

依那西普治疗幼年特发性关节炎的专家共识

全国儿童风湿病协作组

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂是一类生物制剂，通过特异性、靶向性拮抗 TNF- α ，达到治疗风湿性疾病的目的。依那西普是在我国第一个上市的 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(Ps)的治疗。目前在我国，依那西普治疗幼年特发性关节炎(JIA)还处于探索性临床治疗研究阶段，已发表了一些案例报道和小样本观察性研究^[1-6]。欧美风湿病学界在依那西普治疗 JIA 方面已经积累了较多的临床数据，而且 JIA 作为依那西普适应证之一，也得到欧美等国批准。为科学、合理地使用依那西普治疗 JIA，国内儿科风湿病学临床专家在总结国内外已发表依那西普治疗 JIA 的临床数据和依那西普治疗 JIA 指南与专家共识的基础上，结合实际用药经验与国情，就国内关于依那西普治疗 JIA 的有关问题进行了充分而认真的讨论，并形成共识如下。

1 临床应用建议

1.1 适用对象

患者符合国际抗风湿病联盟(ILAR)2001 年 JIA 分类标准[即全身型 JIA、少关节型 JIA、类风湿因子(RF)阴性多关节型 JIA、RF 阳性多关节型 JIA、银屑病性关节炎、附着点炎相关关节炎以及未分化 JIA]。年龄为 4~18 岁，2~4 岁酌情考虑。

患者经传统的标准治疗后反应不佳或不能耐受传统治疗。传统标准治疗失败的定义：以多关节受累患者为例，甲氨蝶呤(MTX)标准治疗为 10~15 mg/m²(或最大耐受剂量)，每周 1 次口服，治疗至少 12 周(除非不耐受)，患者仍有 ≥ 5 个关节肿胀，且有 ≥ 3 个关节活动受限伴或不伴关节疼痛/压痛；或者，只用糖皮质激素[如泼尼松至少 0.25 mg/(kg·d)]连续治疗 4 周，病情未控制，关节炎症状仍明显者。

患者病情活动期。以多关节受累患者为例，患者有 ≥ 5 个关节肿胀，且有 ≥ 3 个关节活动受限伴或不伴关节疼痛/压痛，尤其要重视有预后不良因素的患者，即颈椎受累、髋关节炎、RF 或抗环瓜氨酸多肽抗体(抗 CCP 抗体)阳性、影像学损害(骨侵蚀或关节腔狭窄)。

除难治性、活动性多关节受累的 JIA 患者之外，关节炎症状明显的其他类型 JIA 患者也可酌情考虑使用依那西普，包括附着点炎相关关节炎(ERA)、伴有骶髂关节炎的任一亚型 JIA、持续少关节型 JIA 和全身型 JIA(SoJIA)关节炎症状明显者，可与 MTX 等其他药物联合使用。

1.2 排除条件(包括禁忌证)

①有败血症或败血症风险；②伴有严重感染性疾病，包括但不限于活动性结核病、潜伏性结核感染、活动性病毒性肝炎等；③既往有脱髓鞘综合征病史或多发性硬化症病史；④有充血性心力衰竭；⑤有恶性肿瘤或癌前病变；⑥有原发免疫缺陷病或严重继发性免疫缺陷病未纠正；⑦对药物成分过敏。

1.3 剂量和给药方法

推荐剂量为依那西普 0.8 mg/(kg·周)，分 1~2 次皮下注射，也可考虑以下用法：每 2 周总剂量 1.6 mg/kg，分 3 次皮下注射。国外已有文献报道提示，每周 1 次皮下注射 0.8 mg/kg 依那西普治疗多关节受累 JIA 患者的疗效与 1 周总量分成 2 次注射的临床疗效无统计学差异^[7,8]，两种给药方法的药代动力学特征也相似^[9]。但每周总量不应超过 50 mg。

1.4 疗效评估

建议定期对依那西普治疗 JIA 的疗效进行评估。相应的参数应包括与关节炎相关的疼痛、肿胀关节和活动受限关节数、关节影像学检查(MRI、超声和 X 线)以及实验室检查[如血常规、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、RF 及抗 CCP 抗体等]。

对于多关节受累的 JIA 患者，为了更合理、更科学地评估和(或)比较疗效，同时也为临床治疗决策提供统一的依据，建议采用国际通用的 JIA 核心评估参数(即儿科用 ACR 疗效标准[ACR Pedi 30/50/70])^[10]。它包括 6 个项目，即医师对疾病的总体评估、患儿或患儿父母对病情的总体评估、儿童健康评估问卷(CHAQ)、活动性炎性关节计数、活动受限关节计数、ESR 或 CRP。治疗改善的定义：与治疗前相比，6 项核心指标中至少 3 项有 ≥ 30% 的改善，而且其余的任一指标均不能有超过 30% 的加重(此即 ACR Pedi 30 疗效)。病情复发的定义：与获得改善时相比，6 项核心指标中至少 3 项有 ≥ 30% 的加重，而且其余的任一指标均不能有超过 30% 的改善。

除上述疗效评估标准之外，研究表明，用于成人类风湿关节炎病情和疗效评估的复合性指标，例如 DAS28，也可用于多关节受累 JIA 患者的病情与疗效评估^[11]。

临床缓解的定义建议采用 Wallace 等^[12]提出的标准。该标准定义了病情不活动(ID)、用药维持的临床缓解(CRM)以及不用药物维持的临床缓解(CR)，该定义适用于少关节型(持续性或扩展性)、多关节型(RF 阴性或阳性)以及有关节受累的全身型 JIA。病情不活动的定义：①无活动性关节炎(活动性关节炎的定义是有关节肿胀，如果无关节肿

胀，则应有关节活动受限伴或不伴关节触痛）；②无发热、皮疹、浆膜炎、脾肿大，也无继发于 JIA 的广泛性淋巴结肿大；③无活动性葡萄膜炎；④ESR 或 CRP 恢复正常；⑤医师对疾病的总体评估为病情不活动。如果用药物能维持 ID 至少 6 个月，则判定该患者达到 CRM。达到 CR 则要求不用任何药物能维持 ID 至少 12 个月。

在未达到 ID 之前，建议相应的临床随访频率应为至少每个月 1 次。病情稳定后，可以每 3 个月随访 1 次。受累关节 X 线摄片应每年 1 次。

目前关于 TNF 拮抗剂是否抑制 JIA 患者骨破坏（骨侵蚀或关节腔狭窄）的相关证据较少。一项有关意大利生物制剂注册登记的初步研究显示，共计 40 例 JIA 患者接受依那西普治疗 12 个月后的手足放射学评分显著优于治疗前^[13]。

1.5 疗程

建议按照前述标准剂量治疗至少 3 个月。如果 3 个月内未达到 ACR Pedi 30 疗效，不建议停药；如果连续治疗 6 个月仍未实现 ACR Pedi 30 疗效，则可判为治疗无效而停用依那西普。

1.6 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，严重的病毒感染如 EBV、CMV 等，急性病毒性肝炎，HBsAg 阳性且 HBV 出现复制或肝功能异常（ALT 或 AST 水平升高超过正常上限 2 倍或以上），心力衰竭、肿瘤、脱髓鞘综合征、狼疮样综合征等；②治疗失败（如“疗程”中所述）；③临床缓解后停药，目前尚缺乏统一的标准。

1.7 联用传统 DMARDs

目前尚无依那西普联合传统 DMARDs 治疗 JIA 的随机对照临床试验。德国一项患者注册登记数据分析显示，JIA 患者接受依那西普联合 MTX 治疗 12 个月时的 ACR Pedi 70 达标率（62%）显著高于单用依那西普的 JIA 患者（45%）^[14]。

1.8 用药前筛查

除仔细体检、询问相关既往史外，用药前需要完善以下检查：血常规、尿常规、肝肾功能、关节 X 片、胸部 X 片（可疑时行 CT 检查）、PPD 皮试、HBV/HCV 病毒指标、超声心动图（射血分数）等。

2 药物安全性及防治建议

2.1 注射部位反应

国外报道称注射部位反应是依那西普治疗 JIA 时较常见的不良反应，包括红斑、瘙痒、疼痛和肿胀等，发生率约为 28% ~ 39%^[15,16]。大多为轻至中度，通常无需停药，必要时给予对症处理，如抗组胺药物或局部应用糖皮质激素。其发生机制推测为 T 淋巴细胞介导的迟发超敏反应。随着疗程延长，其发生频率明显减少，可能是因为诱导耐受。

2.2 感染

抑制 TNF-α 可以加重常见细菌性感染，也可诱发条件致病菌或机会菌如结核分枝杆菌、球孢子菌、李斯特菌、

组织胞浆菌和曲霉菌等感染或病毒如 EBV、CMV 感染及水痘、肝炎等。国外多个生物制剂治疗 JIA 的患者注册登记数据库^[14,16~18]、随机对照临床试验延伸期^[19]以及开放性非对照研究^[20]的长期随访数据（随访范围为 1 ~ 8 年）显示，用依那西普者总体感染发生率差异较大，约为 10% ~ 36%，严重感染发生率很低，约为每年 1% ~ 6%。

有关抗 TNF 治疗 JIA 患者时发生结核的病例报道极少。考虑到我国是结核病重疫区，所以有必要做好结核病的防治工作。同样，也应重视乙型肝炎病毒（HBV）感染的防治。

2.2.1 结核感染 未经正规治疗的活动性结核病患者禁用依那西普。在抗 TNF 治疗之前，应通过仔细询问病史、严格体检以及影像学胸部检查等手段排除活动性结核病患者。对于结核潜伏感染患者的筛查，可考虑进行 T-Spot 检查，后者适用人群是 PPD 皮试阳性或临床不能排除活动性结核病的患者。

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，之后根据结核病情控制情况以及结核病专科医师的评估意见，并结合 JIA 病情的需要，仔细权衡利弊，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至少 2 个月，并征得结核病专科医师的同意与建议后，才可考虑应用抗 TNF 治疗，使用期间应继续抗结核治疗；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 JIA 患者，无需再进行预防性抗结核治疗，可以应用依那西普，但需密切随访；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度活动的患者，建议行预防性抗结核治疗；⑤对未行预防性化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）；⑥依那西普使用过程中发生结核病，应立即停用抗 TNF 药物并启动抗结核标准治疗；⑦依那西普治疗过程中及停用后 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，每 3 ~ 6 个月查 1 次 X 线胸片。

2.2.2 肝炎病毒感染 对于伴有 HBV、丙型肝炎病毒（HCV）慢性感染的 JIA 患者，目前国内外尚无应用抗 TNF 治疗的长期安全性数据。已发表的成人风湿病观察性研究提示，对于非活动性乙肝表面抗原（HBsAg）携带者及隐匿性 HBV 携带者，应用抗 TNF 治疗前或在应用过程中，加用抗 HBV 治疗能有效预防 HBV 复制和再激活^[21]。合并 HCV 感染患者接受依那西普相对于合并 HBV 感染者要安全些，且能协同干扰素（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载量水平；②急性病毒性肝炎患者禁用依那西普；③HBsAg 阳性，且 HBV 复制指标或肝功能异常（ALT 或 AST 水平升高超过正常上限 2 倍或以上）的患者不宜使用依那西普；④HBsAg 阳性、肝功能正常但 HBV 复制者，不建议应用依那西普治疗；⑤HBsAg 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个月监测肝功能和外周血 HBV DNA 拷贝数。

2.2.3 其他感染 从已报道的国外长期随访数据来看，依那西普等 TNF 拮抗剂治疗过程中发生的感染大多较轻微，感染类型也是儿童期常见的^[14,16-18,20,22]。文献报道称抗感染治疗能有效控制这些患者的感染，而且可以重启抗 TNF 治疗。

建议：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。

2.3 肿瘤发生风险

美国和荷兰生物制剂注册数据库中，每年 TNF 拮抗剂总暴露时间近 2 000 患者，未发现任何相关肿瘤发生^[17,19,20,23]。

美国食品药品监督管理局(FDA)主持的上市后监测数据收集到 1999—2008 年间在儿科患者使用 TNF 拮抗剂过程中发生的 48 例恶性肿瘤，淋巴瘤占大多数，但也有白血病、黑色素瘤、肾细胞癌等^[24]。其中涉及 20 例儿童风湿病患者 (JIA 15 例，强直性脊柱炎 3 例，银屑病关节炎和结节病各 1 例)，其余均为炎性肠病(IBD)患者。与美国儿童总人群相比，接受依那西普治疗的美国患儿中肿瘤总体报告率无差异，而淋巴瘤报告率(每年 11/10 万病人)约为前者的 5 倍。80% 的上述患者合并使用了免疫抑制剂，有甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯嘌呤和糖皮质激素。启用 TNF 拮抗剂距肿瘤确诊的中位数时间为 30 个月(1 个月~7 年)。

国外同品种药物生产厂商对依那西普临床试验及延伸期的年轻患者进行肿瘤发生风险分析，观察期长达 11 年(1998—2009 年)，纳入分析的标准是 18 岁前开始接受依那西普治疗并在 22 岁之前发生肿瘤，结果在 725 例患者中未发现任何肿瘤发生，但在上市后监测数据中发现符合上述条件的有 18 例肿瘤，包括 4 例白血病、7 例淋巴瘤和 7 例实体肿瘤^[25]。接受依那西普治疗的全球 4~17 岁患者肿瘤总体发生率为每年 0.02%，与针对美国患者的推算值(每年 0.015%)以及预期值(每年 0.014%)相似。美国 4~17 岁患者接受依那西普治疗时淋巴瘤发生率为每年 0.01%，而美国该年龄段总人群的淋巴瘤发生率为每年 0.002 6%，由此得出相对风险值为 3.8^[25]。与 FDA 监测到的情况相类似，上述大多数患者同时使用了其他可能会导致肿瘤的药物。

由于目前尚缺乏 JIA 患者总人群的各种肿瘤发生率，所以以上研究只能与儿童总人群进行比较，这有可能会过高估计发生风险。而 FDA 不良事件报告系统是由医师自愿填报的，由此可能会导致低估发生风险。以上研究均为回顾性研究，在证明力度上有所欠缺。另外重要的是大多数患者合并使用了免疫抑制剂。所以，尽管目前 TNF 拮抗剂与肿瘤发生的因果关系尚不能确立，不能松懈对治疗过程中的肿瘤监测。建议在应用依那西普之前，应完善体检和必要的辅助检查筛查以排查肿瘤。有淋巴瘤既往史患者禁用抗 TNF 治疗。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，在抗 TNF 治疗过程中，应定期监测肿瘤相关临床征象并进行必要的辅助检查。淋巴瘤

之外的实体肿瘤患者在临床治愈 10 年后方可应用抗 TNF 治疗。

2.4 自身抗体和自身免疫样综合征

有文献显示 TNF 拮抗剂治疗 JIA 时患者出现自身抗体或原有滴度升高，但目前相关信息仅限于小样本观察性研究^[18,26]。TNF 拮抗剂治疗 JIA 时出现新的自身免疫性疾病极罕见，在病例报道或患者注册数据库见到的相关情况有系统性红斑狼疮、皮肌炎、桥本甲状腺炎、自身免疫性肝炎、皮肤血管炎、结节病、炎性肠病、银屑病以及葡萄膜炎^[14,17,18,20,26-32]。在停用 TNF 拮抗剂并加以对症处理后，大多数患者的症状逐渐消失。抗核抗体、抗双链 DNA 抗体与 TNF 拮抗剂治疗关节炎的疗效之间没有明确的相关性。

TNF 拮抗剂能治疗银屑病，但治疗风湿性疾病时却可能诱发或加重银屑病，这属于一种反常现象。相关发生机制尚不明确，有研究推测 TNF 拮抗剂在部分患者的皮肤组织中导致 α 干扰素(IFN-α)与 TNF-α 水平失衡^[33]。建议在 TNF 拮抗剂治疗过程中，每 6 个月检查 1 次自身抗体。若出现自身抗体或滴度升高，但未伴发新的自身免疫性疾病，则无需停药；如果出现狼疮样综合征、银屑病，应停用依那西普，并给予对症处理；如果出现炎性肠病、葡萄膜炎，除了积极对症处理，还应平衡利益和风险，即根据关节炎和新发自身免疫性疾病的病情严重程度，综合考虑是否停用依那西普。

2.5 巨噬细胞活化综合征(MAS)

MAS 是儿童慢性风湿性疾病的严重并发症，最常见于全身型 JIA。尽管有报道称 TNF 拮抗剂可以用于治疗 MAS^[37]，但也可能诱发 MAS，目前已报道的有 6 例^[16-18,35-37]。目前不建议 TNF 拮抗剂用于治疗 MAS。

2.6 脱髓鞘样综合征

美国 FDA 不良事件报告系统监测到接受依那西普治疗的患者中有 17 例发生脱髓鞘样综合征，其中大多数有 MRI 证据^[38]。最多见的症状是感觉异常，其他包括由于视神经炎所致视力障碍、步态不稳、面瘫以及格林巴利综合征，这些都在停用依那西普后逐渐改善或消失。上述患者中有 2 例 JIA，但他们发生脱髓鞘样综合征时已是 21 岁。在长达 8 年的临床试验延伸期以及荷兰、德国患者注册登记数据库的长期随访中，仅发现 1 例疑似脱髓鞘样综合征^[14,17,19]。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。抗 TNF 治疗中如出现上述神经系统不良反应，应立即停药并对症治疗。

2.7 血液学检查异常

长期随访患者中有个别病例发生外周血白细胞和血小板减少^[21,23]。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。

3 其他注意事项

3.1 外科手术

在手术前 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。

3.2 疫苗接种

抗TNF治疗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。建议对正在接受依那西普治疗的患者，一般不接种疫苗。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6个月之后。

4 结语

依那西普是一类生物靶向性药物，特异性阻断TNF- α ，具有作用机制明确、临床效果明显、不良反应小等特点。目前该药在我国还在探索性研究阶段，临床应用时间较短，还需对其疗效与安全性作长期观察。本建议将随着临床证据的增加，不断完善与补充。

参考文献：

- [1] 鲁珊, 周薇, 张倩, 等. 幼年银屑病关节炎 [J]. 中国当代儿科杂志, 2007(04):339-342.
- [2] 罗卉, 左晓霞, 游运辉, 等. 益赛普治疗幼年型类风湿关节炎的临床疗效及对血清TNF- α 和IL-1 β 的影响 [J]. 中国医师杂志, 2007, 9(10):1425-1426.
- [3] 赵清, 高聪普, 王婧, 等. 益赛普治疗幼年特发性关节炎的临床研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2009, 16(5):475-476.
- [4] 谢红伟, 李娟, 吕卓, 等. 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗幼年脊柱关节病的临床疗效与安全性观察 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(10):1772-1774.
- [5] 周淑纯, 康志平. 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白+甲氨蝶呤联合治疗幼年型类风湿关节炎的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(34):243-244.
- [6] 李亚琴, 曹兰芳, 薛海燕. 依那西普治疗非全身型幼年特发性关节炎的近期疗效及安全性观察 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1):31-33.
- [7] Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once-weekly application of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. Rheumatol Int, 2007, 28(2):153-156.
- [8] Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(8):916-919.
- [9] Yim DS, Zhou H, Buckwalter M, et al. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(3):246-256.
- [10] Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(7):1202-1209.
- [11] Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: a secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(12):3776-3783.
- [12] Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2004, 31(11):2290-2294.
- [13] Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(4):688-692.
- [14] Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(4):519-525.
- [15] Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 342(11):763-769.
- [16] Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(4):1093-1101.
- [17] Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(5):635-641.
- [18] Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(8):1145-1152.
- [19] Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(5):1496-1504.
- [20] Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(9):2794-2804.
- [21] 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]. J Rheumatol, 2009, 36(6):1188-1194.
- [22] Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(12):1638-1644.
- [23] Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2008, 359(8):810-820.
- [24] Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8):2517-2524.
- [25] McCroskey P, Wallace CA, Lovell DJ, et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to

- etanercept [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2010, 8:18.
- [26] Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gerts P, et al. The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment [J]. Cytokine, 2008, 42(3):293-297.
- [27] Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R. Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2007, 34(12):2503-2504.
- [28] Lepore L, Marchetti F, Facchini S, et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2003, 21(2):276-277.
- [29] Fathalla BM, Goldsmith DP, Pascasio JM, et al. Development of autoimmune hepatitis in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis during therapy with etanercept [J]. J Clin Rheumatol, 2008, 14(5):297-298.
- [30] Livermore PA, Murray KJ. Anti-tumour necrosis factor therapy associated with cutaneous vasculitis [J]. Rheumatology (Oxford), 2002, 41(12):1450-1452.
- [31] Hashkes PJ, Shajrawi I. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy [J]. Clin Exp Rheumatol, 2003, 21(5):645-646.
- [32] Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, et al. Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(9):1259.
- [33] 施桂英. 肿瘤坏死因子-α抑制剂诱发银屑病 [J]. 药物不良反应杂志, 2007(2):103-105.
- [34] Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z, et al. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(2):419-421.
- [35] Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(3):245-247.
- [36] Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2005, 32(5):935-942.
- [37] Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2003, 30(2):401-403.
- [38] Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(12):2862-2869.

(李彩凤 何晓琥执笔)

附：全国儿童风湿病协作组名单

组长	何晓琥	首都医科大学附属北京儿童医院
常务副组长	李彩凤	首都医科大学附属北京儿童医院
副组长	曹兰芳	上海交通大学医学院附属仁济医院
	曾华松	广州市妇女儿童医疗中心
	陈同辛	上海交通大学医学院附属新华医院
成员	周利军	复旦大学附属儿科医院
	周 纬	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
	钱小青	南京医科大学附属南京儿童医院
	蒋瑾瑾	第二军医大学附属长海医院
	赵丽萍	江苏省无锡市儿童医院
	李晓忠	苏州大学附属儿童医院
	邹 峥	江西省儿童医院
	狄亚珍	宁波市妇女儿童医院
	于宪一	中国医科大学附属盛京医院
	任立红	哈尔滨医科大学附属第二医院
	李亚蕊	山西医科大学附属儿童医院
	任少敏	内蒙古医学院附属医院
	朱晓萍	贵阳医学院附属医院
	尹 薇	武汉儿童医院
	张东风	河北省儿童医院
	孙书珍	山东省立医院
	刘瀚旻	四川大学华西第二医院

(收稿日期:2011-05-06)

依那西普治疗幼年特发性关节炎的专家共识

作者: 全国儿童风湿病协作组, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group in China

作者单位:

刊名: 临床儿科杂志 [ISTIC PKU]

英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRICS

年, 卷(期): 2011, 29 (6)

参考文献(38条)

1. 鲁珊;周薇;张倩 幼年银屑病关节炎[期刊论文]-中国当代儿科杂志 2007(04)
2. 罗卉;左晓霞;游运辉 益赛普治疗幼年型类风湿关节炎的临床疗效及对血清TNF- α 和IL-1 β 的影响[期刊论文]-中国医师杂志 2007(10)
3. 赵清;高聪普;王婧 益赛普治疗幼年特发性关节炎的临床研究[期刊论文]-中国小儿急救医学 2009(05)
4. 谢红伟;李娟;吕卓 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗幼年脊柱关节病的临床疗效与安全性观察[期刊论文]-实用医学杂志 2010(10)
5. 周淑纯;康志平 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 + 甲氨蝶呤联合治疗幼年型类风湿关节炎的临床疗效[期刊论文]-中国医药指南 2010(34)
6. 李亚琴;曹兰芳;薛海燕 依那西普治疗非全身型幼年特发性关节炎的近期疗效及安全性观察[期刊论文]-临床儿科杂志 2011(01)
7. Kuemmerle-Deschner JB;Horneff G Safety and efficacy of once-weekly application of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis[外文期刊] 2007(02)
8. Horneff G;Ebert A;Fitter S Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis[外文期刊] 2009(08)
9. Yim DS;Zhou H;Buckwalter M Population pharma-cokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis 2005(03)
10. Giannini EH;Ruperto N;Ravelli A Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis 1997(07)
11. Ringold S;Chon Y;Singer NG Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis:a secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis[外文期刊] 2009(12)
12. Wallace CA;Ruperto N;Giannini E Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis 2004(11)
13. Nielsen S;Ruperto N;Gerloni V Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis[外文期刊] 2008(04)
14. Horneff G;De Bock F;Foeldvari I Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA):preliminary data from the German JIA Registry[外文期刊] 2009(04)
15. Lovell DJ;Giannini EH;Reiff A Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group[外文期刊] 2000(11)
16. Quartier P;Taupin P;Bourdeaut F Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type[外文期刊] 2003(04)
17. Prince FH;Twilt M;ten Cate R Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis:the Dutch national register[外文期刊] 2009(05)
18. Gerloni V;Pontikaki I;Gattinara M Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients[外文期刊] 2008(08)
19. Lovell DJ;Reiff A;Ilowite NT Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis[外文期刊] 2008(05)
20. Giannini EH;Ilowite NT;Lovell DJ Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis[外文期刊] 2009(09)
21. Zingarelli S;Frassi M;Bazzani C Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: report of 3 cases and review of the literature[外文期刊] 2009(06)

22. Horneff G;Schmeling H;Biedermann T The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis[外文期刊] 2004(12)
23. Lovell DJ;Ruperto N;Goodman S Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis[外文期刊] 2008(08)
24. Diak P;Siegel J;La Grenade L Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children:forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration[外文期刊] 2010(08)
25. McCroskery P;Wallace CA;Lovell DJ Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept[外文期刊] 2010
26. Kanakoudi-Tsakalidou F;Tzimouli V;Pratsidou-Gertsi P The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment[外文期刊] 2008(03)
27. Bout-Tabaku S;Rivas-Chacon R;Restrepo R Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis 2007(12)
28. Lepore L;Marchetti F;Facchini S Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis 2003(02)
29. Fathalla BM;Goldsmith DP;Pascasio JM Development of autoimmune hepatitis in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis during therapy with etanercept[外文期刊] 2008(05)
30. Livermore PA;Murray KJ Anti-tumour necrosis factor therapy associated with cutaneous vasculitis[外文期刊] 2002(12)
31. Hashkes PJ;Shajrawi I Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy[外文期刊] 2003(05)
32. Peek R;Scott-Jupp R;Strike H Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept[外文期刊] 2006(09)
33. 施桂英 肿瘤坏死因子-α抑制剂诱发银屑病[期刊论文]-药物不良反应杂志 2007(02)
34. Makay B;Yilmaz S;Turkyilmaz Z Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome[外文期刊] 2008(02)
35. Lahdenne P;V-h-salo P;Honkanen V Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis:an open label study[外文期刊] 2003(03)
36. Kimura Y;Pinho P;Walco G Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis 2005(05)
37. Ramanan AV;Schneider R Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis 2003(02)
38. Mohan N;Edwards ET;Cupps TR Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides[外文期刊] 2001(12)

本文读者也读过(1条)

1. 牛红青.董海原 幼年特发性关节炎生物制剂治疗的研究进展[期刊论文]-中华风湿病学杂志2009, 13(6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcekzz201106025.aspx