

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

類風溼關節炎病患使用 Tocilizumab 等生物製劑概說與 腸胃道穿孔的風險

趙培深¹、蔡慧珊

前言

類風溼性關節炎為一自體免疫疾病，目前病因仍不明，其表現包含對稱的關節炎和關節外表現。這個疾病大多是緩慢式的進展，關節處軟骨和骨頭會漸漸受損，影響活動能力。治療的主要目標為：(1)早期抑制關節及組織的發炎反應；(2)維持關節與肌肉的功能，並避免關節變形；(3)修復受損的關節以減輕疼痛或改善功能。在藥物治療方面，建議先使用傳統疾病修飾抗風濕病藥物 (conventional disease-modifying antirheumatic drug, cDMARD)，例如 methotrexate 或 sulfasalazine 等，另外可以合併使用非類固醇類抗發炎藥 (NSAID) 或皮質類固醇以減輕病人的發炎狀態及疼痛。若療效不佳，則可使用生物製劑疾病修飾抗風濕藥物 (biological DMARD, bDMARD)。雖然在多數疾病控制不佳或復發之患者，生物製劑可以展現比傳統 DMARD 更優越的療效，但這類生物製劑也會對免疫系統產生壓抑作用，因而有一些共同的風險，例如上呼吸道感染、潛伏性結核菌感染等感染症；其中腸胃道穿孔是這類藥品罕見但嚴重的副作用。

本期要目

- 類風溼關節炎病患使用 Tocilizumab 等生物製劑概說與腸胃道穿孔的風險……………趙培深、蔡慧珊
- 藥物介紹：Secukinumab…………郭庭昀、何俊杰
- 藥品使用問與答：Buprenorphine/Naloxone SL…………湛隆舜、陳彥亨

目前本院可以用來治療類風濕性關節炎的生物製劑藥品包含 TNF 抑制劑 (TNFi) (例如 abatacept、etanercept、adalimumab)、IL-6 抑制劑 (例如 tocilizumab) 和 CD20 抑制劑 (如 rituximab) 等 (表一)。

生物製劑 DMARD 造成胃腸穿孔風險的比較

類風溼關節炎患者發生消化道穿孔的副作用被認為可能與 NSAIDs 或類固醇的使用有關。近年來生物製劑興起，bDMARD 用於類風溼關節炎的患者日漸廣泛，近期研究發現 tocilizumab 也有發生胃腸穿孔 (gastrointestinal perforation, GIP) 的報告，消化道穿孔的不良事件再度引起討論。

2012 年 Curtis JR 等學者的研究發現，類風溼性關節炎病患每一千人年胃腸穿孔的發生率為 1.7，其中 83% 的病人發生於下胃腸道 (上胃腸道穿孔 0.3；下胃腸道穿孔

¹ 嘉南藥理大學藥學系實習生

表一：成大醫院用於類風溼性關節炎之生物製劑

學名	Abatacept	Golimumab	Etanercept	Adalimumab	Tocilizumab	Rituximab
商品名	Orencia	Simponi	Enbrel	Humira	Actemra	Mabthera
機轉分類	T細胞共同刺激因子修飾劑	TNF 拮抗劑	TNF 拮抗劑	TNF 拮抗劑	IL-6 受體拮抗劑	CD20 拮抗劑
成人建議劑量	靜脈輸注 BW<60 kg : 500 mg/dose BW 60-100 kg: 750 mg/dose BW>100 kg : 1000 mg/dose	皮下注射， 每次 50 mg	皮下注射 25 mg 一週兩次或 50 mg 一週一次。Max.: 50 mg/dose	皮下注射 40 mg	靜脈輸注 起始劑量為 4 mg/kg，然後視臨床反應調整為 8 mg/kg。	靜脈輸注 500~1000 mg
給藥頻次	第一次輸注後的第 2 及 4 週後給藥，此後每四週一次	每月一次	每週一次 或 兩次	每 2 週一次；若未併用 MTX，劑量可增加為 40 mg 每週一次	每四週一次	第 1 天和第 15 天，之後視臨床狀況每 24 週一次

1.44)；危險因子包括年齡、憩室炎(diverticulitis)、NSAIDs 及類固醇的使用。使用 NSAIDs 或類固醇的病患，其消化道穿孔的風險比未使用者高。而使用生物製劑(主要是 TNFi)並不會明顯增加胃腸穿孔的發生率。

Xie F 等人根據美國 Medicare 和 MarketScan 資料庫，分析類風溼關節炎患者使用 bDMARDs 和消化道穿孔之間的關係。分析的藥品包括 abatacept、adalimumab、etanercept、tocilizumab 和 rituximab，並且藉由 TNF 抑制劑(adalimumab、certolizumab、etanercept、golimumab 和 infliximab)作為參照組。此研究中藥品的使用年齡層方面，TNFi(平均 58.7 ± 13.9 歲)和 tocilizumab(平均 59.5 ± 13.5 歲)差不多；abatacept 的使用者相對年長(平均為 62.2 ± 13.5 歲)，而 rituximab 則相對年輕(平均 55.2 ± 12.8 歲)。根據這份報告，使用 tocilizumab 者發生需住

院治療 GIP 之發生率相對是最高的，每千人年為 1.55；而 TNFi 的發生機率每千人年為 0.84(表二)。研究中以 TNFi 為參考基準時，tocilizumab 在下消化道穿孔的風險值(hazard ratio)明顯較高，HR 值為 2.51 (95% CI 1.31–4.80)，而一般老年人的 HR 為每五年 1.16 (95% CI 1.10–1.22)，使用每日大於 7.5 mg prednisone 者，HR 值 2.29 (95% CI 1.39–3.78)。

討論與結論

消化道穿孔是一個不常見，但可能會威脅生命的不良事件。雖然造成的機轉尚未明瞭，不過可能和病人的防禦機能異常有關；Strangfeld A 等學者的研究中即提到 IL-6 受體在腸道障壁(intestinal barrier)可能有其重要角色。造成類風溼關節炎病患胃穿孔的問題，除了 NSAID 及類固醇的使用為可能原因之外，生物製劑也有相關的案

表二、使用生物製劑治療類風溼性關節炎造成需住院治療腸胃道穿孔之發生率

使用中的 生物製劑	所有腸胃道穿孔			下腸胃道穿孔		上腸胃道穿孔	
	人年	件數	IR (95% CI)	件數	IR (95% CI)	件數	IR (95% CI)
Any TNFi [#]	130,323.8	109	0.84 (0.69, 1.01)	59	0.46 (0.35, 0.58)	50	0.38 (0.29, 0.51)
特定 TNFi							
Adalimumab	35,139.5	34	0.97 (0.69, 1.35)	17	0.48 (0.30, 0.78)	17	0.48 (0.30, 0.78)
Etanercept	37,928.9	28	0.74 (0.51, 1.07)	18	0.47 (0.30, 0.75)	10	0.26 (0.14, 0.49)
Infliximab	43,379.3	38	0.88 (0.64, 1.20)	20	0.46 (0.30, 0.71)	18	0.41 (0.26, 0.66)
Abatacept	39,227.2	43	1.10 (0.81, 1.48)	30	0.76 (0.53, 1.09)	13	0.33 (0.19, 0.57)
Rituximab	4,133.8	2	0.73 (0.17, 2.29)	3	0.73 (0.17, 2.29)	0	0.00 (0.00, 0.89)
Tocilizumab	10,292.7	16	1.55 (0.95, 2.54)	13	1.26 (0.73, 2.18)	3	0.29 (0.07, 1.24)
Tofacitinib	2,328.8	3	1.29 (0.27, 4.06)	3	1.29 (0.27, 4.06)	0	0.00 (0.00, 1.58)

(摘自 Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-2617)

TNFi= Tumor necrosis factor inhibitor ; IR= Incidence rate , 件數÷1000 個人年。

[#]包括 adalimumab、certolizumab、etanercept、golimumab 和 infliximab。

例發生。若病人曾經有發炎性腸道疾病或消化道穿孔病史，生物製劑的選擇需要更審慎考量。

參考資料

1. Hemant Godara (2015)。華盛頓內科學手冊第 34 版(The Washington Manual of Medical Therapeutics 34/e)，第 922~928 頁。田豐銘等譯。台灣台北市：合計圖書出版社 (原出版：Lippincott Williams & Wilkins Pty Ltd)。
2. Ronald F van Vollenhoven, 2016. Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Switzerland: Springer International Publishing.
3. Curtis JR et al. Factors Associated with Gastrointestinal Perforation in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64 (12):1819-1828.
4. Xie F et al. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-2617.
5. Strangfeld A et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. Ann Rheum Dis. 2016;0:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209773. [Epub ahead of print]