



台中慈濟藥訊

*Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin*

Vol. 06. No. 02

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2015 年04月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：治療類風濕性關節炎的生物製劑比較	p.02
醫藥專欄：生物反應調節劑用於牛皮癬 (psoriasis) 與牛皮癬關節炎 (Psoriatic Arthritis) 的治療.....	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



醫藥專欄

治療類風濕性關節炎的生物製劑比較

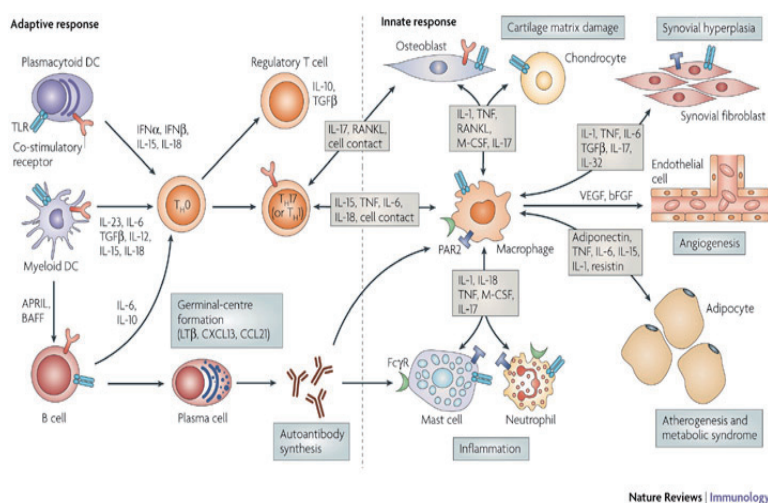
胡家瑜 藥師 撰稿

一、類風濕性關節炎概論

類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis) 是一種慢性、關節發炎反應的疾病，在臨床表現上，初期病況輕微時只感覺局部關節僵硬疼痛；後期嚴重時則可能引起全身關節腫脹疼痛，更嚴重可能造成關節變形。其病因來自於自體免疫系統對自身產生抗體來破壞身體正常的結構。病發部位除最常見的關節以外，還會影響關節外的肺臟、心臟、腎臟、血管、神經、眼睛等。根據流行病學的研究，類風濕性關節炎約影響全世界百分之一的人口，在台灣約有 0.2% 人口罹患此病，約為 4-5 萬人，其中發生率女性為男性的三倍，80% 的患者，發病於 35-50 歲之間。

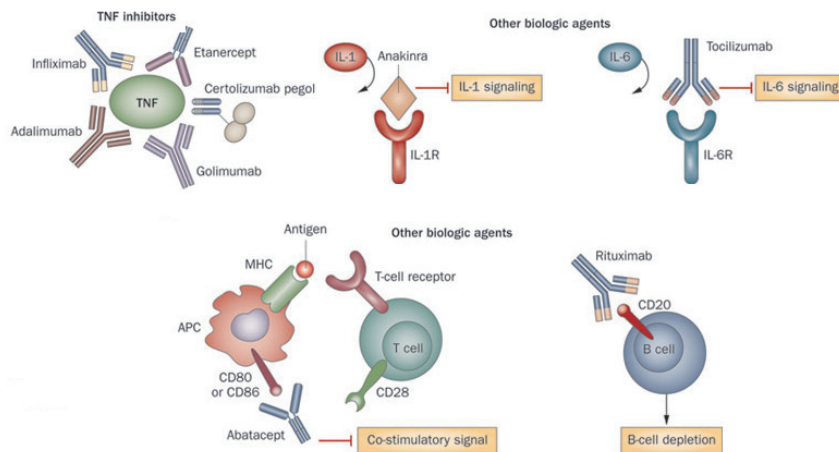
早期發現罹患 RA 即可及早延緩其病程之惡化以及造成不可逆的病變，在診斷方面，美國風濕病學院 (American College of Rheumatology) 於 1987 年訂定一套診斷標準 (表二)，也可以藉由用 CRP 及 ESR 的 level 與病人關節腫脹觸痛的數目來監測病程發炎程度做疾病活動度上的評估。

在罹患 RA 的病患體內，產生對抗自己的抗體，刺激關節腔內的滑膜，活化 T cell，啟動一連串的免疫反應，最後促進分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等細胞發炎介質，產生發炎反應，不僅如此，也會使 osteoclast(破骨細胞)大量活化，刺激 chondrocyte(軟骨細胞)，使軟骨細胞大量分解，造成關節的損傷，最終造成不可逆的傷害 (圖一)。



圖一、類風濕性關節炎的免疫反應及受其影響的組織 (Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, Iain B. McInnes & Georg Schett Nature Reviews Immunology 7, 429-442 (June 2007) doi:10.1038/nri2094)





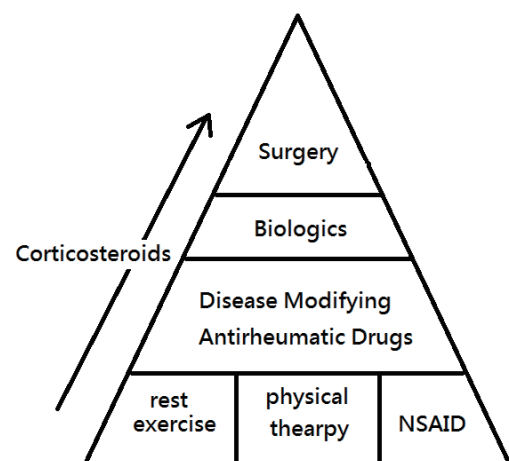
圖二、用於類風濕性關節炎的生物製劑及其作用機轉 (Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis, Robert S. Woodrick & Eric M. Ruderman, Nature Reviews Rheumatology 7, 639-652 (November 2011), doi:10.1038/nrrheum.2011.145)

表一、1987 年美國風濕病學院 (ACR) 診斷標準，第一至四條必須存在六星期以上。按此標準，如果一個病人符合下述七點中的四點以上，就可被認定患有類風濕性關節炎

1987 美國風濕病學院 (ACR) 診斷標準
1. 晨間僵硬至少一個小時且持續 6 週以上
2. 大於或等於 6 週以上的三個以上的關節發炎
3. 大於或等於 6 週以上的腕關節或是指關節發炎
4. 大於或等於 6 週以上的對稱性關節發炎
5. 有類風濕結節
6. 血中類風濕性因子升高
7. X 光攝影可見骨骼破壞

二、治療類風濕性關節炎及其相關炎症的藥物

治療 RA 採用「金字塔」療法 (圖三)，最初給予小劑量的類固醇與消炎止痛藥作發炎疼痛症狀控制，但給予症狀治療只能短期，之後必須盡快開始給予緩解性藥物，即為疾病修飾型抗類風濕性藥物 DMARDs(disease-modifying antirheumatic drugs)。DMARDs 包含生物 (biologic) 製劑與非生物 (nonbiologic) 製劑，是目前治療 RA 的第一線藥物。非生物 (nonbiologic) 製劑的藥物有 Hydroxychloroquine, Sulfasalazine, Methotrexate, 以及 Eflunomide。其中給予高劑量的 methotrexate(MTX) 為最常見的治療策略，其作用快、價錢便宜，但需特別注意副作用，如口腔炎、噁心、胃腸道不耐受，給予葉酸可減少口腔炎的發生。假如單單使用一種 DMARDs 無法控制病情時，可以採取兩到三種藥物合併療法的治療策略，但如果仍無法使疾病緩解，或處於低疾病活動度的狀態，則建議開始使用生物製劑。



圖三、金字塔療法

三、治療類風濕性關節炎的生物製劑

RA 的病患體內，抗發炎因子 (Anti-inflammatory) 與促發炎因子 (Proinflammatory) 處於失衡狀態，能夠抑制促發炎因子例如 TNF 和 IL-1 即可控制發炎病情的惡化。治療 RA 的生



物製劑分為兩大類：第一大類是腫瘤壞死因子抑制劑 (Anti-TNF biologics)，另一類是非腫瘤壞死因子抑制劑 (Non-TNF biologics)，病患需要長期使用生物製劑，但只需數周到數月注射一次，由醫療人員指導即可居家注射。

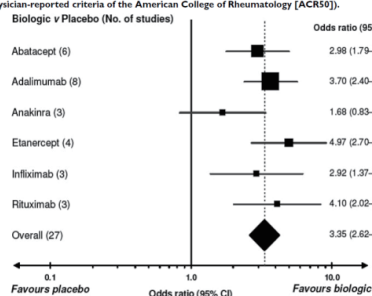
在生物製劑的作用機轉上，雖然轉換成生物製劑治療策略，但是有研究表示使用 Etanercept 期間，繼續併用 MTX 的合併療法比起兩者的單一療法，確實明顯緩解長達三年的 RA 患者關節病程，所以臨床上仍會將 MTX 或是其他 DMARDs 併用生物製劑治療 (2)。Jasvinder A Singh 將 abatacept、adalimumab、etanercept、anakinra 的研究數據與資料整合成 Cochrane 研究評論 (1)，間接比較生物製劑之間的效果 (圖五)，abatacept、adalimumab、etanercept、anakinra 之間的效果是差不多的，但 anakinra 相較於 Etanercept 會較無效， $ORs=0.34$ (95% CI: 0.14 to 0.81; P value=0.015)，同樣地，adalimumab 也比 anakinra 有效， $ORs=2.20$ (95% CI: 1.01 to 4.75) (圖四)，其中 Etanercept 的效果是略優於 Adalimumab，在安全性的比較 (圖六) 也顯示 Etanercept 比起 adalimumab 和 anakinra 在使用上是相對安全的，但就整體比較以及信賴區間來說，是沒有太大差異的。Adalimumab 和 Etanercept 需每週注射，相較之下 Golimumab 可每月注射一次，大大提升病患的方便性，但因皆是抑制免疫系統反應，增加人體感染的風險，須注意例如結核桿菌、B 型肝炎病毒的伺機性感染。藥物選擇部分也會參考健保價，Golimumab 比起前兩者的確昂貴許多，使得目前臨床使用 Adalimumab 和 Etanercept 仍占多數。

在非腫瘤壞死因子抑制劑部分，有研究針對使用抗腫瘤壞死因子類的藥物但療效不彰的病患，在第二年時換成使用 Abatacept，可明顯改善關節部位疾病活動，在副作用以及安全性方面，Abatacept 確實較少發生感染風險。在另一項設計實驗研究指出使用 Tocilizumab 比起 MTX 確實有明顯改善臨床症狀的效果，但 Adalimumab 和 Etanercept 比起 MTX 只能減緩病程的惡化，且單用 Tocilizumab 治療效果優於 Adalimumab。Anakinra(3) 已獲得美國 FDA 通過治療以 DMARDs 治療無效之中重度類風濕性關節炎患者，台灣目前尚無上市，比起 Adalimumab 和 Etanercept，其改善效果不及。且需進一步研究比較相對其它生物製劑之安全性及效果。

經健保局統計，使用健保給付的生物製劑治療類風濕性關節炎患者人數，在 98 年約 4,000 名，99 年約 4,800 名，100 年約 5,700 名，總花費則分別約 11.1 億元、13.5 億元及 16.5 億元，藥品費用於 100 年之成長率達約 22.2%，與癌症標靶藥物之成長率 21.6% 相當。表示使用生物製劑治療類風濕性關節炎的病患數量正在往上成長，而在 102 年健保給付修改生物製劑相關規定，使用 2 年後開始減量，並於開始減量 1 年後暫緩續，大大影響病患的權益，但是健保支出與病患權益之間如何取得平衡確實對於醫師的用藥選擇是個難題。

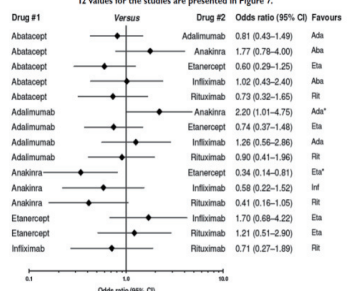


Figure 2. Comparison of each biologic to placebo for benefit (defined as a 50% improvement in patient- and physician-reported criteria of the American College of Rheumatology [ACR50]).



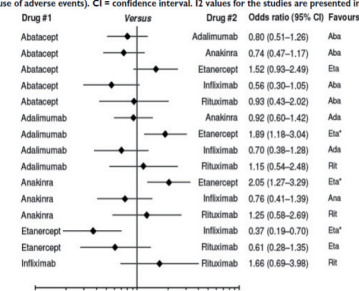
圖四、生物製劑與標準品做效果比較。CI=confidence interval 信賴區間 (Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.:CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2. page 12)

Figure 4. Indirect comparison of each biologic to each other for benefit (ACR50). CI = confidence interval. I2 values for the studies are presented in Figure 7.



圖五、生物製劑間接比較效果。(Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.:CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2. page 14)

Figure 6. Indirect comparison of biologics to each other for safety (determined by number of withdrawals because of adverse events). CI = confidence interval. I2 values for the studies are presented in Figure 9.



圖六、生物製劑間接比較安全性。(Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.:CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2. page 16)

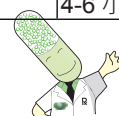
四、結語

類風濕性關節炎的發生率與盛行率近幾年逐漸爬升，也逐漸開始正視其重要性及嚴重性，病患經過評估確診後，最先開始使用 NSAIDs 和類固醇做症狀控制，第一線使用藥物 DMARDs，因其副作用較小，且在臨床方面確實得到不錯的效果，若再併用 2-3 種 DMARDs 效果仍不彰，再選擇使用生物製劑，雖然病程明顯延緩但其比起未使用者確實有較高伺機性感染機率

在治療類風濕性關節炎的生物製劑選擇比較上，確實沒有一份研究顯示哪一個生物製劑是絕對有效或是絕對安全的，醫師需透過評估病患病程、身體狀況，再考量藥物的療效、安全性、副作用、健保價，再決定病患適合使用哪一項藥物

表二、相關生物製劑品項之機轉以及副作用

	Anti-TNF biologics			Non-TNF biologics		
藥名	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Abatacept	Tocilizumab	Anakinra
商品名	Humira 復邁	Enbrel 恩博	Simponi 欣普尼	Orencia 恩瑞舒	Actemra 安挺樂	Kineret
	40mg/0.8ml 預充式針筒裝注射劑	25mg/0.8ml 預充式針筒裝注射劑	50mg/0.5 ml 預充式針筒裝注射劑	250mg/vial 凍晶注射劑 (附注射針筒)	200mg/10ml/vial 靜脈點滴注射劑	100mg/0.67 mL
作用機轉	利用噬菌體的 Anti-TNF 單株抗體，是全人的免疫球蛋白 IgG 單株抗體	利用基因工程將人類免疫球蛋白分子 IgG 和 Anti-TNF 受體融合	利用基因轉殖鼠 Anti-TNF 單株抗體，是全人免疫球蛋白 IgG 單株抗體	可溶性 CTLA4 與 IgG 的 Fc 端融合而成，抑制 T 細胞活化作用	專一結合 IL-6 receptor 的重組人類化單株抗體，藉由抑制 IL-6 與 IL-6 接受體結合來阻斷發炎反應	IL-1 的受體拮抗劑，結合在 IL-1 受體使其發炎反應被阻斷
用法用量	每隔一週，皮下注射。單一劑量 40 mg	每週皮下注射兩次 25 mg 或是每週一次 50mg	每月一次皮下注射 50 mg	體重 <60 公斤：500mg，60-100 公斤：750 mg，>100 公斤：1000mg	成人每四週一次，建議起始劑量為 4 mg/kg，調整為 8mg/kg	每日皮下注射 100 mg，Clcr<30ml/min 者應調整為兩天注射一次 100mg
副作用	發燒、倦怠痛、背、頭痛，增加上呼吸道感染的機率，打針處發生皮膚疹或細菌感染。 小心罹患肺結核或舊的肺結核疾病復發。			頭痛 18% 上呼吸道感染 鼻咽炎 12% 噁心	上呼吸道感染 6-8% 鼻咽炎 4-7% 頭痛 5-7% 高血壓 4-6% ALT 值升高 0.7-48%	注射部位反應，上呼吸道感染，頭痛，噁心腹瀉，鼻竇炎，關節痛，感冒樣症狀
t _{1/2}	14 天	3 天-4 天	14 天	13 天	11-13 天	4-6 小時



參考文獻

1. Singh JA, Christensen R. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
2. Anne Lethaby etc, Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis, Cochrane Musculoskeletal Group, 31 MAY 2013
3. Marty Mertens, Jasvinder A Singh, Anakinra for rheumatoid arthritis, Cochrane Musculoskeletal Group, 21 JAN 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD005121.pub3
4. Kumar P and Banik S. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2013;6:35-43.
5. Solomon GE. Bull NYU Hosp Jt Dis 2012;70(3):191-4.
6. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, Iain B. McInnes & Georg Schett, Nature Reviews Immunology 7, 429-442 (June 2007), doi:10.1038/nri2094
7. Treatment Comparison in Rheumatoid Arthritis: Head-to-Head Trials and Innovative Study Designs, Ennio Giulio Favalli, BioMed Research International, Apr 16, 2014. doi: 10.1155/2014/831603
8. 中華民國類風濕性關節炎之友協會
9. 台中免疫風濕及病關懷協會會刊第五期 - 類風溼關節炎之生物製劑治療 - 台中榮民總醫院 過敏免疫風濕科 黃文男醫師

莫在心田畫地自限

要「忍而無忍」，切莫「忍無可忍」。

~ 摘自慈濟月刊495期



醫藥專欄

生物反應調節劑用於牛皮癬 (psoriasis) 與牛皮癬關節炎 (Psoriatic Arthritis) 的治療

陳信宏 藥師 撰稿

一、引言

牛皮癬 (psoriasis) 又稱銀屑病或乾癬是一種時好時壞且無法被完全治癒的慢性免疫相關疾病；現在知道它和多重併發症相關，包含心臟疾病、糖尿病和代謝症候群。牛皮癬的病徵和症狀可能於夏天完全消退，但於冬季可能會再一次突然疾病爆發 (惡化)。

在北美和歐洲，牛皮癬可能是最常見的免疫調節相關的發炎疾病，它影響了一千七百萬^{1,2}。世界各地的流行率介於 0.1% 到 3% 之間，其差異的原因可歸於人種、地理和生活環境與氣候³。在非洲跟亞洲的發生率則較低，介於 0.4% 到 0.7%^{3,4}。

二、病理生理學與合併症

在牛皮癬的治療，活性型 T-cell 的中心角色已經證實可以由藥物去阻斷 T-cell 的活性、轉移，或細胞激素 (cytokine) 分泌⁵。侵犯皮膚發炎反應的 T-cell 調解免疫活性需要兩種 T-cell 標誌，其經由細胞和細胞之間藉由表面蛋白和藉由 antigen-presenting cells (APC) 像是樹狀細胞 (dendritic cell) 或巨噬細胞 (macrophages) 之間的交互作用。第一個標誌是 T-cell 受體與被 APC 呈現的抗原。這些重要的細胞表面蛋白為第一標誌。“第二標誌”，也稱為共同刺激 (costimulation)，是透過各種表面交互作用來調節。這兩個標誌是在牛皮癬的 T-cell 初期活化要素⁶。一旦 T-cell 被活化，他們會從淋巴結和血液循環到皮膚。在 T-cell 上的特定細胞表面蛋白與血管內皮包含選擇蛋白 (selectins)、整合素 (integrins)，和其它黏著分子調節這個移動。最好被理解是細胞的交互作用是在 T-cell 上的 LFA-1 與在內皮細胞上的細胞間的黏著分子之間的關聯。一旦在皮膚，被活化的 T-cell 分泌各種細胞激素去誘導牛皮癬的病理學上的變化⁷。細胞激素是被免疫細胞分泌的蛋白質，其結合到細胞表面非常特殊的受體，影響角質細胞 (keratinocytes) 和其他細胞去產生牛皮癬特徵的病理學的變化。在牛皮癬的細胞激素的概況所知道的是一個 T-helper cell type 1 (Th1) 反應；T-cell 的子集產生原始的 interferon- γ (IFN- γ) 與 interleukin (IL)-2⁸。其他局部細胞，包含角質細胞與局部嗜中性球，被誘導去產生其他細胞激素，包含 tumor necrosis factor- α (TNF- α)¹⁰ 與 interleukin (IL)-8，這些是牛皮癬重要的病理生理學。這些所有細胞激素在牛皮癬與生物治療可能的標靶的發展是重要的。

相關的合併症包含代謝症候群、其他免疫調節障礙，像是 Crohn's disease、多發性硬化症、和一些心理疾病 (焦慮、憂慮和酗酒)⁹。還有惡性腫瘤，像是和牛皮癬相關的侵犯



皮膚的 T-cell 淋巴瘤與和治療牛皮癬相關的黑色素瘤和非黑色素瘤皮膚癌。牛皮癬關節炎 (Psoriatic Arthritis) 通常是在牛皮癬患病之後形成的³，典型是十年之後⁹。然而，10% 到 15% 的病人是牛皮癬關節炎先形成的³。在牛皮癬病患的牛皮癬關節炎流行率為 30%，但是嚴重程度不相同⁹。TNF- α 和 HLA-Cw6 和牛皮癬關節炎與牛皮癬是相關的¹⁰。儘管牛皮癬的免疫調節治療 (像是 methotrexate 或 TNF- inhibitors) 通常用於牛皮癬關節炎 NSAIDs 對於可能惡化牛皮癬的牛皮癬關節炎的關節症狀有效。

三、全身性生物反應調節劑 (BRMs)

一些生物反應調節劑已經被證實應用在治療牛皮癬 (psoriasis) 的效用了；然而，這些藥物之間是有所差別的，包含作用機轉，療程持續時間和不良反應。一般，由於他們的免疫調節作用，大部分的藥物會有增加被感染的風險。在治療期間使用活性或減毒疫苗一般是禁忌。現在，當其他全身性藥物治療中度到嚴重程度的牛皮癬不適當、或是有相對的禁忌時，隨著常規的全身性藥物用於中度到嚴重程度的牛皮癬，BRMs 有時候會被建議為第一線用藥；然而在執行時，由於藥物成本考量可能成為被限制的因素。如果存在合併症，BRMs 可能是適合的。像是 etanercept 對於患有斑塊牛皮癬 (plaque psoriasis) 和活性型牛皮癬關節炎 (PsA) 是一個適合治療選擇。現在可應用在牛皮癬治療的 BRMs 包含 adalimumab、alefacept、etanercept、infliximab 和 ustekinumab¹¹。

在本文中，TNF 生成的調節困難和不同的免疫情況相關包含風濕性關節炎、腸躁症、僵直性脊椎炎、牛皮癬關節炎和牛皮癬¹²。提升 TNF 的量被認為影響患有牛皮癬病患的皮膚和血清，且這些上升的量和牛皮癬的嚴重度的相關性是有意義的。這些生物製劑 etanercept、adalimumab、infliximab 是 TNF 抑制劑。他們提供比一般所認為的其他 BRMs 達到較快速的疾病控制的預期¹³。在成功控制牛皮癬之後，TNF 的量會下降到正常範圍¹⁴。

對於 TNF- 抑制劑有安全性的憂慮，主要是透過用於風濕性關節炎和發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 觀察到的。第一個擔憂的是會增加感染的風險，最常見的是上呼吸道感染和其他較不常見的感染，包含敗血 (sepsis)、新感染或再度復發的結核病 (tuberculosis)，和伺機性感染，像是組織胞漿菌病 (histoplasmosis)、隱球菌病 (cryptococcosis)、麴菌症 (aspergillosis)、念珠菌症 (candidiasis) 和肺炎囊蟲 (pneumocystis)^{13,14}。已經有嚴重肺疾病和散佈組織胞漿菌病、球孢子菌病 (coccidioidomycosis) 和芽生菌病 (blastomycosis) 感染的報告^{15,16}。在病患使用 TNF 抑制劑時，當感染沒有被鑑別出來和立即治療，有時候有致命的後果¹⁵。

第二個擔憂的是自我免疫疾病的進展或惡化，像是周邊和中樞脫髓鞘病症，其所包含多重硬化症和藥物引起的狼瘡樣併發症狀^{13,14,16}。第三個擔憂的是可能增加惡性腫瘤的風險，像是淋巴瘤、黑色素瘤、非黑色素瘤、皮膚癌¹⁴。第四個擔憂的是對於其他皮膚的不良反應的可能性，包含血管炎 (vasculitis)、肉芽腫反應 (granulomatous reactions)、皮膚感染、牛皮癬爆發 (psoriasiform eruptions) 和注射部位反應¹²。



對於病人接受過非皮膚病學的治療，像是風濕性關節炎，而有膿包性的牛皮癬的爆發被報告過¹³。也有充血性心衰竭 (CHF) 的擔憂，雖然因為有惡化和改善的相互矛盾的研究論證而現在變得有爭論¹⁴。

美國皮膚醫學院現在建議 TNF 抑制劑避免用於嚴重 CHF 的病患 (New York Heart Association class III or IV)。且有輕微 CHF 病患，之前已經存在的症狀又開始新的症狀或惡化，TNF 抑制劑就應該停止使用¹⁴。

儘管上述 etanercept、adalimumab 和 infliximab 是安全性上的考量，他們安全性的佐證並不一致。例如，對於感染 tuberculosis (TB) 的風險最低的是 etanercept，最高是 infliximab¹³。它們懷孕分級都是 B 級，孕婦使用是安全的¹⁴。

四、本院用於治療牛皮癬與牛皮癬關節炎的生物反應調節劑介紹

Etanercept

Etanercept 是特別結合 TNF- α 與 TNF- β 的 p75 腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受體的兩種水溶性形式。在複雜的正常發炎與免疫反應而產生的細胞激素 (cytokine)，而 etanercept 結合到 TNF，使它生物化地失去活性。Etanercept 也是調節被 TNF 誘導或調節的生物反應，包含負責白血球轉移的黏著分子，血液中細胞激素濃度與血液中基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinase 的濃度¹⁷。

在風濕性與牛皮癬關節炎，TNF 抑制劑包含 etanercept 是常常與 methotrexate 合併使用。在牛皮癬，所有臨床研究是以 etanercept 為單一療法完成的。在停藥後，不會發生典型地病情反彈¹⁸。etanercept 和其他 TNF 抑制劑有重要的問題被考慮，就是長時間之後潛在的效果喪失，這可能和抗體形成有關。

Adalimumab

Adalimumab 是第一個完全人類抗 TNF 單細胞繁殖抗體。Adalimumab 特別結合到腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 與阻斷在 p55 與 p75 細胞表面 TNF 受體的交互作用。Adalimumab 和淋巴細胞毒素 (lymphotoxin : TNF-beta) 不會結合或將其去活化。Adalimumab 也是調節被 TNF 誘導或調節的生物反應，包含包含負責白血球轉移的黏著分子。Adalimumab 減少 C-reactive protein、紅血球沉降速率與基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3)¹⁷。

Golimumab

腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 是一種天然產生的細胞激素 (cytokine)，其是複雜的發炎和免疫反應。Golimumab 是一種人類單細胞繁殖的抗體，其結合到人類 TNF alfa 的可溶性和穿透膜生物活性形式，產生 TNF- α 活性的抑制，TNF alfa 和幾個慢性發炎疾病相關，像是風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、僵直性脊椎炎。golimumab 在潰瘍性結腸



炎治療的確切活性機轉未知¹⁷。

在之前被報告的經過 24 週的 GOREVEAL study¹⁹。人類單細胞繁殖 TNF 抑制劑 golimumab 的效果和安全性，用於牛皮癬關節炎是每四週給予一次，皮下注射投藥。將近一半的病患經過整個以 MTX 為基礎的治療群組。在之前報告，ACR20、ACR50、ACR70、DAS28-CRP 和 PASI75 反應的完成在 golimumab 治療的病患比對照組是有意義的，且證明在 24 週之後，golimumab 治療的病患較有意義地改善身體功能與生活品質。

五、健保給付相關規範

Etanercept、Adalimumab 與 Golimumab 皆需經事前審查核准後使用。Etanercept、Adalimumab 在用於治療牛皮癬初次申請時，以 6 個月為 1 個療程，持續使用時每 6 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。紅皮症乾癬病患以 6 個月為限，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常 (Creatinine 基礎值上升 $\geq 30\%$)，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制。Etanercept、Adalimumab 與 Golimumab 用於治療牛皮癬關節炎的需符合：下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。腰椎前屈活動受限。胸廓擴張受限。X 光 (plain X ray) 檢查需有薦腸關節炎：單側性二級以上、附有報告影印及 X 光影像光碟。病患必須曾使用過至少 2 種非類固醇類消炎止痛劑 (NSAIDs) 進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥。活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查 BASDAI ≥ 6 、ESR > 28 mm/1 hr 及 CRP > 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上充分治療)。初次使用者治療 12 週評估 BASDAI：與使用前比較，出現 50% 以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用²⁰。

六、結論

生物技術進步，市面上生物反應調節劑品項亦日新月異，對於牛皮癬治療多了選擇，對於病患來說是福音。以藥物經濟學來看，本院這三種生物反應調節劑是差距不大的。以使用頻率來看，golimumab 每個月只需要打一次。對病人來說是方便的，但是 golimumab 目前所核准的適應症並不包含牛皮癬，然而用於牛皮癬的治療上並沒有找到相關文獻，但是期待未來希望能夠核准其適應症。而生物反應調節劑副作用如表一所示，使用生物反應調節劑會讓免疫系統有很大的變化，治療時應該評估病患的免疫功能情況與生活品質改善的程度，其之間應該取得一個利與弊的平衡。而藥師應該主動提供監測機制，能偵測副作用產生的前兆而得以提前處置，同時也應該提醒病人注意相關副作用，並協助後續處理。



表一：本院藥品比較表

藥名	Etanercept 健保碼 :K000851240	Adalimumab 健保碼：K000776283	Golimumab 健保碼：K000911206
商品名	Enbrel	Humira	Simponi
作用機轉	Anti-TNF- α , β	Anti-TNF- α	Anti-TNF- α
健保價	3979	16005	32502
給藥方式	皮下注射 (SC)	皮下注射 (SC)	皮下注射 (SC)
使用劑量	50mg 一週 2 次給予 12 週，之後給予 2.5mg 每一週 2 次。	第一週 80 mg，之後每隔週 40 mg	50mg/ 月
FDA 核准適應症 ¹⁷	● 僵直性脊椎炎 ● 類風溼性關節炎 ● 牛皮癬關節炎 ● 中度到嚴重程度的斑塊性牛皮癬	● 僵直性脊椎炎 ● 類風溼性關節炎 ● 牛皮癬關節炎 ● 中度到嚴重程度的克隆氏症 (Crohn's disease) ● 中度到嚴重程度的潰瘍性結腸炎 ● 牛皮癬關節炎 ● 中度到嚴重程度的斑塊性牛皮癬	● 僵直性脊椎炎 ● 類風溼性關節炎 ● 中度到嚴重程度的潰瘍性結腸炎 ● 牛皮癬關節炎
非 FDA 核准適應症 ¹⁷	● 嚴重難以控制的化膿性汗腺炎 (Hidradenitis suppurativa, Severe, refractory) ● 移植植物對抗宿主疾病 (Graft versus host disease)	● 嚴重難以控制的化膿性汗腺炎 (Hidradenitis suppurativa, Severe, refractory)	● 無
懷孕分級	B	B	B
常見副作用 ¹⁷	● 皮膚：注射部位反應 (斑塊性牛皮癬：15%；類風溼性關節炎：37% to 43%) ● 呼吸道：鼻炎 (12%-14%)，下呼吸道感染 (17%-65%)	● 皮膚：注射部位疼痛 (小孩 6%-19%)、注射部位反應 (成人 8%-20%; 小孩 5%-16%)、皮疹 (12%) ● 免疫性：Adalimumab 抗體形成 (成人 3%-12%; 小孩 3%-16%)、抗核心抗體呈陽性 ● 神經性：頭痛 (12%) ● 呼吸道：鼻竇炎 (11%)、下呼吸道感染 (17%)	● 心血管：高血壓 (3%) ● 皮膚：注射部位反應 (3.4%-6%·SC)、皮疹 (3%·IV) ● 肝：ALT/SGPT 上升 (up to 4%)、AST/SGOT 上升 (3%) ● 免疫性：病毒性疾病 (4%-5%) ● 神經性：頭暈 (up to 2%)、皮膚感覺異常 (up to 2%) ● 呼吸道：支氣管炎 (2% to 3%)、鼻竇炎 (up to 2%)、上呼吸道感染 (13% to 16%)
嚴重副作用 ¹⁷	● 心血管：充血性心衰竭 (0.1% or less) ● 皮膚：多樣性紅斑，惡性黑色素瘤，壞死性筋膜炎、原發性侵犯皮膚血管炎、皮膚癌、皮膚鱗狀細胞癌、藥物引起的 Stevens-Johnson syndrome、Toxic epidermal necrolysis ● 血液性：貧血、白血球減少、嗜中性球減少、血小板減少 ● 免疫性：自我免疫肝炎 (less than 1%)、惡性腫瘤、過敏症反應 (less than 2%)，惡性淋巴瘤、T-cell 淋巴瘤 ● 神經性：Guillain-Barré syndrome、多發性硬化症、癲癇 ● 眼睛：視覺神經炎 ● 呼吸道：退伍軍人症 ● 其它：、感染疾病	● 心血管：充血性心衰竭 (less than 5%) ● 皮膚：多樣性紅斑、Stevens-Johnson syndrome ● 血液性：顆粒性白血球缺乏症 (less than 5%)、再生不良性貧血、紅血球增多症 (less than 5%)、白血球減少、全血球減少症、血小板減少症 ● 肝：肝衰竭 ● 免疫性：過敏性反應、惡性腫瘤、過敏性反應 (小孩 5%)、T-cell 淋巴瘤 ● 神經性：中樞神經系統髓鞘脫失 ● 呼吸道：退伍軍人症、結核病 ● 其它：感染疾病 (小孩 47%-67%; 嚴重感染 4% -9%), 退伍軍人症，Listeriosis	● 心血管：充血性心衰竭 ● 皮膚：惡性黑色素瘤，Merkel cell carcinoma、皮膚癌、非黑色素瘤 ● 肝：B 型肝炎、復發 ● 免疫性：過敏性反應、過敏性反應、紅斑性狼瘡、多樣性紅斑症候群、惡性淋巴瘤，黴菌病、伺機性感染、結核病 ● 神經性：中樞神經系統髓鞘脫失、Guillain-Barré syndrome、周邊髓鞘脫失神經炎 ● 眼睛：視覺神經炎 ● 呼吸道：退伍軍人症、肺炎 (less than 1% (IV)) ● 其它：原因不明惡性腫瘤、感染疾病 (12%- 28%; 嚴重 0.9%-1.4%)、退伍軍人症



參考資料：

1. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004;17:341–349.
2. Gulliver WP, Pirzada SM. Psoriasis; More than skin deep. In: Saeland S, ed. *Recent Advances in Skin Immunology*. Kevala, India: Research Signpost; 2008:167–179.
3. Christopher E. Psoriasis-Epidemiology and Clinical spectrum. *Clinical and Experimental Dermatol*
4. Lowes, MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and Therapy of Psoriasis. *Nature* 2007;445(7130):866–873. [PMID: 17314973]
5. Saini R, Tutrone WD, Weinberg JM. Advances in therapy for psoriasis: An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept, adalimumab, tazarotene, and pimecrolimus. *Curr Pharm Des* 2005;11(2):273–280.
6. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S44–S50.
7. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445(7130):866–873.
8. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—Recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1 Suppl1):S94–S100.
9. Guenther L, Gulliver W. Psoriasis comorbidities. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2009;13(suppl. 2):S77–S87.
10. Rahman P, O' Reilly DD. Psoriatic arthritis genetic susceptibility and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2008;9:195–205.[PMID: 18370848]
11. Ferrandiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: facts and controversies. *Clinics in Dermatol* 2010;28:81–87.[PMID: 20082956]
12. Moustou A-E, Matekovits A, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486–504.[PMID: 19628303]
13. Papp KA, Gulliver W, Lynde CW, Poulin Y (Steering Committee). 2009 Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis—Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. 1st ed. Endorsed by the Canadian Dermatology Association; 2009,
14. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826–850.[PMID: 18423260]
15. Health Canada. Association of Enbrel (etanercept) with Histoplasmosis and Other Invasive Fungal Infections—For Health Professionals;2009, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisoriesavis/prof/_2009/enbrel_hpc-cps-eng.php.
16. Bissonnette R. Etanercept for the treatment of psoriasis. *Skin Ther Lett* 2006;11:1–4, <http://www.skintherapyletter.com/2006/11.1/1.html>. [PMID: 16485060]
17. Micromedex
18. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care, *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826–50
19. Golimumab in Psoriatic Arthritis One-Year Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Results From a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial
20. 全民健康保險藥品給付規定 -103 年版



全民健保藥品給付相關規定異動(104年02~03月)

修正後給付規定

第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

Cilostazol (Pletaal)

1. 使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人 (周邊動脈疾病 Fontaine stage II)，用於增加最大及無痛行走距離。
2. 經生活模式改變及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療。

每天喚醒一分愛

心輪時時轉，斷惡念、去無明；
法輪日日轉，踏實付出，分秒不空過。

~摘自慈濟月刊495期