

## 類風濕性關節炎『生物製劑』介紹

類風濕性關節炎（RA, rheumatoid arthritis）是一個全身性的自體免疫疾病，特徵是對稱性關節的病變，例如發炎、疼痛、僵硬，造成關節的磨損。治療的目標是減少不適的症狀和延緩關節的變形，避免病人因此而失去生活上自理的能力。由於關節一旦受損變形，即造成不可逆的傷害，因此除了給予非類固醇抗發炎藥物（NSAIDs）和類固醇藥物緩解病人的疼痛，亦強烈建議在發病後 3 個月內提早使用疾病調節抗風濕藥物（DMARDs: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs），以抑制病程進展。

傳統的疾病調節抗風濕藥物（DMARDs）中，methotrexate（滅殺除癌錠）效果好、作用快，長期使用的耐受性佳，所以是首選藥物；hydroxychloroquine（必賴克瘦膜衣錠）和 sulfasalazine（撒樂腸溶錠）則是症狀較輕微時的選擇；leflunomide（雅努麻錠）、azathioprine（移護寧錠）、minocycline（伯力黴素膠囊）、penicillamine（滿克特膜衣錠）和 cyclosporine（新體睦軟膠囊、新體睦口服溶液）等藥物在初始藥物藥效不佳或病人無法耐受其副作用時，亦是嘗試的選項。

近年來生物製劑的崛起，使得類風濕性關節炎的治療有了更多選擇。生物製劑的作用機制在抑制免疫細胞中的 T 細胞和 B 細胞（T-cell, B-cell）或阻斷誘發發炎反應的細胞激素（pro-inflammatory cytokines），例如腫瘤壞死因子（TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ）和白血球介素（IL-1, interleukin-1、IL-6, interleukin-6），進而抑制發炎作用，減緩對關節的傷害。對於疾病程度較嚴重、預後因子較差的病人，或使用傳統疾病調節抗風濕藥物但效果不佳的病人，生物製劑的單用或併用其他疾病調節抗風濕藥物，有機會達到更好的治療目標。

以下為作用在不同機制的生物製劑之分類介紹：

### 一、作用在腫瘤壞死因子（TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor $\alpha$ ）：

Etanercept（Enbrel<sup>®</sup>，恩博針筒裝注射劑）

Etanercept 是腫瘤壞死因子的受體（receptor）融合蛋白，可以和體內的腫瘤壞死因子結合，使其無法誘發發炎反應。經由皮下注射給藥，建議劑量是 25mg（1 週 2 次）或 50mg（1 週

1 次)。

Adalimumab (Humira<sup>®</sup>, 復邁針筒裝注射劑) 及 Golimumab (Simponi<sup>®</sup>, 欣普尼注射液)

Adalimumab 和 Golimumab 是腫瘤壞死因子的抗體 (antibody), 可抑制腫瘤壞死因子的表現。

Adalimumab 與 methotrexate 併用時, 建議劑量是皮下注射 40 mg (每 2 週 1 次); 單用

Adalimumab 的話則建議縮短給藥頻率, 每週 1 次。Golimumab 則建議和 methotrexate 併用, 劑量為皮下注射 50mg (每 4 週 1 次)。

這一類作用在 TNF- $\alpha$  的藥物有導致心衰竭惡化的副作用, 因此有嚴重心衰竭 (NYHA III or IV heart failure) 的病人不建議使用。

## 二、作用在 T 細胞：

Abatacept (Orencia<sup>®</sup>, 恩瑞舒凍晶注射劑)

Abatacept 的作用機制是抑制 T 細胞, 阻斷免疫反應。可經由皮下或靜脈輸注給藥, 劑量則須依病人的體重調整: 體重小於 60 公斤, 劑量為 500mg; 60~100 公斤使用 750mg; 體重大於 100 公斤則劑量為 1000mg。在第 1、2、4 週給藥, 之後的給藥頻率為每 4 週 1 次。較常見的副作用大多與呼吸系統相關, 因此提醒罹患慢性阻塞性肺病 (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) 的病人要特別留意相關的不良反應。

## 三、作用在 B 細胞：

Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>, 莫須瘤注射劑)

Rituximab 與 B 細胞上的 CD20 抗原結合, 而達到調控免疫反應的目的。因為其為人類和老鼠的混合單株抗體, 為了減少人體產生與之對抗的抗體, 建議和 methotrexate 併用, 建議劑量為靜脈輸注 1000mg (第 1 天和第 15 天給藥, 之後給藥頻率為 24 週 1 次)。在接受 rituximab 給藥時, 可能出現發燒或寒顫等與輸注相關的不良反應, 可藉由放慢給藥速率來避免此副作用。

## 四、作用在白血球介素 (IL-6, interleukin-6)：

Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>, 安挺樂靜脈點滴注射劑)

Tocilizumab 是 IL-6 的受體拮抗劑, 可抑制發炎反應中 IL-6 的作用。使用的劑量是根據體重

來調整，建議的初始劑量是 4mg/kg（每 4 週給藥 1 次），之後再評估臨床反應調整適當劑量，可增加為 8mg/kg，最大劑量不超過 800mg。經由靜脈輸注給藥，建議輸注時間至少 1 小時。可能發生嗜中性白血球減少（neutropenia）和血小板減少（thrombocytopenia）的副作用，因此建議定期監測血球數。

上述生物製劑在傳統 DMARDs 藥物治療效果不佳時，是一個可以嘗試的新選擇，但缺點是價格較為昂貴，且由於其作用機制抑制了免疫系統，使得感染的風險因而增加。舉例來說，在使用生物製劑的病人身上，發現感染肺結核的比例較未使用生物製劑的病人高。因此在使用這些生物製劑之前，建議先進行肺結核的檢測，如果懷疑有感染，就不建議施打。在使用生物製劑期間，萬一有感染的情況，亦建議需要由醫師評估是否需要先暫停生物製劑的使用。

#### 參考文獻：

1. Singh et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis *Arthritis Care & Research* 2012;64:625 – 639
2. Bykerk, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs *The Journal of Rheumatology* 2012;39:1559-1582
3. Koda-Kimble et al. *Rheumatic Disorders. Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs.*, Lippincott Williams & Wilkins: 43-1~43-33.
4. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs *Ann Rheum Dis* 2010;69:964 – 975
5. Nam et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA *Ann Rheum Dis* 2010