

淺談中重度乾癬治療

江文心 吳奕璋

一. 前言

乾癬是一種慢性非感染性的發炎性皮膚疾病，好發年齡落在30-39歲間及50-69歲間¹，全球約有1-3%人口罹患此病，其盛行率在不同研究間有極大差異，系統性回顧指出成人約為0.91-8.5%，而兒童則約為0-2.1%，盛行率在越遠離赤道的地區似乎有較高的趨勢，在台灣，乾癬盛行率約0.235%²。

在危險因子部分，乾癬與遺傳有高度相關，約40% 乾癬或乾癬性關節炎病人有家族史³，染色體6p21上主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex, MHC) 中的乾癬易感性基因 PSORS1 (psoriasis-susceptibility) 被認為是影響乾癬發生的主要基因⁴，此外，對於早發型乾癬來說，HLA-Cw6基因也扮演重要角色⁵，但有遺傳基因並不代表一定會有乾癬，除了遺傳因素，抽菸、肥胖、藥物使用（常見如： β -blockers、鋰鹽、抗癩藥）、感染、內分泌等環境與行為因素，也影響疾病的誘發、進展與嚴重程度。

依照形態學的不同與發作的部位，乾癬可分為不同類型，表皮凸起、界限清楚的紅斑上有銀屑為特徵的慢性斑塊性乾癬 (chronic plaque psoriasis, 又稱尋常性乾癬) 是最常見的乾癬類型；其他類型的乾癬

還有水滴狀乾癬 (guttate psoriasis)，超過30%的水滴狀乾癬病人第一次發病是在20歲前，且在第一次發病前一或兩週常出現鏈球菌性咽喉炎或病毒性上呼吸道感染；廣泛性化膿性乾癬 (generalized pustular psoriasis 又稱為 von Zumbusch's psoriasis) 是一種急性且可能致命的乾癬型態，以紅斑伴隨無數微小的無菌性膿疱為特徵，膿疱會聚合成膿疱湖，淺表的膿疱易破裂，病人會發燒及白血球增多；紅皮症型乾癬 (erythrodermic psoriasis) 是另一種嚴重的乾癬型態，誘發因子包括使用全身性類固醇、過度使用局部類固醇或刺激性局部治療、光療刺激、嚴重環境壓力或感染，嚴重時病人需要住院，在治療上應該避免使用焦油及 anthralin (dithranol) 以避免疾病惡化紅皮症型乾癬；反轉型乾癬 (Inverse psoriasis) 指的是涉及易受摩擦部位 (intertriginous areas, 如: 腹股溝、生殖器、腋下) 的乾癬，這種乾癬因為沒有明顯的皮屑，容易被誤診為細菌或黴菌感染；指甲乾癬 (Nail psoriasis) 是涉及指甲基質或甲床的乾癬，可能出現在上述各類型乾癬中，且更常出現於乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 的病人。

根據乾癬侵犯各區域面積、發紅程度、病灶厚度與脫屑狀況計算出的乾癬範圍暨嚴重度指標(Psoriasis Area Severity Index, PASI)及評估皮膚問題對生活品質影響程度的皮膚學生活品質量表 (Dermatology Life Quality Index, DLQI)，可用來評估成人乾癬的嚴重程度，PASI \geq 10且DLQI $>$ 10屬於嚴重乾癬。醫師整體評估

(physician's global assessment, PGA) 評分及兒童皮膚學生活品質量表 (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) 則適合用來評估兒童或青少年的乾癬嚴重度。不同型態及嚴重度的乾癬，有不同的治療策略，本文將探討生物製劑在乾癬治療的使用。

二. 病理機轉

乾癬是經由複雜免疫機制媒介的發炎性疾病，透過先天性 (innate) 與適應性 (adaptive) 免疫系統、角質細胞功能及血管構造的調節異常或改變而促成。皮膚的漿細胞樣樹突狀細胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 及髓樣樹突細胞 (myeloid dendritic cells, mDC) 是造成發炎的關鍵，受到誘發因子的刺激，pDCs會分泌IFN- α (Interferon alpha) 刺激mDC的活化，活化的mDC會產生細胞激素 (cytokines)如:IL (interleukin) -23、IL-12、TNF- α (腫瘤壞死因子, tumor necrosis factor) 及一氧化

氮。IL-23會促使T細胞分化成Th (T helper) 17細胞，IL-12促使T細胞分化成Th1細胞，TNF- α 會造成免疫發炎反應，而一氧化氮會使血管擴張。此外，Th17產生的細胞因子Th17A 6會抑制嗜中性白血球的凋亡、增加表皮血管新生、促進TNF- α 、IL-1、IL-6等發炎性細胞激素的釋放，並會刺激角質細胞增生及分化異常，產生大量抗微生物肽 (antimicrobial peptides) 等發炎物質，這些由免疫細胞和角質細胞產生的細胞激素，能經由正回饋循環來延續發炎過程⁷。

三. 治療選擇

依照乾癬型態與嚴重程度的差異，治療策略也會有所不同。侷限性或輕至中度乾癬通常可使用局部外用製劑，包括:潤膚劑、外用皮質類固醇、局部維生素D類似物 (calcipotriene或calcitriol)、焦油、外用維生素A衍生物 (retinoids) (如: tazarotene)、局部calcineurin inhibitors (如: tacrolimus 0.1%、pimecrolimus 1%)、anthralin (dithranol) 等。若乾癬涉及超過5-10%體表面積⁸或臉部、手掌、腳底或導

致失能，則屬於中至重度乾癬，通常需要使用光照治療或全身性藥物治療，全身性藥物治療除了維生素A衍生物 (如: acitretin)、methotrexate、calcineurin 抑制劑 (如: cyclosporine)、phosphodiesterase 4 (PDE4) 抑制劑 (如: apremilast) 外，生物製劑因為有充足的療效證據且耐受性良好，在中至重度乾癬治療上也扮演重要角色。

四. 生物製劑

目前在美國可取得治療乾癬的生物製劑，包括 etanercept、infliximab、adalimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab及brodalumab，依作用機轉（圖1）介紹如下：

一. TNF- α inhibitor

1. Etanercept 屬於TNF- α 抑制劑，成人建議起始劑量為前3個月每週兩次皮下注射etanercept 50 mg，接著調整為維持劑量每週一次50mg；兒童建議劑量為每週一次0.8 mg/kg，極量為每週50 mg。雖然，在接受etanercept治療的病人中，有0-18% 被測得產生 etanercept 抗體 (anti-etanercept antibodies)，但相對於使用infliximab及adalimumab的病人產生的infliximab抗體及adalimumab抗體，etanercept抗體的產生並不會降低臨床療效⁹。
2. Infliximab屬於TNF- α 抑制劑，可透過與TNF- α 結合及抑制TNF- α 與其受體結合來中和TNF- α 的生物活性，成人建議劑量為第0、2、6週靜脈輸注infliximab 5 mg/kg作為誘導治療，之後每8週給予5 mg/kg當作維持治療。在為期26週的開放性隨機分派研究中 (RESTORE1 trial)，比較infliximab (第0、2、6、14及22週各給藥5 mg/kg) 與methotrexate (每週15-20 mg) 在中至重度乾癬的療效，在第16週若未達至少50%改善則可更換治療方式。在第16週，使用infliximab (n=653) 相較於Methotrexate (n=215) 有較高的PASI 75療效達成率 (78% vs. 42%) 及較不需更換治療方式 (1% vs. 29%)¹⁰。此外，infliximab的生物相似性藥品也在2016年4月經FDA核准上市。
3. Adalimumab屬於基因重組的人類免疫球蛋白 (IgG₁) 單株抗體，對TNF- α 具高度親和性和專一性，成人建議起始劑量為皮下注射adalimumab 80 mg，接著初始劑量一週後開始每2週注射40 mg做為維持劑量。對於中至重度乾癬病人，adalimumab的療效優於methotrexate¹¹，對於涉及手部或足部乾癬病灶相較於安慰劑更有療效。在一多中心開放性試驗中，病人使用etanercept 50 mg每週兩次卻沒有改善 (n=50) 和在每週一次etanercept 50 mg的維持劑量下疾病惡化 (n=35) 兩組，改用每2週皮下注射adalimumab 40 mg治療。12週後，達到醫師整體評估PGA \leq 1 (病灶清除或輕微) 的比例分別為34%及31%，接著給予額外12週治療 (每週或每2週40 mg) 後，治療成功率可達50%¹²。因此，當病人對 etanercept 反應不佳時，adalimumab可作為替代治療。此外，adalimumab的生物相似物藥品adalimumab-atto，在2016年9月獲得FDA核准上市。

二. Anti-IL-12/23 monoclonal antibody

1. Ustekinumab是一種人類IgG1κ單株抗體，對IL-12及IL-23的p40蛋白次單元有高度親和力與專一性。使用劑量須依體重調整，體重≤100 kg的成人建議劑量為第0、4週及之後每12週皮下注射ustekinumab 45 mg，若體重>100kg則療程相同，但劑量調升為每次90 mg。一隨機分派研究收納903位中至重度乾癬病人，分成第0、4週使用ustekinumab 90mg或45mg及每兩週皮下注射etanercept 50mg三組，在第12週，達PASI 75療效的比例分別為73.8%、67.5%及56.8%，顯示ustekinumab的療效優於etanercept。此外，對etanercept反應不佳的病人改用ustekinumab後，也有48.9%達到PASI 75療效¹³。但目前尚缺乏從其他全身性治療轉換至ustekinumab的最佳建議。隨機分派研究 (TRANSIT trial) 指出，無論是在開始使用ustekinumab時隨即停用methotrexate或是在開始使用ustekinumab的四週內逐漸減少methotrexate的劑量，其療效與安全性是相似的，故轉換期間不需要逐漸減少methotrexate劑量¹⁴。

二. Anti-IL-17A monoclonal antibody

1. Secukinumab屬於人類IgG1κ單株抗體，對IL-17A有專一性，成人建議起始劑量為第0、1、2、3、4週及之後每4週皮下注射secukinumab 300mg，有些

病人 (例如:體重≤60 kg) 可給與 150 mg 的劑量。ERASURE trial及FIXTURE trial這兩個為期52週的第三期安慰劑對照試驗，證實了secukinumab對於中至重度斑塊性乾癬的療效。此外，在FIXTURE trial (n = 1306)中，比較使用secukinumab 300mg、secukinumab 150mg、etanercept (每週兩次50mg持續12週，接著調整為每週一次) 與安慰劑，結果顯示12週後達PASI 75療效的比例分別為77%、67%、44%及5%，顯示不論使用secukinumab 300 mg或150 mg療效皆優於etanercept與安慰劑 (P<0.001)¹⁵。CLEAR trial中也證實secukinumab在中至重度乾癬的療效優於ustekinumab，且有相似程度的安全性^{16,17}。

2. Ixekizumab屬於人類IL-17A單株抗體，成人建議劑量為第0週皮下注射ixekizumab 160 mg，第2、4、6、8、10、12週每次劑量調整為80mg，隨後每4週給80mg。Ixekizumab的療效已經獲得第三期臨床研究的證實，在UNCOVER-2 (n = 1224) 及UNCOVER-3 (n = 1346) trials中，病人以2:2:2:1的比例隨機分派到起始劑量 160mg 隨後每 2 週給 80mg ixekizumab、起始劑量160mg隨後每4週給ixekizumab 80mg、每週兩次etanercept 50mg或安慰劑四組，在第

12週，在兩個試驗中使用 ixekizumab 的組別達PASI 75療效的比例均顯著優於etanercept及安慰劑 (P<0.0001)¹⁸。在UNCOVER-1及UNCOVER-2 trial中，在上述療程進行12週後，將醫師整體評估達PGA≤1 (病灶清除或輕微) 者隨機分派到每4週ixekizumab 80mg、每12週ixekizumab 80mg及安慰劑三組，在第60週仍維持PGA≤1的比例分別為74%、39%及7%。

3. Brodalumab屬於人類IL-17A單株抗體，在2017年2月獲得FDA核准用於治療適合接受光療或全身性治療及對其他全身性治療無反應或喪失反應的中至重度斑塊性乾癬成人病患，但因為有

造成病人有自殺意念或自殺的風險，因此，在美國須透過風險評估暨管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS) 才能取得。成人建議劑量為第0、1、2週皮下注射210 mg，接著每2週給藥210 mg，若12-16週後反應不佳則應考慮停藥。Brodalumab的療效在AMAGINE-2 (n = 1831) 及AMAGINE-3 (n = 1881) 兩個第三期隨機分派研究已獲得證實^{19,20}，除此之外，兩個研究結果也顯示brodalumab 210mg在第12週達PASI 100療效的比例高於ustekinumab標準劑量這一組，但輕至中度念珠菌感染的風險也較高。

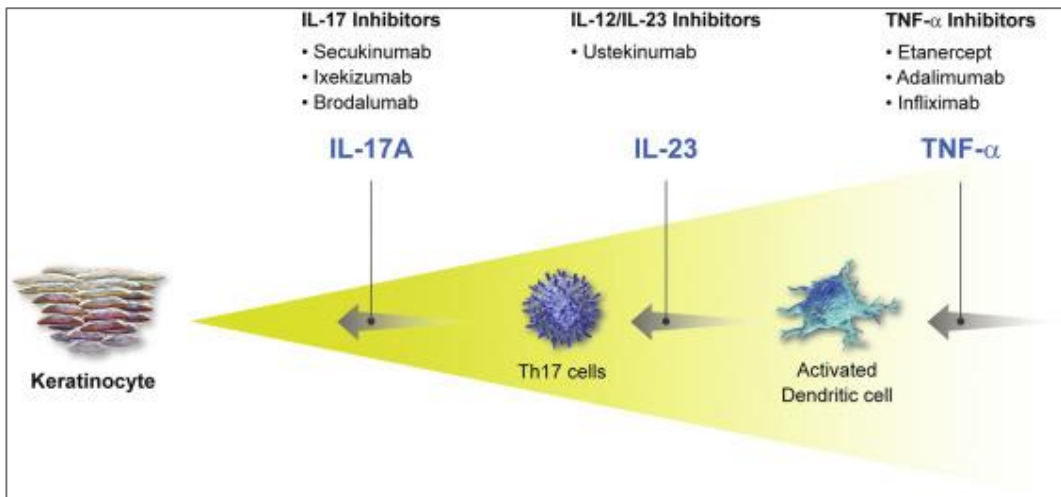


圖1、生物製劑作用機轉⁶

五. 結論

隨著生物製劑的出現，中至重度乾癬的治療進入另一個新紀元，系統性回顧與統合分析指出infliximab、secukinumab及ustekinumab比起adalimumab及etanercept在長期療效上有更好的表現²¹，相較於傳統乾癬的全身性治療藥物，生物製劑具高度專一性，較不會產生全身器官的副作用，但由於生物製劑的免疫抑制機轉，目前已

取得國內許可證的etanercept、infliximab、adalimumab、ustekinumab、secukinumab中，為確實監控及減少國內病人因使用TNF- α 抑制劑而發生結核病或B/C型肝炎之風險，在使用etanercept、infliximab、adalimumab、ustekinumab期間，應確實執行上市後風險管理計畫，才能避免相關風險的產生。

七. 參考文獻

1. Parisi, R. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology* 133, 377-385, doi:10.1038/jid.2012.339 (2013).
2. Tsai, T. F. et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci* 63, 40-46, doi:10.1016/j.jdermsci.2011.03.002 (2011).
3. Gladman, D. D., Anhorn, K. A., Schachter, R. K. & Mervart, H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 13, 586-592 (1986).
4. Sagoo, G. S. et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *The Journal of investigative dermatology* 122, 1401-1405, doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22607.x (2004).
5. Mallon, E., Bunce, M., Wojnarowska, F. & Welsh, K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *The Journal of investigative dermatology* 109, 183-186 (1997).
6. Lynde, C. W., Poulin, Y., Vender, R., Bourcier, M. & Khalil, S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 71, 141-150, doi:10.1016/j.jaad.2013.12.036 (2014).
7. Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. Psoriasis. *The New England journal of medicine* 361, 496-509, doi:10.1056/NEJMra0804595 (2009).

8. Thomas, C. L. & Finlay, A. Y. The 'handprint' approximates to 1% of the total body surface area whereas the 'palm minus the fingers' does not. *The British journal of dermatology* 157, 1080-1081, doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08183.x (2007).
9. Hsu, L., Snodgrass, B. T. & Armstrong, A. W. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *The British journal of dermatology* 170, 261-273, doi:10.1111/bjd.12654 (2014).
10. Barker, J. et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *The British journal of dermatology* 165, 1109-1117, doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10615.x (2011).
11. Saurat, J. H. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology* 158, 558-566, doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x (2008).
12. Bissonnette, R. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology* 63, 228-234, doi:10.1016/j.jaad.2009.08.040 (2010).
13. Griffiths, C. E. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *The New England journal of medicine* 362, 118-128, doi:10.1056/NEJMoa0810652 (2010).
14. Paul, C. et al. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). *The British journal of dermatology* 170, 425-434, doi:10.1111/bjd.12646 (2014).
15. Langley, R. G. et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine* 371, 326-338, doi:10.1056/NEJMoa1314258 (2014).
16. Thaci, D. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 73, 400-409, doi:10.1016/j.jaad.2015.05.013 (2015).

17. Blauvelt, A. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76, 60-69.e69, doi:10.1016/j.jaad.2016.08.008 (2017).
18. Griffiths, C. E. et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet (London, England)* 386, 541-551, doi:10.1016/s0140-6736(15)60125-8 (2015).
19. Lebwohl, M. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *The New England journal of medicine* 373, 1318-1328, doi:10.1056/NEJMoa1503824 (2015).
20. Papp, K. A. et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *The British journal of dermatology* 175, 273-286, doi:10.1111/bjd.14493 (2016).
21. Nast, A., Jacobs, A., Rosumeck, S. & Werner, R. N. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of investigative dermatology* 135, 2641-2648, doi:10.1038/jid.2015.206 (2015).