 28 评分（3.0±1.2 对 3.6±1.4）、DAS 缓解率（47.9% 对 29.5%）和 HAQ-DI（0.49±0.6 对 0.72±0.6）均明显改善，组间差异有统计学意义（$P < 0.05$）；至 48 周，两组 DAS 28 评分差异不显著（3.2±1.4 对 3.4±1.6，$P = 0.41$），但对照组影像学检查评分明显升高，且调整后的 SHARP 评分和 Ratingen 评分均显著改善（$P < 0.01$），提示，治疗 48 周，联合治疗组患者影像学评分明显改善，即使在 24 周时停用阿达木单抗治疗后仍可发挥作用，但停用阿达木单抗治疗后，DAS 28 评分降低作用并不能维持。综上可知，阿达木单抗的有效性和安全性获得认可，是一种治疗 RA 的安全有效的药物。

2 临床减量和停药研究

阿达木单抗治疗 RA 的疗效明确，RA 患者接受阿达木单抗治疗获得缓解后是否能减量治疗或予以停药引起临床关注。近期有多项相关研究关注阿达木单抗治疗 RA 的减量和停药问题，供临床参考。

日本的 HOPEFUL 研究[10-12]分为两期，包括 HOPEFUL 1 期研究（0 ～ 52 周）和 HOPEFUL 2 期研究（52 ～ 104 周），其中，HOPEFUL 1 期研究中早期 RA 患者随机分为阿达木单抗 + 甲氨蝶呤治疗组（$n = 137$）和安慰剂 + 甲氨蝶呤对照组（$n = 141$），治疗 26 周后所有患者均接受阿达木单抗 + 甲氨蝶呤治疗 26 周，主要观察指标为 DAS 28 评分、mTSS 以及临床症状、功能参数及放射学缓解率。结果显示，治疗 26 周时，两组临床症状缓解情况及各项功能参数组间差异均存在统计学意义，继续接受联合治疗 26 周后，两组间各项差异均不显著，但联合治疗组影像学进展更缓慢，两组影像学参数差异显著（平均 mTSS 为 2.56 对 3.30，$P < 0.001$）；HOPEFUL 2 期研究为 HOPEFUL 1 期研究中的 220 例患者继续随访 52 周，患者随机分别接受阿达木单抗 + 甲氨蝶呤治疗（继续阿达木单抗治疗组，$n = 106$）或甲氨蝶呤单药治疗（阿达木单抗停药组，$n = 114$），结果显示，阿达木单抗停药组低疾病活动度患者占比明显低于继续阿达木单抗治疗组［(80%(64/80) 对 97%(71/73)，$P = 0.001$)］；在 52 周时 DAS 28 评分≤ 2.0 的患者到 104 周时仍保持在低疾病活动度的占比 93%，提示 DAS 28 评分缓解可能是可停用阿达木单抗治疗的一个预测因素。此外，阿达木单抗停药组不良事件（AE）的发生率显著低于阿达木单抗继续治疗组［34.2%(39/114) 对 48.1%(51/106)，$P = 0.04$］，尤其是感染发生率（14.9% 对 27.4%，$P = 0.031$）。影像学资料显示，联合阿达木单抗治疗组患者可更好地拮抗放射学进展，而且无论第 52 周时是否停用阿达木单抗，均可更显著地抑制关节损害的进展。

HONOR 研究[13]纳入阿达木单抗停药 1 年而无复发（DAS 28 评分≥ 3.2）的 RA 患者，并探讨阿达木单抗成功停药的因素，该研究发现，75 例患者符合阿达木单抗停药标准（不接受糖皮质药物治疗，且在使用稳定剂量甲氨蝶呤情况下 DAS 28 评分缓解状态维持 6 个月），停药 1 年后，阿达木单抗停药组维持在 DAS 28 评分＜ 2.6 和 DAS 28 评分＜ 3.2 的患者比例显著低于阿达木单抗继续治疗组，但深度缓解（DAS 28 评分≤ 1.98）的患者中，阿达木单抗停药组维持 DAS 28 评分＜ 2.6 和 DAS 28 评分＜ 3.2 的患者比例与阿达木单抗继续治疗组差异无统计学意义，其中疾病复发者重新使用阿达木单抗治疗 6 个月内，90% 的患者 DAS 28 评分成功降至 3.2 以下，治疗 9 个月内，100% 患者 DAS 28 评分降至 3.2 以下；而阿达木单抗停药组 DAS 28 评分维持＜ 3.2 的患者均维持影像学缓解状态，94% 维持功能参数缓解。综上所述，RA 患者阿达木单抗停药 1 年后，79% 的深度缓解患者未复发，与阿达木单抗继续治疗组相似；另外，DAS 28 评分＜ 3.2 的患者并无功能性或结构性损害发生，且阿达木单抗停药后一旦复发，重新给予阿达木单抗治疗仍然有效。

同样有观点认为生物制剂的减量可能导致 RA

患者病情恶化。Chang 等[14] 在中国台湾地区进行的一项回顾性研究中，观察 RA 患者病情稳定后逐渐减量和停用生物制剂治疗的结果，纳入的 RA 患者均应用阿达木单抗或依那西普治疗 2 年及以上，评估患者药物减量之前 6 个月、减量之后 6 个月（短期）和 18 个月（长期）病情。病情加重的定义：DAS 28 评分升高大于 1.2、肿痛关节指数增加和复查时在门诊或急诊采取静脉注射激素治疗。结果显示，261 例患者中（阿达木单抗组 106 例，依那西普组 155 例）半数以上完成 1 年至 18 个月的随访（阿达木单抗组 62 例，依那西普组 91 例），阿达木单抗组减量至 40 mg（每 3 周 1 次）者占比 63.6%，减量至 40 mg（每 4 周 1 次）占比 30.8%，依那西普组减量至 25 mg（每 5 d 1 次）占比 49.4%，25 mg（一周 1 次）者占比 30.5%，但出现生物制剂减量后患者病情显著恶化的现象，短期减量后 44.1% 以及长期减量后 73.9% 的患者病情显著恶化。由此可见，RA 患者接受阿达木单抗和依那西普治疗且病情稳定后，逐渐减量可能导致病情恶化。Chatzidionysiou 等[15] 进行的一项多中心、随机对照、标签开放研究也显示，应用阿达木单抗 + 甲氨蝶呤临床未缓解患者停用阿达木单抗后，复发率超过 50%（为 53%）。RA 患者接受阿达木单抗治疗后，停药或逐渐减量是否能维持疗效，仍有待进一步大样本研究明确。

3 安全性评价

多项研究评价了阿达木单抗的安全性。Burmester 等[16] 通过分析全球评价阿达木单抗治疗 RA 的安全性临床研究，共涉及 15 132 例应用阿达木单抗治疗的患者，主要观察感染、实验室检查异常及与接种流感疫苗有关的不良事件，并收集妊娠数据，结果显示，严重感染和结核病年发生率分别为 4.7% 和 0.3%，2 例患者出现乙肝病毒再活化，与安慰剂联合甲氨蝶呤相比，阿达木单抗联合甲氨蝶呤治疗后未见实验室检查异常发生率增加，接种流感疫苗的患者中感染发生率为 5%, 没有接种疫苗患者感染率为 14%。提示，接种流感疫苗可能可以减少感染的发生。此外，妊娠妇女 RA 患者接受阿达木单抗治疗者，其自然流产和子代重大出生缺陷的相对风险与未接受阿达木单抗治疗的妊娠期 RA 患者或健康女性基本相似。提示，阿达木单抗治疗 RA 患者安全性良好，且未见妊娠期 RA 患者发生不良妊娠结局风险的增加。杨喜梅等[17] Meta 分析系统评价了阿达木单抗对 DMARD 治疗无效的 RA 患者的疗效和安全性，共纳入 4 项随机对照研究，结果显示，阿达木单抗组与安慰剂组相比，在达到 ACR20/50/70 的反应率，触痛肿胀关节数、患者对疼痛的评估、对疾病活动性的综合评价、对活动能力的评价以及医生对疾病活动性的综合评价等方面，组间差异具有统计学意义，严重不良反应和严重感染等方面各组间差异均无统计学意义。

为进一步评价阿达木单抗治疗的安全性，Burmester 等[18] 分析 71 项全球临床研究，共纳入 23 458 例曾接受阿达木单抗治疗的患者，治疗疾病包括 RA、幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎（AS）、银屑病关节炎、牛皮癣（Ps）和克罗恩病（CD），结果显示，最常见的严重不良事件为感染，其中 RA 和 CD 患者中感染发生率最高；RA 患者中淋巴瘤的发生率增加，RA、Ps 和 CD 患者中非黑色素瘤皮肤癌发病率升高，但死亡率低于或与普通人群预期风险相当。吴凡等[19] 报道的 Meta 分析共纳入 15 项随机对照研究，就阿达木单抗治疗 RA 的有效性和安全性进行了系统评价，结果显示，阿达木单抗单药治疗及联合甲氨蝶呤或抗风湿药治疗的临床疗效优于安慰剂或甲氨蝶呤或抗风湿药单药治疗，使用阿达木单抗的严重不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），但严重感染的发生率与对照组相比差异有统计学意义（$P < 0.05$）。综上可知，阿达木单抗治疗 RA 患者疗效明确，且安全性良好，但应注意感染的发生。

4 结语

阿达木单抗是首个获美国食品药品管理局批准的全人源化单克隆抗体，对大多数 RA 患者治疗效果肯定，能显著改善疾病症状并提高患者生活质量，且耐受性较好。对于 RA 疾病稳定患者，生物制剂

的减量和停药问题仍需进一步研究，在治疗过程中应监测感染等不良反应的发生。

参考文献：

[1] Desplat-Jégo S, Burkly L, Putterman C. Targeting TNF and its family members in autoimmune/inflammatory disease[J]. Mediators Inflamm, 2014, 628748. doi: 10.1155/2014/628748

[2] Gravallese EM, Walsh NC. Rheumatoid arthritis: repair of erosion in RA--shifting the balance to formation[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(11): 626-628.

[3] Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2007, 3(1): 133-148.

[4] 谢玉婷, 汪年松. 阿达木单抗在类风湿关节炎治疗中的应用[J]. 世界临床药物, 2012, 33(2): 65-69.

[5] Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, *et al*. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(1): 64-71.

[6] Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, *et al*. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial[J]. Lancet, 2014, 383(9914): 321-332.

[7] Furst DE, Kavanaugh A, Florentinus S, *et al*. Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy.[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(12): 2188-2197.

[8] Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, *et al*. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension[J]. J Rheumatol, 2014, 41(1): 5-14.

[9] Detert J, Bastian H, Listing J, *et al*. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(6): 844-850.

[10] Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, *et al*. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(5): 904-913.

[11] Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, *et al*. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3): 536-543.

[12] Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, *et al*. Adalimumab discon tinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study[J]. RMD Open, 2016, 2(1): e000189.

[13] Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, *et al*. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(2): 389-395.

[14] Chang C, Chen K, Chen Y, *et al*. FRI0196 real-world impact of Taiwan health policy on dose tapering and withdrawing biologics in rheumatoid arthritis patients: a retrospective chart review study[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(Suppl 2): S501-S502.

[15] Chatzidionysiou K, Turesson C, Teleman A, *et al*. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission[J]. RMD Open, 2016, 2(1): e000133.

[16] Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, *et al*. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(2): 414-417.

[17] 杨喜梅, 窦存瑞, 魏花萍. 阿达木单抗治疗对缓解抗风湿性药物无效的类风湿性关节炎的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(1): 84-90.

[18] Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, *et al*. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(4): 517-524.

[19] 吴凡, 盛晓燕, 马凌悦, 等. 阿达木单抗治疗RA有效性和安全性的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 563-566.

（责任编辑：雷　玲）