

## 類風濕性關節炎處理新知

Ernest Choy  
倫敦大學國皇學院  
肌肉骨骼臨床試驗中心  
(King's Musculoskeletal  
Clinical Trials Unit)

總監



## 治療目的

- 減輕疼痛
- 改善功能
- 改善生活質素
- 延緩疾病惡化／關節損毀

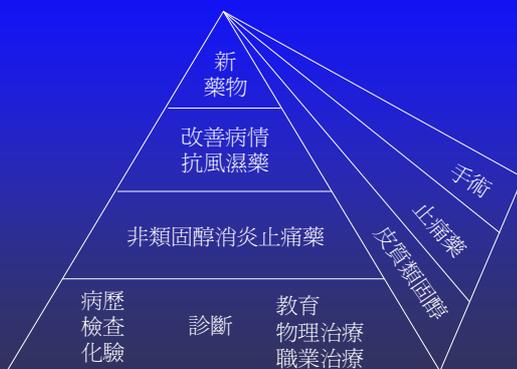
## 關節炎處理 跨學科方法

- 病人教育
- 職業治療
- 物理治療
- 藥物
- 手術
- 心理輔導
- 社交支援

## 類風濕性關節炎

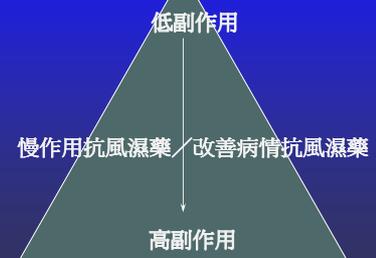
- 止痛藥
- 非類固醇消炎止痛藥
- 類固醇
- 慢作用抗風濕藥或改善病情抗風濕藥 (DMARDs)
- 生物製劑

## 類風濕性關節炎 治療金字塔

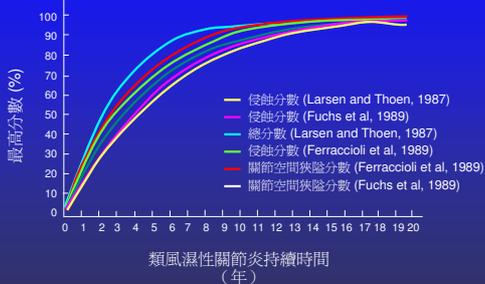


## 類風濕性關節炎

傳統治療金字塔  
非類固醇消炎止痛藥及一般止痛藥



## 類風濕性關節炎放射學惡化評估

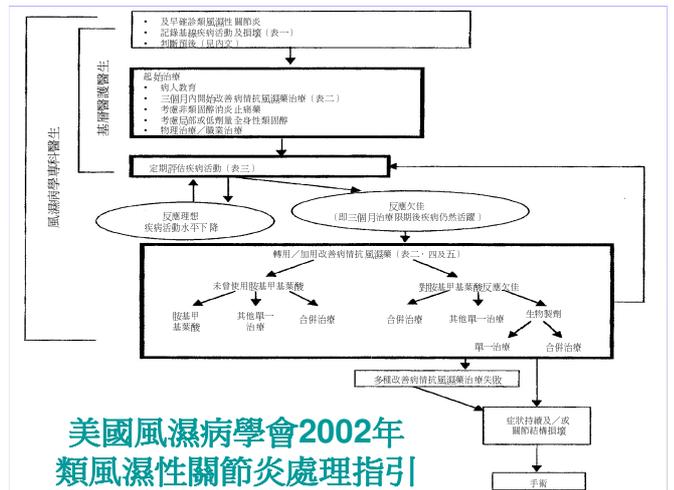
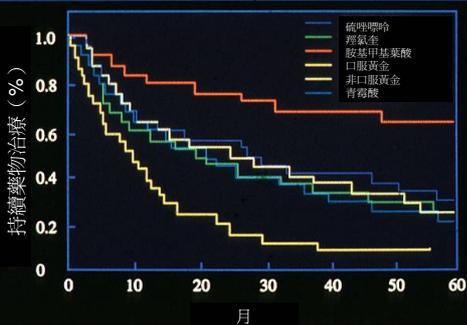


Pincus T, et al. J Rheumatol 1992;19:1655.

## 慢作用抗風濕藥

- 減低放射學惡化分數
  - 黃金
  - 柳氮磺吡啶 (sulphasalazine)
  - 胺基甲基葉酸 (methotrexate)
  - 環磷酰胺 (cyclophosphamide)
  - 環孢菌素 (cyclosporin)
  - 來氟米特 (leflunomide)
- 不能減低放射學惡化分數
  - 抗瘧疾藥物
- 證據不足
  - 硫唑嘌呤 (azathioprine)

## 類風濕性關節炎患者中治療超過60個月的人數比例



## 類風濕性關節炎治療新方法

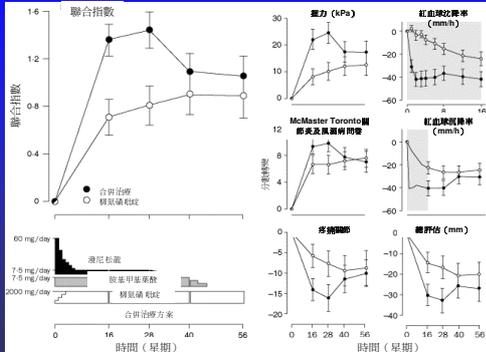
- 及早積極疾病治療
- 持續積極治療慢性疾病
- 方法
  - 合併使用慢作用抗風濕藥
  - 皮質類固醇
  - 生物製劑

## 早期類風濕性關節炎中合併遞減式潑尼松龍 (prednisolone)、胺基甲基葉酸及柳氮磺吡啶對比單用柳氮磺吡啶隨機研究 (COBRA)

- 155名早期類風濕性關節炎患者 (病患時間中位數4個月)
- 遞減式設計
- 柳氮磺吡啶 (每日2g)、胺基甲基葉酸 (每星期7.5mg) 及潑尼松龍 (起始每日60mg, 6星期內逐星期遞減至每日7.5mg) 對比單用柳氮磺吡啶
- 潑尼松龍及胺基甲基葉酸逐漸遞減, 分別於第28週及40週後完全停用
- 研究主要終點為聯合指數 (五個疾病活動指標的加權分數轉變) 以及患者手部及腳部的Sharp/Van der Heijde影像學分數

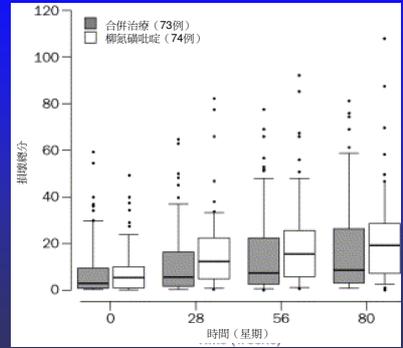
Boers M et al. Lancet 1997;350:309-318

早期類風濕性關節炎中  
合併遞減式潑尼松龍、胺基甲基葉酸及柳氮磺吡啶  
對比單用柳氮磺吡啶隨機研究 (COBRA)



Boers M et al. Lancet 1997;350:309-313

早期類風濕性關節炎中  
合併遞減式潑尼松龍、胺基甲基葉酸及柳氮磺吡啶  
對比單用柳氮磺吡啶隨機研究 (COBRA)



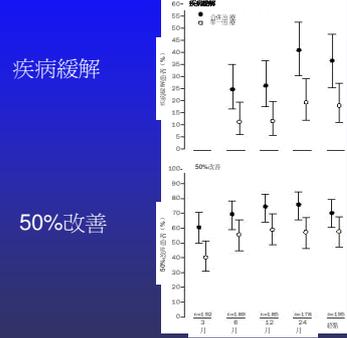
Boers M et al. Lancet 1997;350:309-313

早期類風濕性關節炎中合併治療與單一藥物  
治療比較：隨機試驗  
FIN-RACo研究組

- 合併藥物治療
  - 柳氮磺吡啶 (500mg bd至1gm bd)
  - 胺基甲基葉酸 (每星期7.5mg至15mg)
  - 羥氯奎 (300mg od)
  - 潑尼松龍 (每日5mg)
  - 容許劑量調節
- 單一藥物治療
  - 柳氮磺吡啶 (1gm bd至3gm/day)
  - 胺基甲基葉酸 (每星期7.5至15mg)
  - 硫唑嘌呤 (每日2mg/kg)、黃金製劑、青霉酸、羥氯奎、鬼臼毒素
  - 容許口服潑尼松龍每日不超過10mg

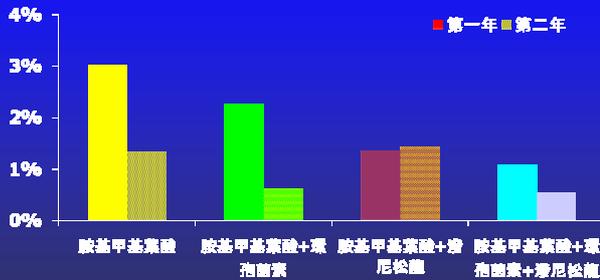
Mottonen T, et al. Lancet 1999;353:1568-1573

早期類風濕性關節炎中合併治療與單一藥物  
治療比較：隨機試驗  
FIN-RACo研究組

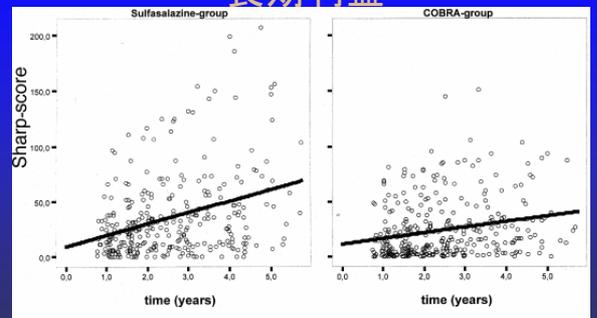


Mottonen T, et al. Lancet 1999;353:1568-1573

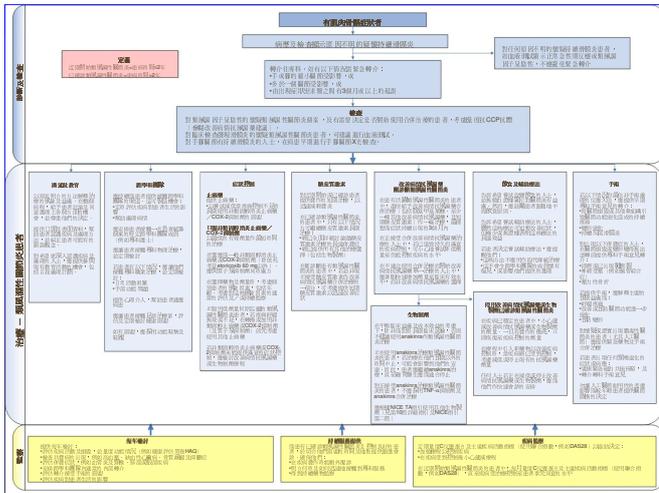
關節損傷詳細詳細分析



合併藥物治療  
長期利益



Landewe R et al Arthritis Rheum 2002;46:347-56



# 生物製劑

## 抗甲型腫瘤壞死因子生物製劑 已獲批或於發展後期的藥物

### 成分

- 已於多國獲批准使用
  - 嵌合抗TNF單克隆抗體
    - 因福利美 (Infliximab) IgG<sub>1</sub>
    - 依那西普 (Etanercept) IgG<sub>1</sub>
  - 全人抗TNF單克隆抗體
    - 阿達木單抗 (Adalimumab) (D2E7) IgG<sub>1</sub>
- 後期發展階段中
  - 聚乙二醇化人源化抗TNF Fab段
    - CDP 870
  - TNF受體p55聚乙二醇
    - PEG-sTNF-RI

## 正/負面比率

<b>益處</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 藥效迅速</li> <li>• 明顯益處</li> <li>• 改善情緒及疲倦</li> </ul>	<b>考慮</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 免疫抑制 (尤其結核病再活化)</li> <li>• 心臟衰竭</li> <li>• 長遠藥效未知           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 癌症</li> </ul> </li> <li>• 高成本</li> </ul>
---	--

## 指引

- Furst DE at al. *Ann Rheum Dis* 1999;58 Suppl 1:1129-30
  - 活躍的類風濕性關節炎
  - 至少一種改善病情抗風濕藥治療失敗
  - 可加入正在服用的胺基甲基葉酸
  - 多關節型幼年慢性關節炎
- 英國風濕病學會 (British Society for Rheumatology) 及國家卓越臨床研究所 (NICE) 指引
  - 活躍的類風濕性關節炎 (疾病活動分數 > 5.1)
  - 至少兩種改善病情抗風濕藥治療失敗
  - 治療失敗或出現副作用後轉用另一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑
  - 幼年慢性關節炎

## 禁忌

- 細菌感染
- 懷孕/授乳
- 活躍感染
- 慢性足潰瘍
- 曾患結核病並且未完成整個抗結核療程
- 最近12個月曾患毒性關節炎
- 人工關節最近12個月曾出現敗血症; 或當關節仍留在原位的時候
- 持續或復發性肺部感染
- 癌症 (不包括基底細胞癌, 或 >10年前已診斷及治療的癌症)

## TNF抑制劑治療現況

- 大部分接受TNF抑制劑治療的患者，在症狀及病徵方面均有顯著得益
- 然而，並非所有接受TNF抑制劑的患者的情況均有充分改善

## 對TNF抑制劑的反應

- 60-80%有起始反應
- 每年~10%下降

## 對TNF抑制劑反應欠佳的處理

## TNF劑量調校

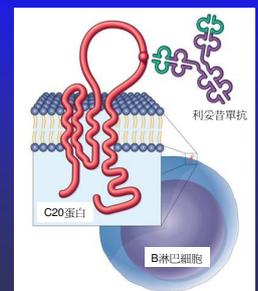
- 因福利美
  - 增加劑量或使用次數
- 阿達木單抗
  - 增加使用次數

## 轉用TNF拮抗劑

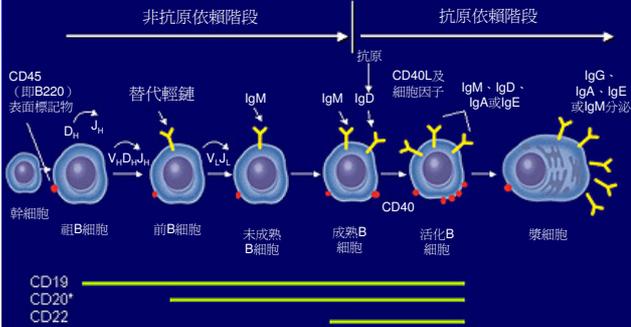
- 在很多國家，當患者對一種TNF拮抗劑無反應，轉用另一種TNF拮抗劑是常見的做法
- 在英國，NICE只容許患者在對某種TNF拮抗劑出現副作用後轉用另一種，而不容許因為治療失敗而轉用

## 利妥昔單抗（Rituximab）： 抗CD20單克隆抗體

- 基因工程研製的鼠/人嵌合單克隆抗體
- 鼠抗CD20 IDEC-2B8抗體的輕鏈及重鏈可變區
- 人IgGk恒定區

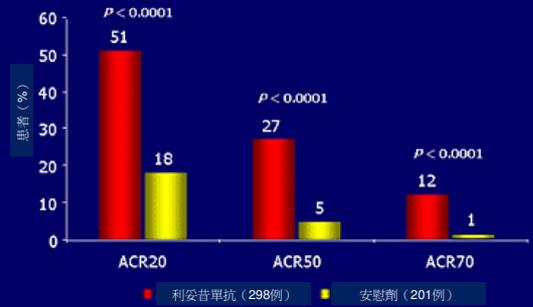


## B細胞系的可能目標



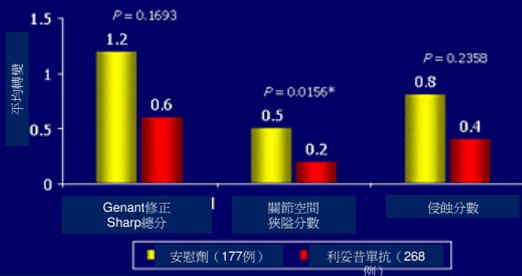
Adapted from Sel S et al. *Immunology, Immunopathology, and Immunity*, 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 2001. Roloff et al. *Immunology*, 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2001. Tedder TF et al. *J Immunol*, 1985;135:973-979. \*Silyerman G. *Arthritis Rheum*, 2005;52(2):371-377.

## 類風濕性關節炎中使用利妥昔單抗：REFLEX 研究24週美國風濕病學會（ACR）治療反應



Cohen S et al. *Arthritis Rheum*, 2005;52(suppl 6):S677. Plenary session. Abstract 11830.

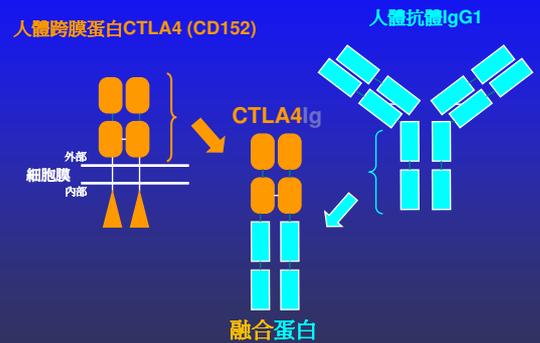
## 類風濕性關節炎中使用利妥昔單抗：REFLEX 研究24週影像學終點平均轉變（探索性分析）



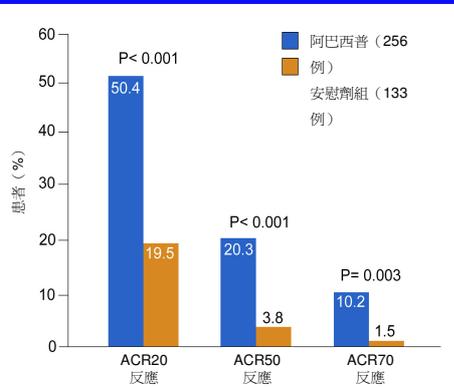
\*統計學顯著結果  
有24例安妥劑組患者及30例利妥昔單抗組患者無24週的X光結果

Cohen S et al. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, November 11-17, 2005, San Diego, California, Presentation 1130.

## 阿巴西普（Abatacept）一種受體免疫球蛋白融合蛋白

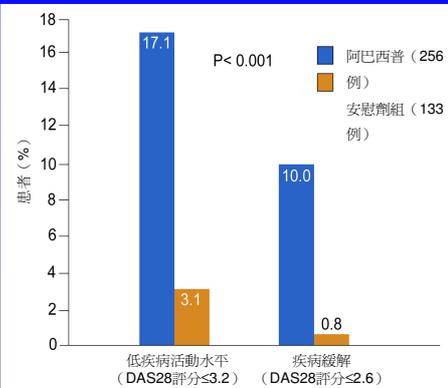


## ATTAIN試驗：6個月數據 ACR 20、ACR 50、ACR 70反應



Genovese MC, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition. *N Engl J Med*, 2005; 353:1114-1123.

## ATTAIN試驗：6個月數據 DAS28緩解及低疾病活動水平



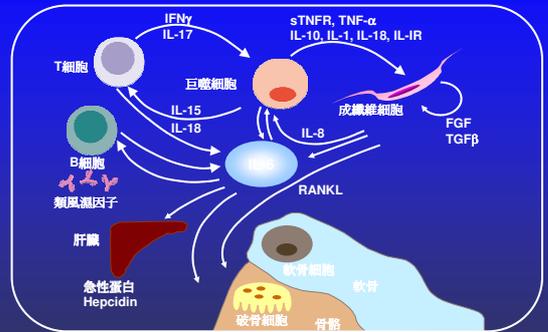
Genovese MC, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition. *N Engl J Med*, 2005; 353:1114-1123.

### ASSURE試驗: 1年數據 安全性及患者報告結果

- 可見不良反應出現上升:  
(阿巴西普 + 生物製劑 vs 單用生物製劑)
  - 嚴重不良反應 (22.3% vs 12.5%)
  - 腫瘤 (6.8% vs 1.6%)
  - 嚴重感染 (3.9% vs 1.6%)
- 可見不良反應並無增加:  
阿巴西普 + 非生物製劑 vs 單用生物製劑

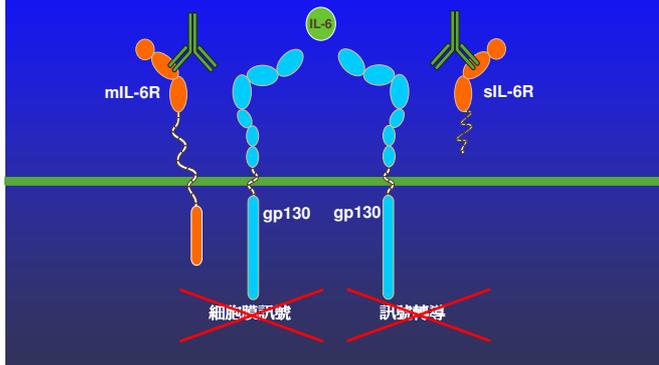
Combe B, et al. Safety and patient-reported outcomes associated with abatacept in the treatment of RA patients receiving background DMARDs: the ASSURE trial. ACR 2005; Abstract 1918.

### 類風濕性關節炎的細胞因子網絡

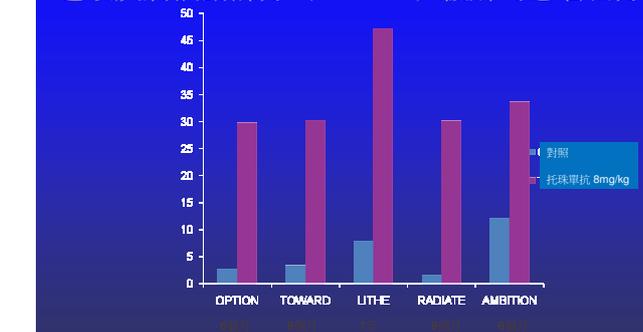


1. Firestein GS. *Nature* 2003; 423:356-361.  
2. Smolen JS, et al. *Lancet* 2007; 370:1861-1874.  
3. Smolen JS and Steiner G. *Nat Rev Drug Disc* 2003; 2:473-488.

### 抑制IL-6R訊號

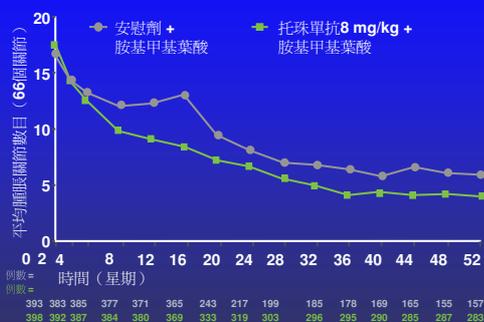


### 托珠單抗 (Tocilizumab) 第三階段隨機對照試驗 達致疾病活動評分 (DAS28) 緩解的患者百分比



40

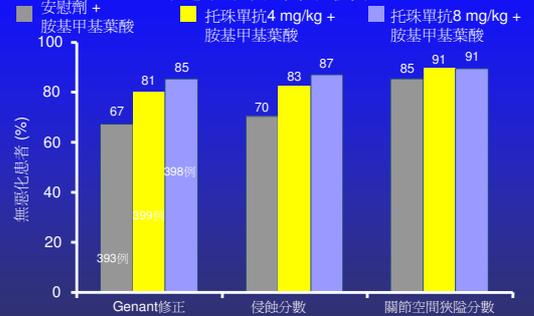
### 托珠單抗: 改善腫脹關節數目是達致緩解的主要因素 (LITHE)



對不全數據未作填補處理

Fleischmann RM et al. ACR 2005. Presentation 637.

### 較多患者於1年時沒有出現惡化 (意圖治療分析)



42

Kremer JM et al. ACR 2008. Abstract 114.

## 總結

- 於早期類風濕性關節炎中，儘快使用改善病情抗風濕藥處理
- 加用另一種改善病情抗風濕藥或生物製劑，直至患者達致緩解或低疾病活動水平
- 將來或可於早期類風濕性關節炎中，使用合併改善病情抗風濕藥或生物製劑治療

## 結語

- 類風濕性關節炎的治療目標不斷進展
- 未來的主要目標，是針對致病機制的治療
- 在某些疾病中，可能只有單一標靶
- 對成因複雜的疾病如類風濕性關節炎，未來的發展或將是個人化治療及合併治療