



生物製劑

「治療風濕百寶箱」 風濕病患者研討會2012

李家榮醫生
風濕科專科醫生



香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.

李家榮醫生



香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.

「治療風濕百寶箱」生物製劑



序言： 我們對風濕病的認識和理解

什麼是風濕病?

- 手痛?!
- 腳痛?!
- 翻風落雨周身痛?!
- 洗水多, 粗重工作?!
- 腰酸背痛?!
- 頸梗肩痛?!

風濕病常被誤解是單純由於年老、退化或勞損引致

- 引致誤解的可能原因
 - 骨關節炎〔退化性關節炎〕、痛風症或骨質疏鬆症都隨年齡增加



近年來對風濕病的認識

- 事實上

- 隨着科技及醫學的進步，並對人體有更深入認識
- 對不同關節毛病有更清楚的分類和了解
- 不同的病因或相關因素

	病因或相關因素
痛風症	尿酸過高 (飲食、遺傳、其他疾病)
骨質疏鬆症	遺傳、運動、飲食(鈣質)、維他命D
類風濕關節炎	遺傳(HLA-DR)、吸煙
強直性脊椎炎	遺傳(HLA-B27)
紅斑狼瘡	遺傳、紫外光、荷爾蒙

細胞因子失衡 會導致類風濕性關節炎

抗發炎細胞因子

利發炎細胞因子

IL-4, IL-10,
sTNFR, sIL-
1R, TGF- β

TNF- α , IL-1, IL-
6, IL-8, IFN- γ





香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.

「治療風濕百寶箱」生物製劑

◦ 生物製劑的發展

生物製劑的發展

- 近十多年治療的突破
- 建基於，對免疫系統的運作和類風濕性關節炎的致病機制，有更深入的了解
- 對患者體內失衡的免疫系統作針對性治療，減少對其他器官不必要的干擾



生物製劑的發展

- 要掌握健康及疾病不同的生理狀態
- 疾病當中的病理機制和其中所牽涉到的細胞、細胞表面受體(**surface receptor**)和細胞素(**cytokines**，一種細胞互相傳遞信息的信號蛋白)
- 在眾多發病及另到病況持續的步驟中，找出其中主要的靶點，如細胞素等，作出調控












香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.

「治療風濕百寶箱」生物製劑

生物製劑 在風濕病中的臨床使用

	Enbrel® etanercept	Remicade® infliximab	HUMIRA® adalimumab	Mabthera® rituximab	Orencia® abatacept	Simponi® golimumab	Actemra® tocilizumab
							
分子類型	人類組合 蛋白	人鼠混合 單株抗體	完全人類 單株抗體	人鼠混合 單株抗體	人類組合 蛋白	完全人類 單株抗體	人類單株 抗體
抑制物	甲型腫瘤 壞死因子	甲型腫瘤 壞死因子	甲型腫瘤 壞死因子	B-細胞	T-細胞	甲型腫瘤 壞死因子	IL-6R
香港上市 年份	2002年	2003年12 月	2004年6月	2006/07年	2009年10 月	2010年	2010年
估計去年 全球使用	61 萬人	43 萬人	64 萬人	不詳	不詳	不詳	不詳
注射方式	皮下注射 (1-2分鐘)	靜脈注射 (4小時)	皮下注射 (1-2分鐘)	靜脈注射 (3-4小時)	靜脈注射 (0.5小時)	皮下注射 (1-2分鐘)	靜脈注射 (1小時)
注射次數	每星期 一針	0.2.6星期, 其後每8星 期一次	每2星期 一針	每月一次	每月一次	每月一針	每4星期 一針



藥物治療:生物製劑

	生物製劑
類風濕關節炎	抗TNF α 治療 B細胞治療 第六介白素 (interleukin-6) CTLA-4
強直性脊椎炎	抗TNF α 治療
銀屑病關節炎	抗TNF α 治療
紅斑狼瘡	B細胞治療
骨質疏鬆症	RANKL抑制劑
痛風症	抗第一介白素 (interleukin-1)治療
血管炎	B細胞治療



◦ 類風濕關節炎

不同種類的抗甲型腫瘤壞死因子 Anti-TNF α for Rheumatoid arthritis

	Route & dosage	Study
Etanercept	50mg weekly	TEMPO ERA
Adalimumab	40mg every 2 weekly	ARAMADA PREMIER
Golimumab	50mg every 4 weekly	GO-FORWARD GO-BEFORE GO-AFTER
Infliximab	3mg/kg/infusion	ATTRACT ASPIRE
Certolizumab	400mg every 4 weekly	RAPID-1 RAPID-2 FAST4WARD

抗TNF在類風濕關節炎臨床驗証

- 臨床指標
 - ACR20, DAS, global
- 發炎指標
 - ESR, CRP
- 放射線檢查
 - 減少/阻止侵蝕
 - 消滅發炎變化
- 功能性表現
- 生活質素
- 工作、受僱情況



R Maini, et al Lancet 1999;354:1932-39

非抗甲型腫瘤壞死因子生物制劑

Non-antiTNF α Bio-DMARD

	Dosage	Study
Rituximab	1000mg x2 infusion	DANCER (dose ranging) REFLEX (ant-TNF failure)
Tocilizumab	8mg/kg/mth	SATORI (monotherapy in MTX failure) STREAM (monotherapy in DMARD failure) AMBITION (monotherapy vs MTX) CHARISMA (MTX failure) OPTION (MTX failure) TOWARD (combined traditional DMARD) RADIATE (anti-TNF failure)
Abatacept	10mg/kg/mth (with 2 nd wk infusion)	ATTAIN (anti-TNF failure) AIM (MTX failure) AGREE (MTX naïve or limited exposure, early RA) ARRIVE (Anti-TNF failure) ATTEST (vs infliximab)

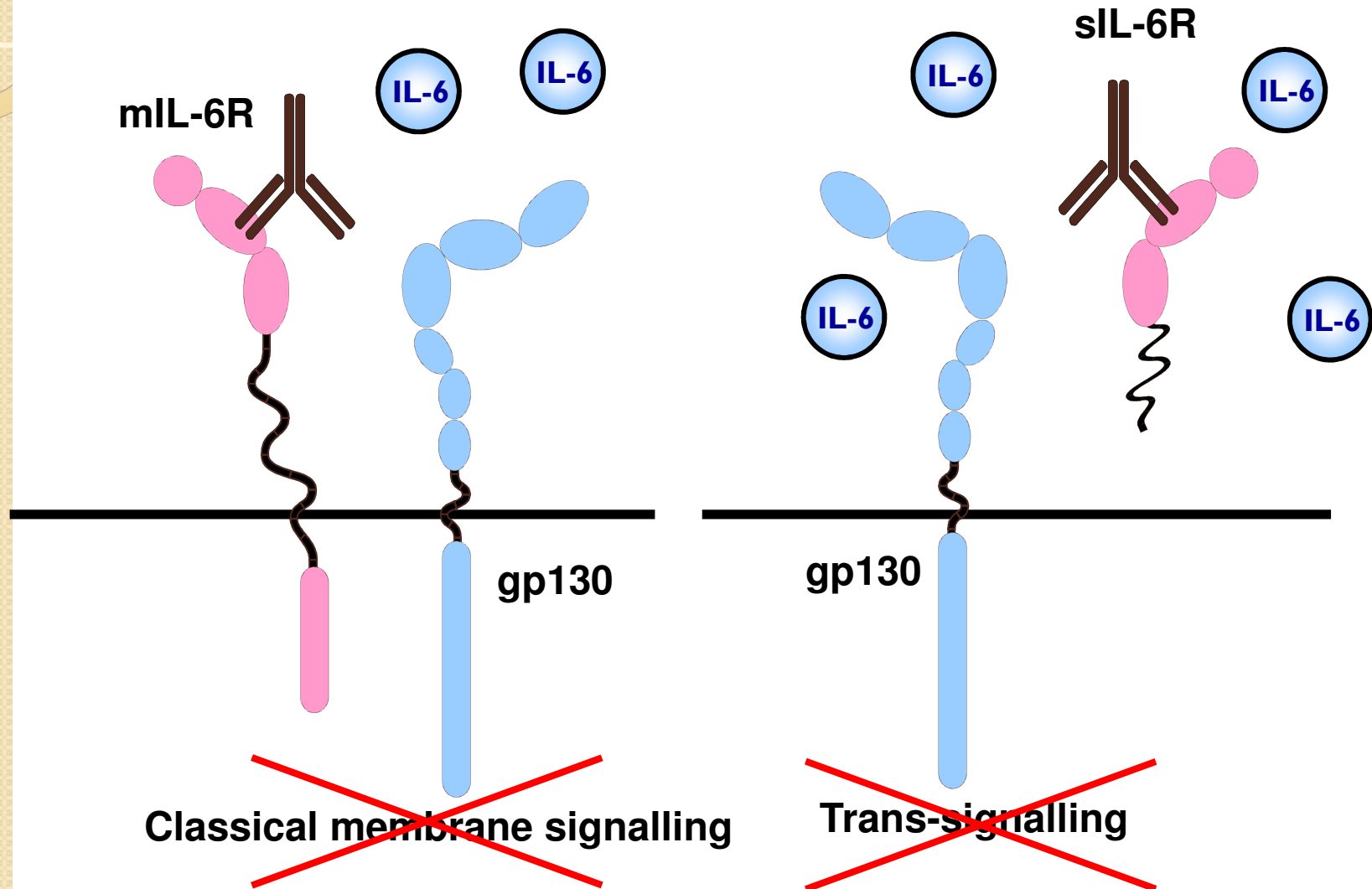
治療類風濕關節炎 使用CTLA4-Ig阻斷T細胞被活化

- ◆ T細胞在RA的角色
- ◆ CTLA4Ig –共同激活阻斷劑(costimulation blocker)
- ◆ CTLA4Ig與APC細胞的CD80 (B7-1) & CD86 (B7-2)聯合
- ◆ 阻隔開CD28與APC的CD80/86結合，因此阻止T細胞被活化

C Barr. J Infusion Nursing. 2007;30:96-104
Kremer JM et al. NEJM 2003;349:1907-15



Tocilizumab與第六介白素受體 (mIL-6R/sIL-6R)結合阻斷訊號傳遞



Mihara M, et al. *Int Immunopharmacol* 2005; 5:1731–1740.



英國風濕病學學會

- **2010:類風濕關節炎首用生物製劑之準則**
 - (1)對兩種傳統病情改善藥物無效(六個月)患者應依據指引使用生物製劑，**DAS-28 >3.2**並有**3個或以上**腫脹及疼痛關節
 - (2)並根據六個月可否達到足夠療效 (**moderate to good EULAR response**)而決定是否持續使用
 - (3)需定期不少於每六個月的病情評估



美國風濕病學學會2012 類風濕關節炎中抗風濕藥及生物製劑之使用

Target low disease activity or

預後較差者包括 (Prognostic Factors):

- 功能受制 (functional limitations)
- 關節外受累徵狀:
- 驗血中有類風濕因子(RF)或anti-CCP
- X光顯示有骨侵蝕

RA
Treatment
治療

病情活躍度

- 低度
- 中度
- 高度

患病年期

- <6 個月
- >6個月



JA Singh, et al. Arthritis Care Research 2012(64);625-639

李家榮醫生

美國風濕病學學會2012 類風濕關節炎中抗風濕藥及生物製劑之使用

Target low disease activity or

- **RA 首六個月內患者**
 - 病情高活躍度:
 - 有較差預後因素者:Anti-TNF±MTX或合併抗風濕藥
 - 無較差預後因素者:單用抗風濕藥 or MTX+HCQ
 - 病情中活躍度:
 - 有較差預後因素者:合併抗風濕藥
 - 無較差預後因素者:單用抗風濕藥
 - 病情低活躍度:
 - 單用抗風濕藥



美國風濕病學學會2012 類風濕關節炎中抗風濕藥及生物製劑之使用

Target low disease activity or

- **RA 六個月後患者**

- 病情高或中活躍度、及病情低活躍度有較差預後因素者:
 - **MTX**或合併抗風濕藥，之後
 1. 轉抗風濕藥或合併抗風濕藥
 2. 加或轉**Anti-TNF**
 3. 加或轉**Abatacept or Rituximab**
- 病情低活躍度無較差預後因素者:
 - 單用抗風濕藥





◦ 強直性脊椎炎

強直性脊椎炎

發炎

部份骨骼受
到侵蝕

新生骨骼會
生長

最後兩個骨
骼便有機會
融合



免疫系統及發炎

- 白血球
- 淋巴細胞
- 細胞素
- 腫瘤壞死因子



強直性脊椎炎

- 抗TNF α 治療
 - Adalimumab
 - Etanercept
 - Golimumab
 - Infliximab





	Etanercept	Infliximab
Source	Gorman JD et al. NEJM 2002;346:1349-56	Brand J et al. Lancet 2002;359:1187-93
Drug used	Recombinant human TNF receptor (p75): Fc fusion protein 25mg twice weekly	Neutralising chimeric monoclonal antibody against TNF α 5mg/kg iv infusion At 0,2,6 weeks
Study duration	4 month (DBPC/RCT)	12 weeks (DBPC/RCT)
No. of subjects	20 vs 20	35 vs 35
DMARD	Stable dose of (at least 4 wks before randomization)	Withdrawn 4 wk before
Outcome measures	<ol style="list-style-type: none"> 1. $\geq 20\%$ improvement in at least 3 out of 5 measures of disease activity 2. Physician global, measure of spinal mobility, score of enthesitis, peripheral joint tenderness, CRP, ESR 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 50% improvement in BASDAI 2. Improvement in VAS for: BADRI, BASMI, SF-36, CRP, ESR
Result	80% (actively treated) vs 30% (placebo)	53% (actively treated) vs 9% (placebo)

使用anti-TNF治療強直性脊椎炎 ASAS建議案(2009更新)

使用anti-TNF /抗腫瘤壞死因子

- 病情持續活躍 (BASDAI $\geq 4/10$;多於四星期)
- 使用兩種NSAID(四星期或以上)無效者
 - 中軸關節患者，無必需試用DMARD
 - 外周關節患者可考慮試用，
 - 關節類固醇注射
 - 硫氮磺氨吡啶 salazopyrin四個月

van der Heijde D, et al. Update of the ASAS Recommendations On the Use of TNF-Blockers in Ankylosing Spondylitis [abstract]. Arthritis Rheum 2009;60 Suppl 10 :1790 DOI: 10.1002/art.26864





◦ 銀屑病關節炎

銀屑病關節炎

- 抗TNF α 治療
 - Adalimumab
 - Etanercept
 - Golimumab
 - Infliximab



銀屑病關節炎

EULAR 2012 recommendations
for management of psoriatic
arthritis with pharmacology
therapies

	使用抗TNF
活躍關節炎	使用至少一種傳統DMARD而無效者
活躍接着點炎或dactylitis	使用NSAID及局部類固醇注射而無效者
活躍中軸關節炎	使用NSAID而無效者

L Gossec, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:4-12

李家榮醫生

31



◦ 幼年突發性關節炎

幼年突發性關節炎中使用生物製劑

JIA treatment group	ACR recommendations
4個或以下關節炎	若使用MTX後無效者→抗TNF
5個或以上關節炎	若使用MTX六個月後無效者→抗TNF 若使用抗TNF後無效者→Abatacept
活躍骶髂(sacroiliac)關節炎	提早考慮使用抗TNF
活躍系統性徵狀(如發燒)	使用Anakinra (第一介白素受體阻斷劑)作類固醇的替代藥物(steroid sparing agent)

Arthritis Care Rheumatism 2011;63:465-482





◦ 系統性紅斑狼瘡(SLE)

系統性紅斑狼瘡的誘因

- 患者因補體 **complement** 缺乏或過低，減少清除免疫複體之能力

免疫系統

- 狼瘡遺傳下一代約1%-3%。比一般病發率0.1%高

遺傳因素

- 紫外線及過濾性病毒均可誘發疾病

環境因素

- 女性發病率比男性高九倍，相信與女性荷爾蒙有關

荷爾蒙



發病機制

錯誤辨認自體細胞為外來物質，產生過多自體抗體侵犯不同器官，對身體造成嚴重傷害。

大量抗原(自體或環境)持續誘發不正常的自體免疫反應。

免疫系統內的T細胞失去了抑制生產自體抗體的能力。

產生過量的B淋巴細胞刺激因子(BLyS/BAFF)，導致持續製造自體抗體。



系統性紅斑狼瘡(SLE)

- Rituximab
- Belimumab





● 骨質疏鬆症



● 系統性血管炎

Rituximab in ANCA血管炎

- Jones RB et al. Arthritis Rheum 2009;60:2156
 - A retrospective, open label study conducted in UK
 - RTX regimens NOT standardised
 - Use of RTX suggestive to be an effective agent for induction
 - B cell depletion was associated with a higher rate of complete remission (75%)
- Rituximab vs CTX for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: A randomised controlled trial
- (RAVE study)
 - JH Stone, PA Merkel, P Seo et al. (ACR 09 abstract presentation)



高安氏血管炎(Takayasu's)中使用不同的抗TNF治療



A Mekinian et al. Rheumatology 2012;51:882-882

用B細胞療法(Rituximab)治療高安氏血管炎(Takayasu's)



BF Hoyer, et al. Rheumatology Ann Rheuma Dis 2012; 71:75-79

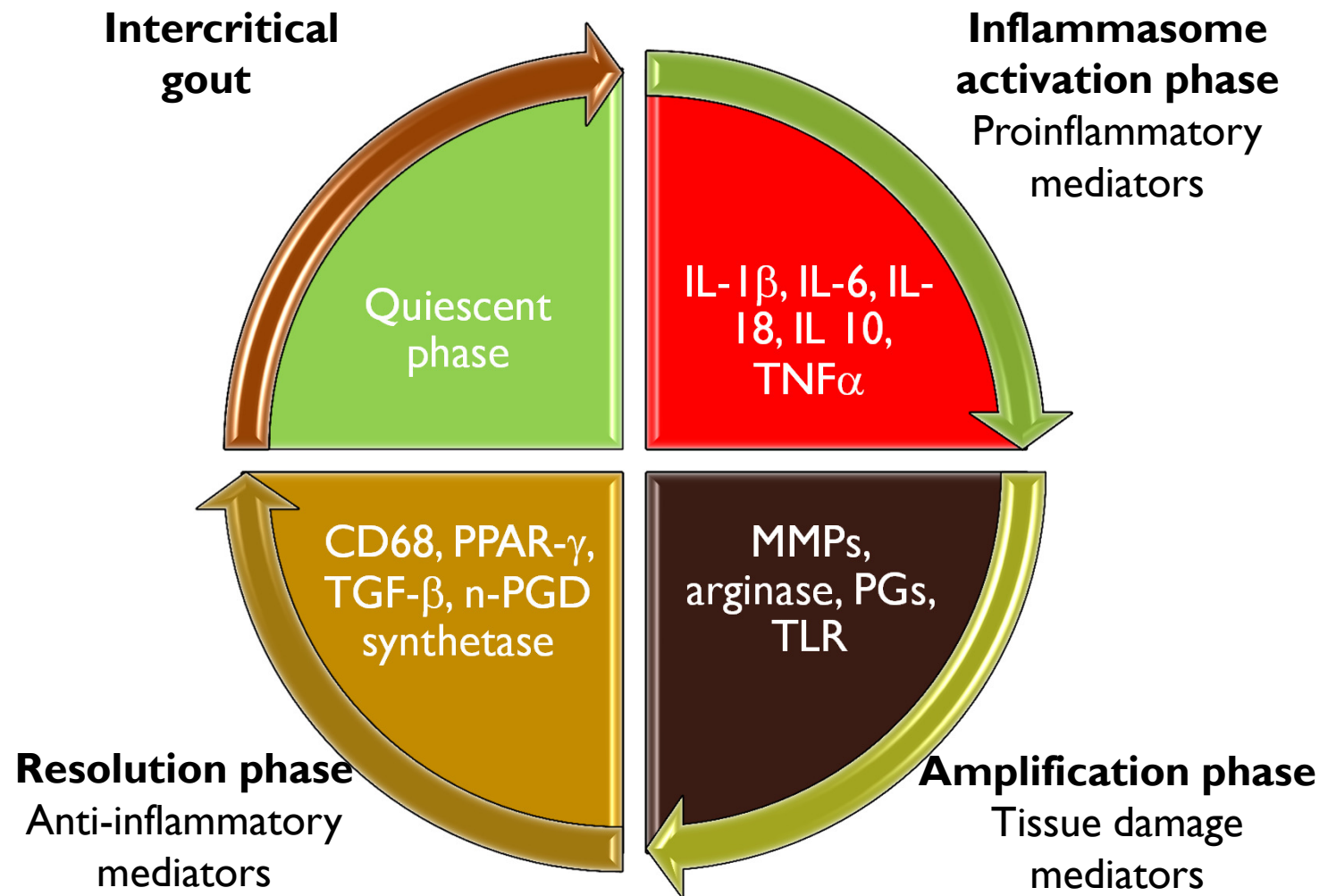
巨細胞血管炎(Giant Cell Arteritis) 中使用第六介白素受體阻斷劑

C Beyer, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1874-75



◦ 痛風症/尿酸關節炎

痛風症/尿酸關節炎的發炎過程



Adapted from Burn CM, Wortmann RL Lancet 2011;377:165-77

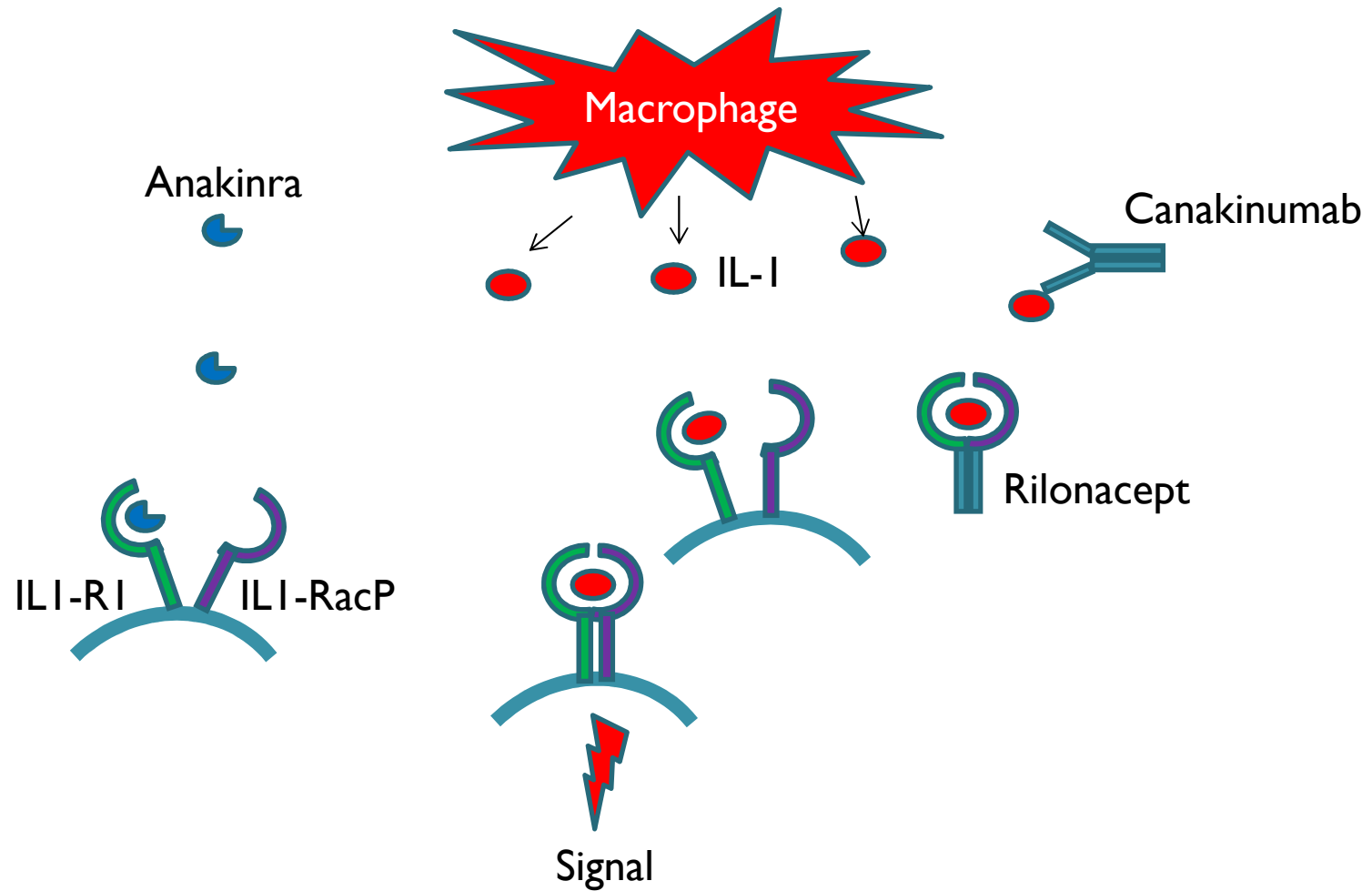


痛風症有關的細胞素

Cytokine	Action in gout	Source
IL-1 β	Endothelial adhesion Endogenous pyogen	Monocytes, macrophage Dendritic cell
TNF α	Cellular activation Endothelial adhesion Phagocytosis	Monocytes, macrophage, lining cell
IL-6	?	Monocyte, macrophage
G-CSF	Neutrophil survival and proliferation	Endothelium, macrophage
CXCL1 (KC, Groa)	Neutrophil chemotaxis	Macrophage, neutrophil
CXCL8	Neutrophil chemotaxis	Macrophage, endothelium
CCL2	Monocyte and dendritic cell chemotaxis Mast cell degranulation	
CCL3	Neutrophil chemotaxis	Monocyte, macrophage



使用第一介白素受體阻斷劑 治療急性痛風症





香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.

「治療風濕百寶箱」生物製劑

生物製劑 常見的誤解

對生物製劑的常見誤解

- 生物製劑 = 靶點式的藥物 = 標靶治療 = ？ 抗癌藥物？
- 療效更強、更有效 = ？ 更多副作用？
- 科學化的產物 = ？ 不天然



對生物製劑的常見誤解

- 療效更強、更有效 = ？更多副作用？
- 科學化的產物 = ？不天然

拆解

- 要認識到生物製劑是對我們天然的身體及疾病有更深入的理解
- 更加「對症下藥」，更針對性固效用顯著而希望減少副作用



對生物製劑的常見誤解

- 對生物製劑抱不切實際的過高期望
- 把生物製劑看作最後的治療手段

拆解

- 生物製劑在不同病症中發展不同，定位也不一樣
- 有些時候反要「病向淺中醫」
- 最重要與主診醫生一起探討最切合自己的治療方法



香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.

「治療風濕百寶箱」生物製劑

總結

風濕病社區資源

- 香港風濕病基金會
 - <http://www.hkarf.org/>
 - Hotline: 23462999
- 社區復康網絡
- 病人互助組織



香港風濕病基金會
Hong Kong Arthritis &
Rheumatism Foundation Ltd.