

類風濕關節炎 最新治療與發展

周淑儀醫生
風濕科專科醫生

最近有D關節痛, 會不會是患了類
風濕關節炎?

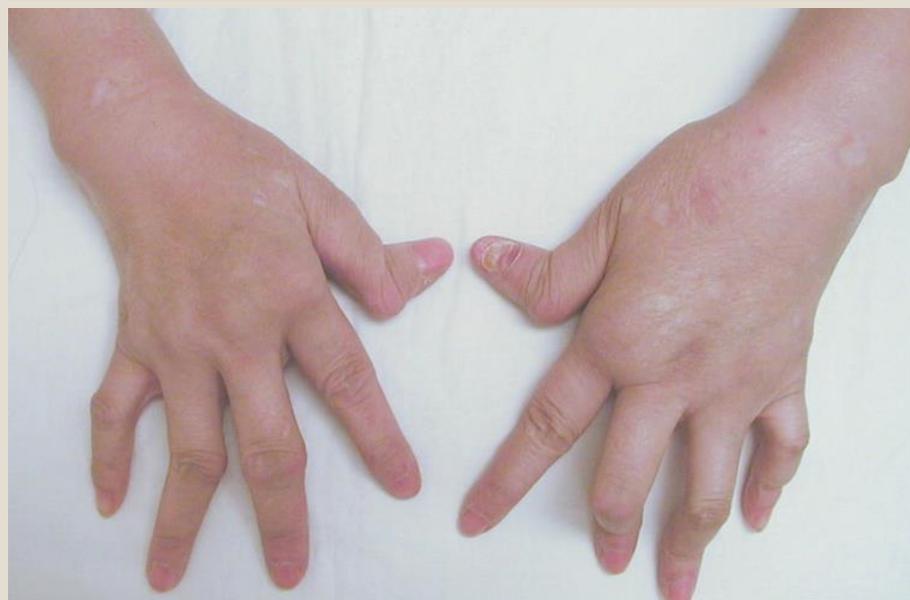


骨關節炎(風濕)



成因：關節退化

類風濕關節炎



成因：免疫系統失調

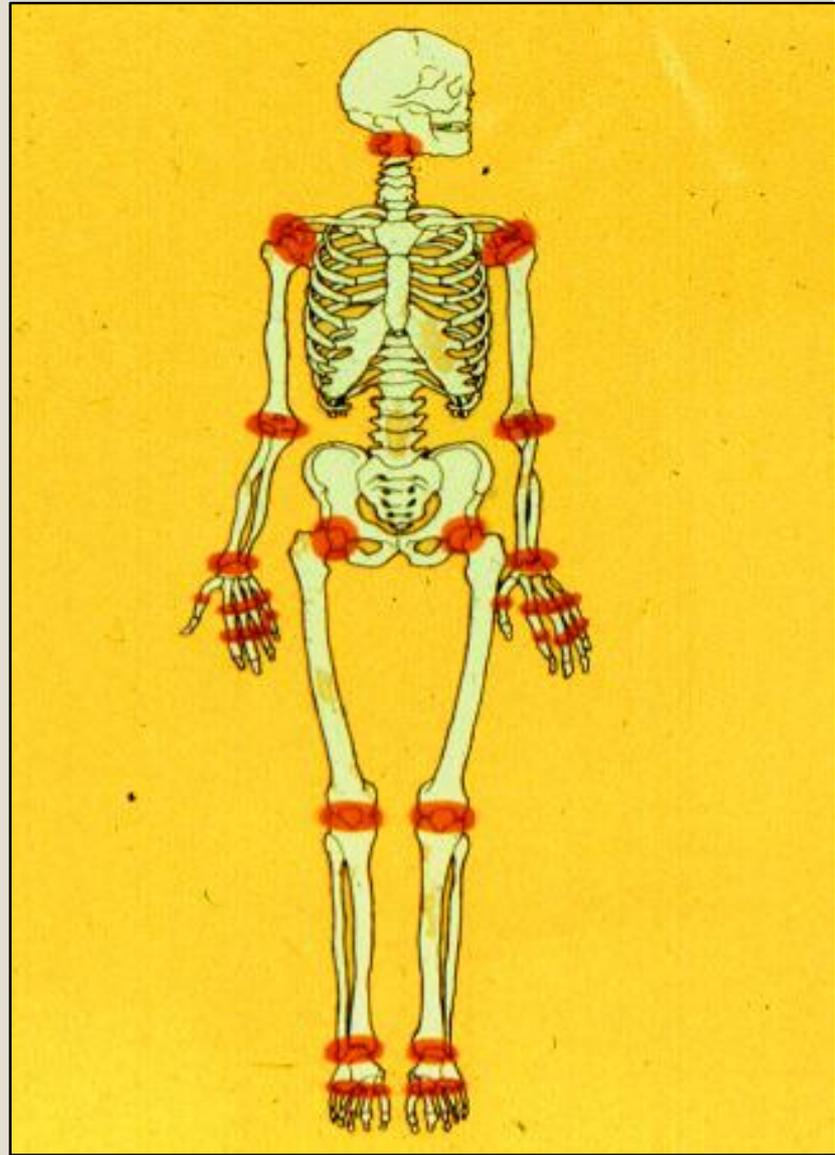
類風濕關節炎

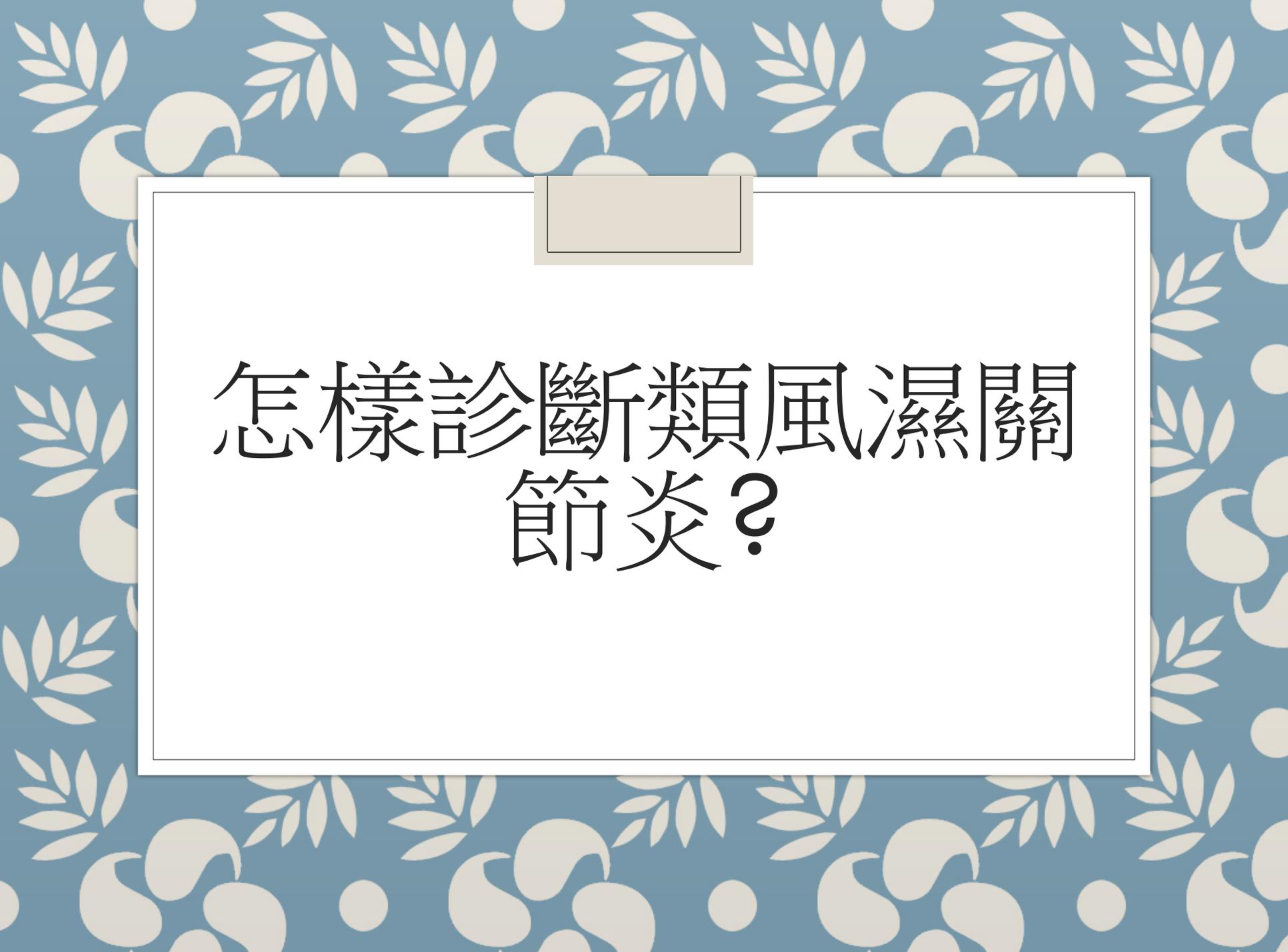
- 男性與女性的比例是一比四
- 多發性關節痛及對稱性
- 紅、腫、熱、痛及晨僵
- 影響活動能力
- 疲倦
- 食慾不振
- 輕微發燒
- 少數病人有其他器官的影響



受影響關節的分佈

- 對稱性的外周多關節炎
- 導致滑膜發炎
- 少見於軸性關節上





怎樣診斷類風濕關節炎？

最新：2010年歐美風濕學會聯合 (ACR/EULAR)類風濕關節炎分類定義

病人至少有一個關節臨床上確定滑膜發炎（關節腫脹），

而無法以其他疼痛解釋出滑膜發炎的原因

病人如果在以下條件的積分累積達到或超過 6分，將被診斷成為RA。

A. 受犯之關節

- 1 個大關節 0分
- 2 - 10個大關節 1分
- 1 - 3個小關節 2分
(不論是否有大關節受犯)
- 4 - 10個小關節 3分
(不論是否有大關節受犯)
- >10 關節 5分
(至少要有1個小關節)

B. 血清學

- RF和CCP檢查都是正常值 0分
- RF或CCP至少一項陽性，但數值低於正常值的3倍 2分
- RF或CCP至少一項陽性，且數值高於正常值的3倍 3分

C. 急性發炎指標

- CRP 和 ESR 正常 0分
- CRP 或 ESR 高於正常值 1分

D. 症狀出現時間

- 少於六週 0分
- 多於六週 1分

類風濕關節炎患病率

類風濕關節炎約影響全球人口的1%

在香港

- 平均每 1,000 人便有 3 至 4 人
- 男女比例約為 1 比 3
- 發病高峰期為 35 - 50 歲
- 但可以發病在幼兒至九十多歲的長者

類風濕關節炎對身體 的影響

關節變形



關節變形



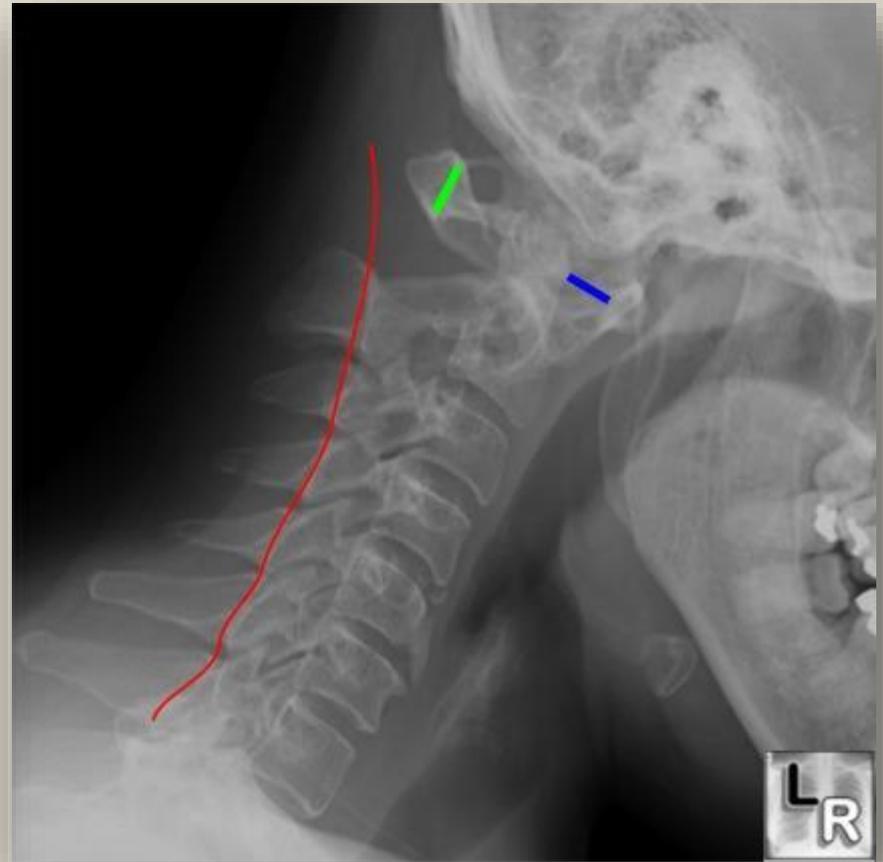
關節變形



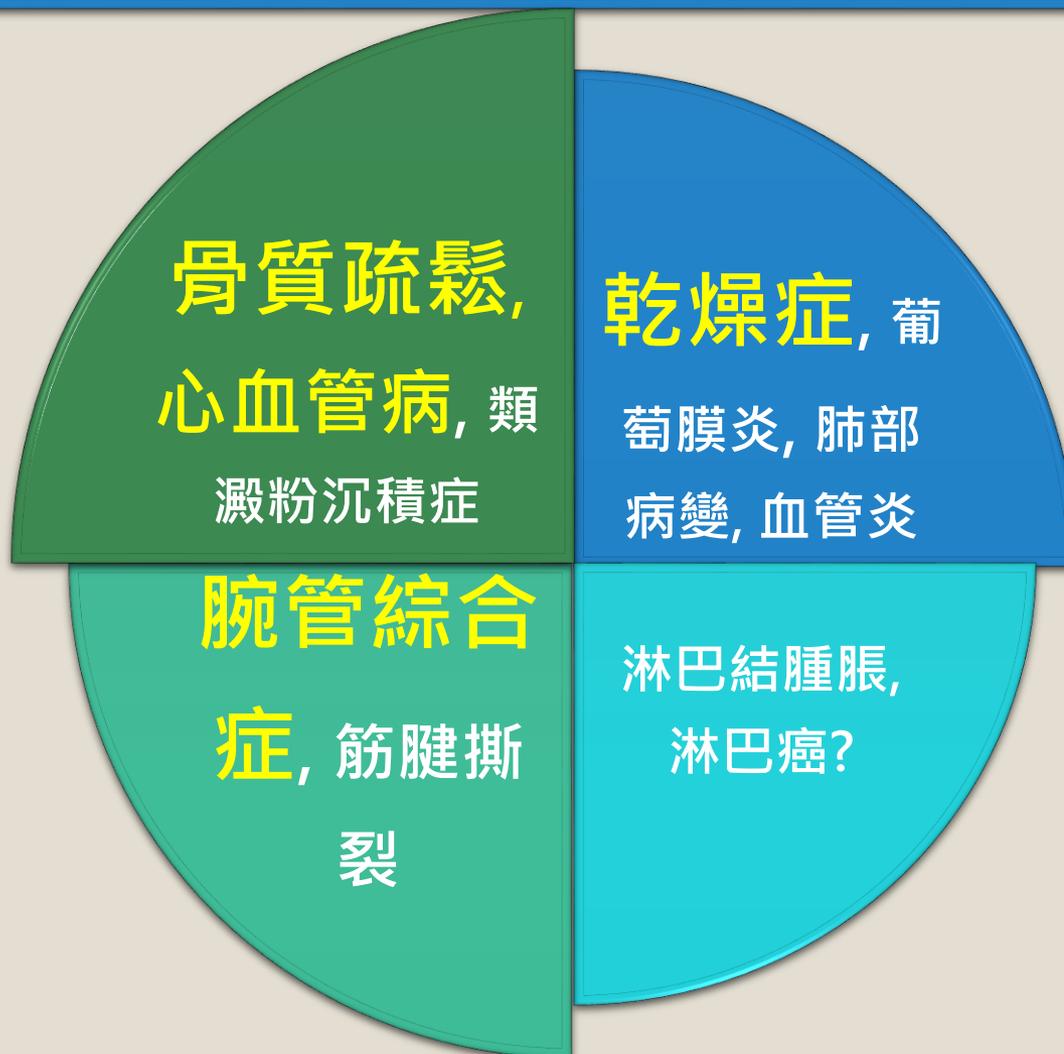


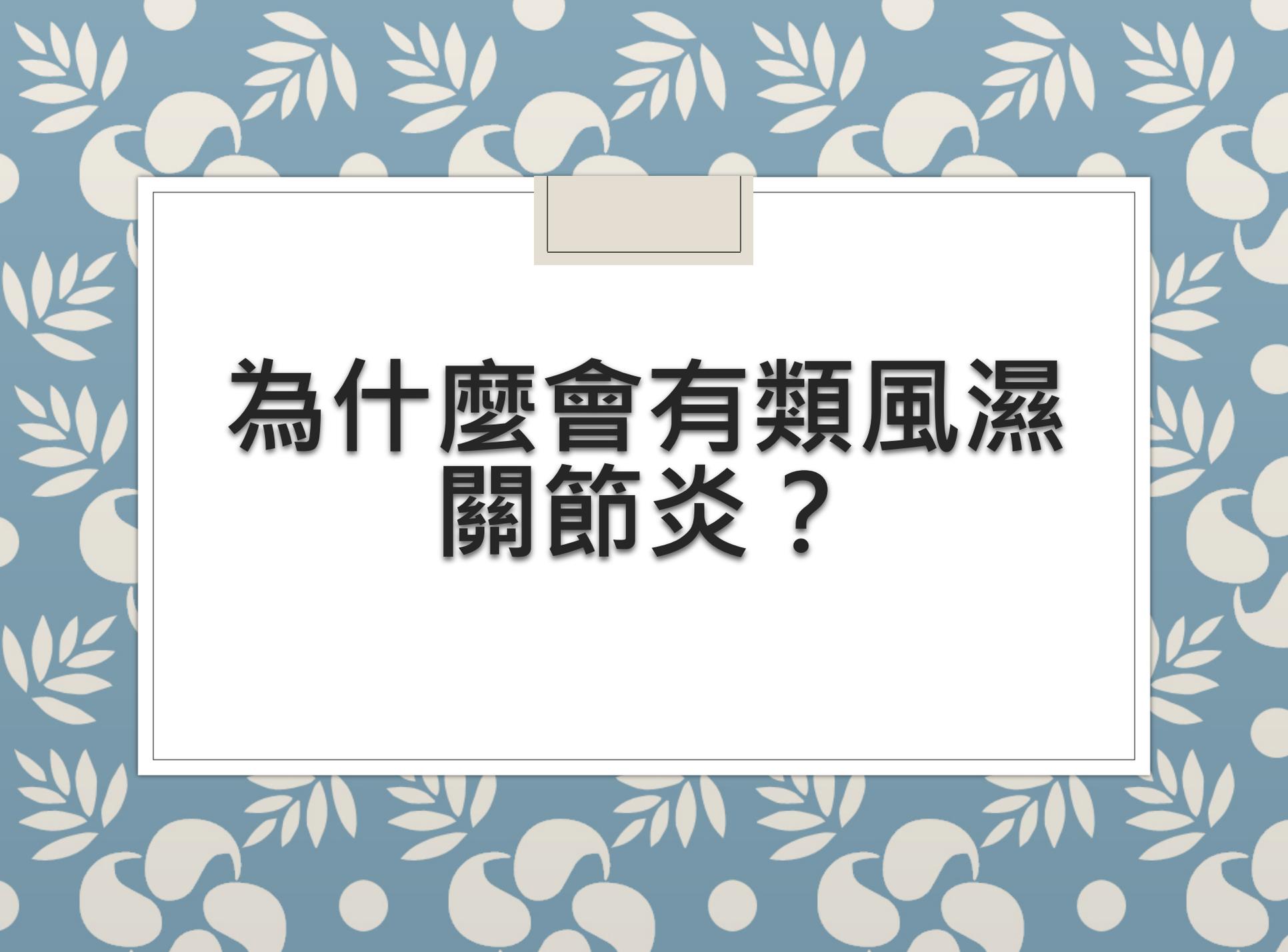
骨質侵蝕(X-光)

C1-2 頸椎脫位



類風濕關節炎的併發症





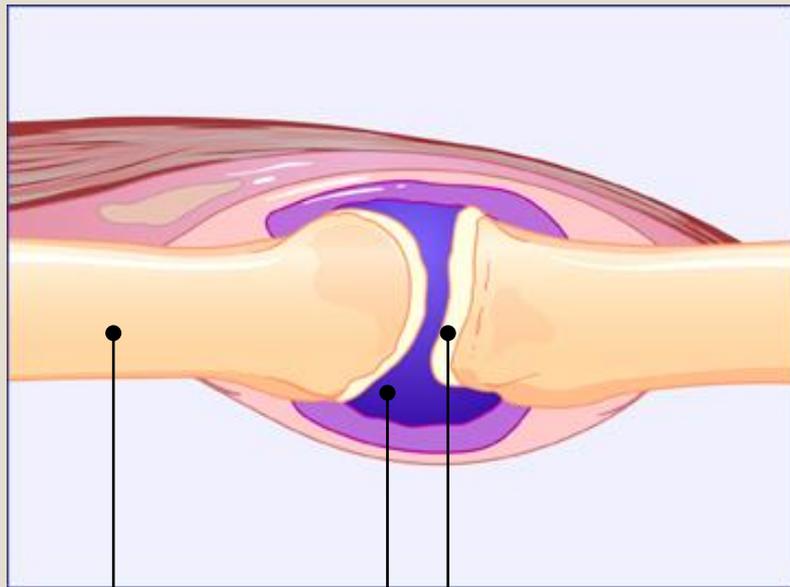
為什麼會有類風濕 關節炎？

類風濕性關節炎主要成因

- 遺傳
- 環境因素 (如細菌、病毒感染)
- 自身免疫系統失衡
- 荷爾蒙因素
- 吸煙

正常與類風濕關節

正常關節

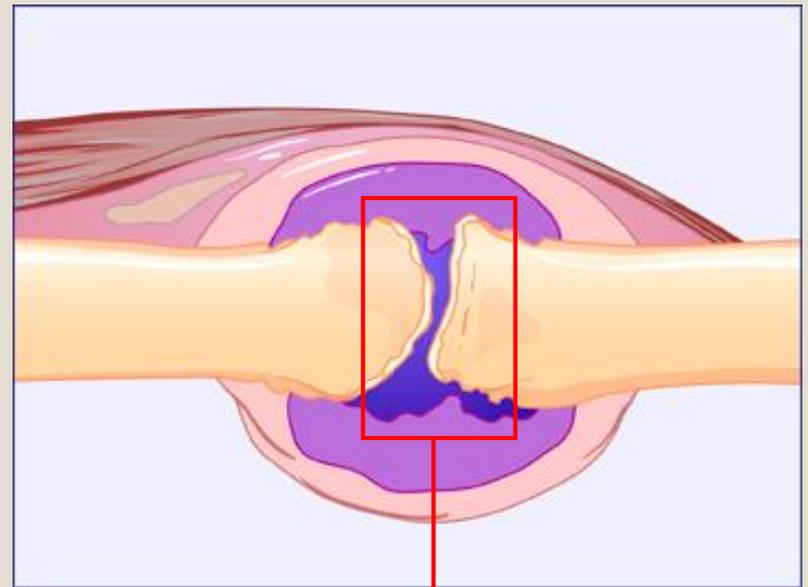


骨骼

滑液

軟骨

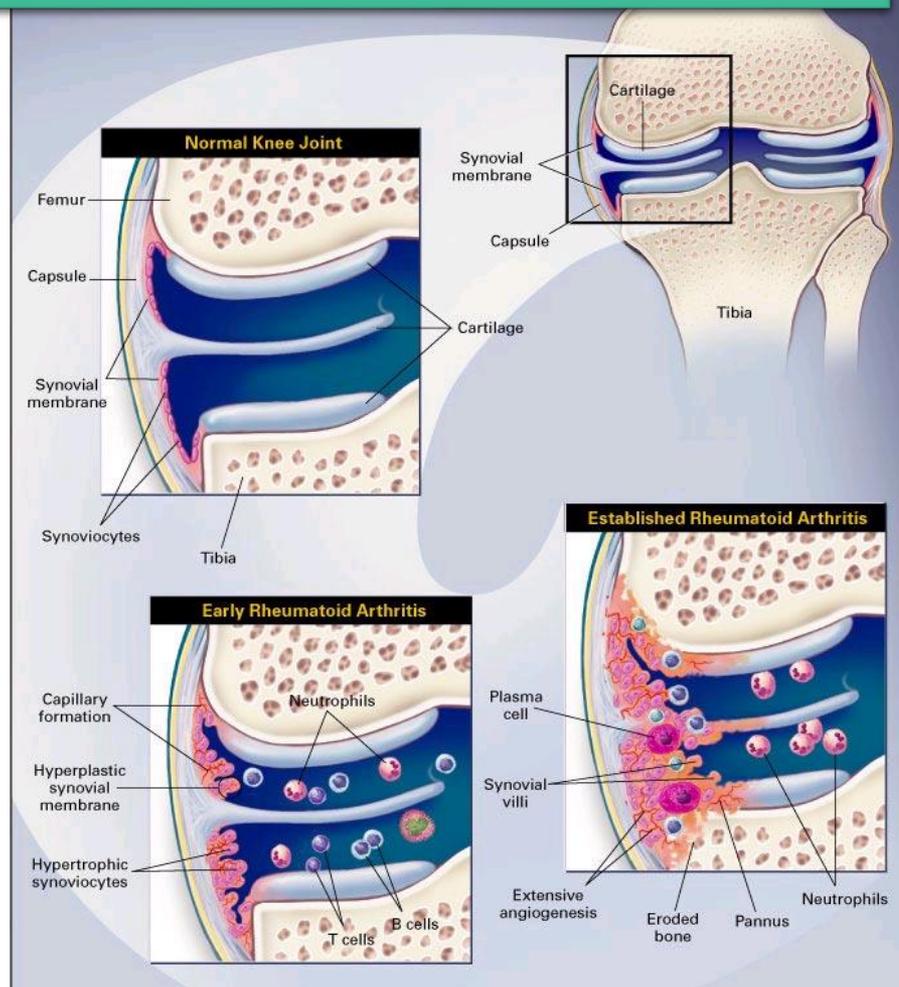
類風濕關節



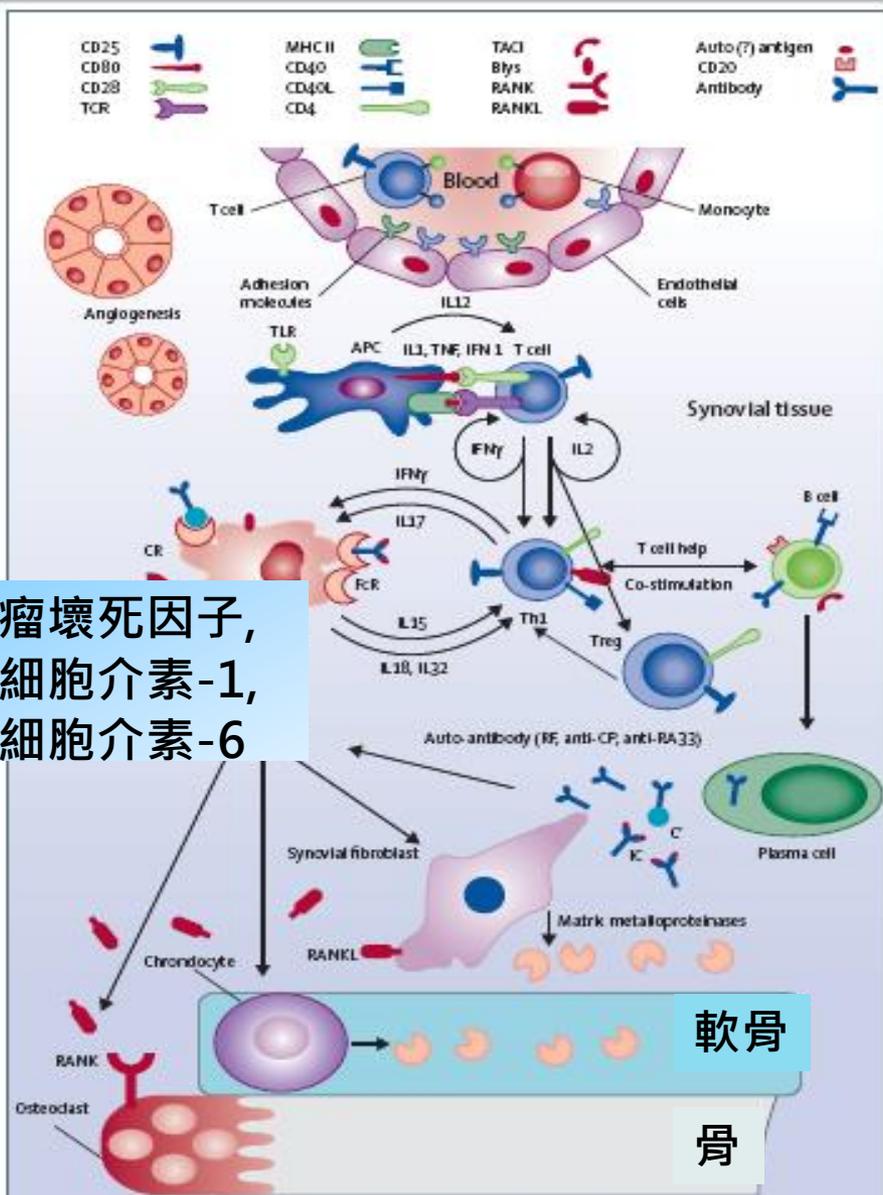
已被侵蝕之關節組織

類風濕關節發炎的病理

- 關節滑膜發炎
- 白血球進入滑膜
- 細胞因子受刺激上升



類風濕關節炎的病理

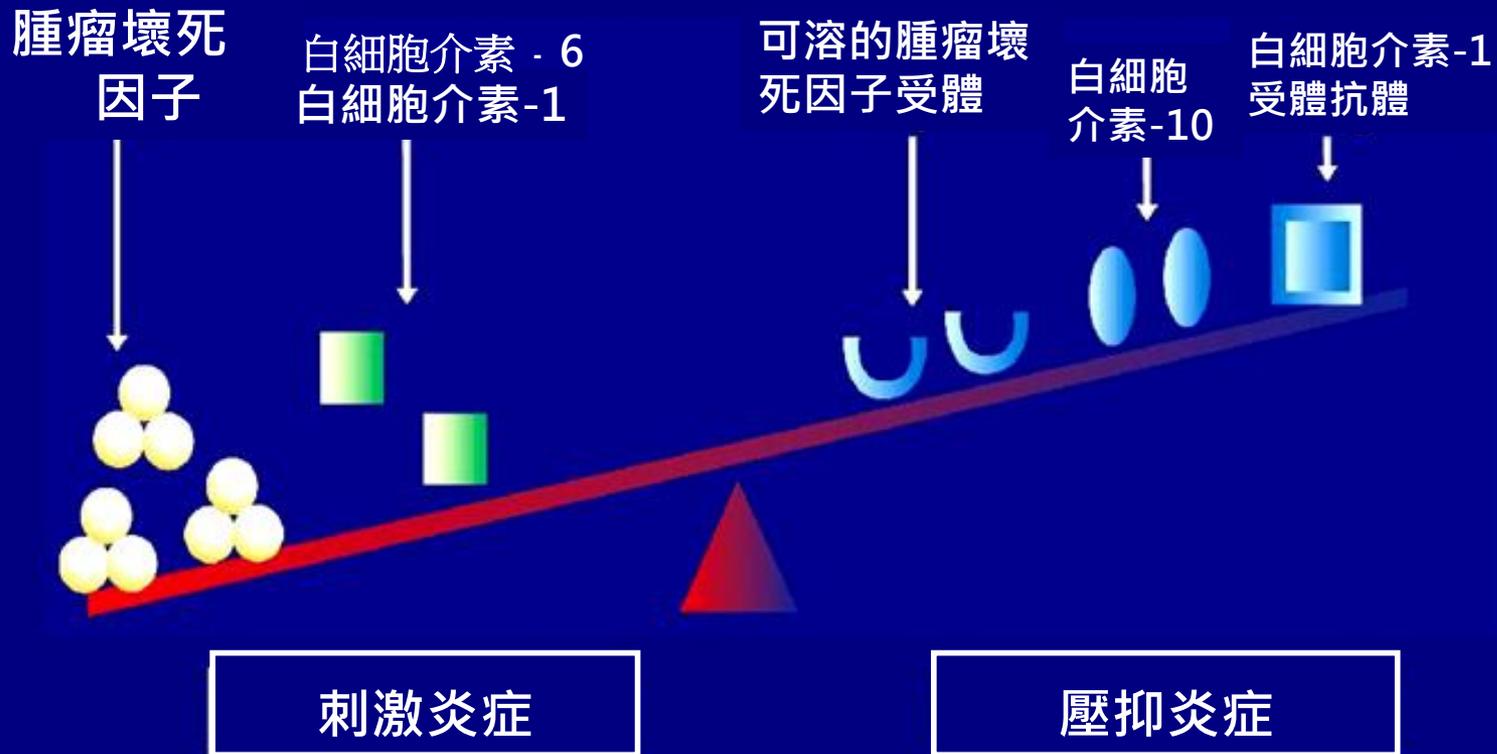


腫瘤壞死因子,
白細胞介素-1,
白細胞介素-6

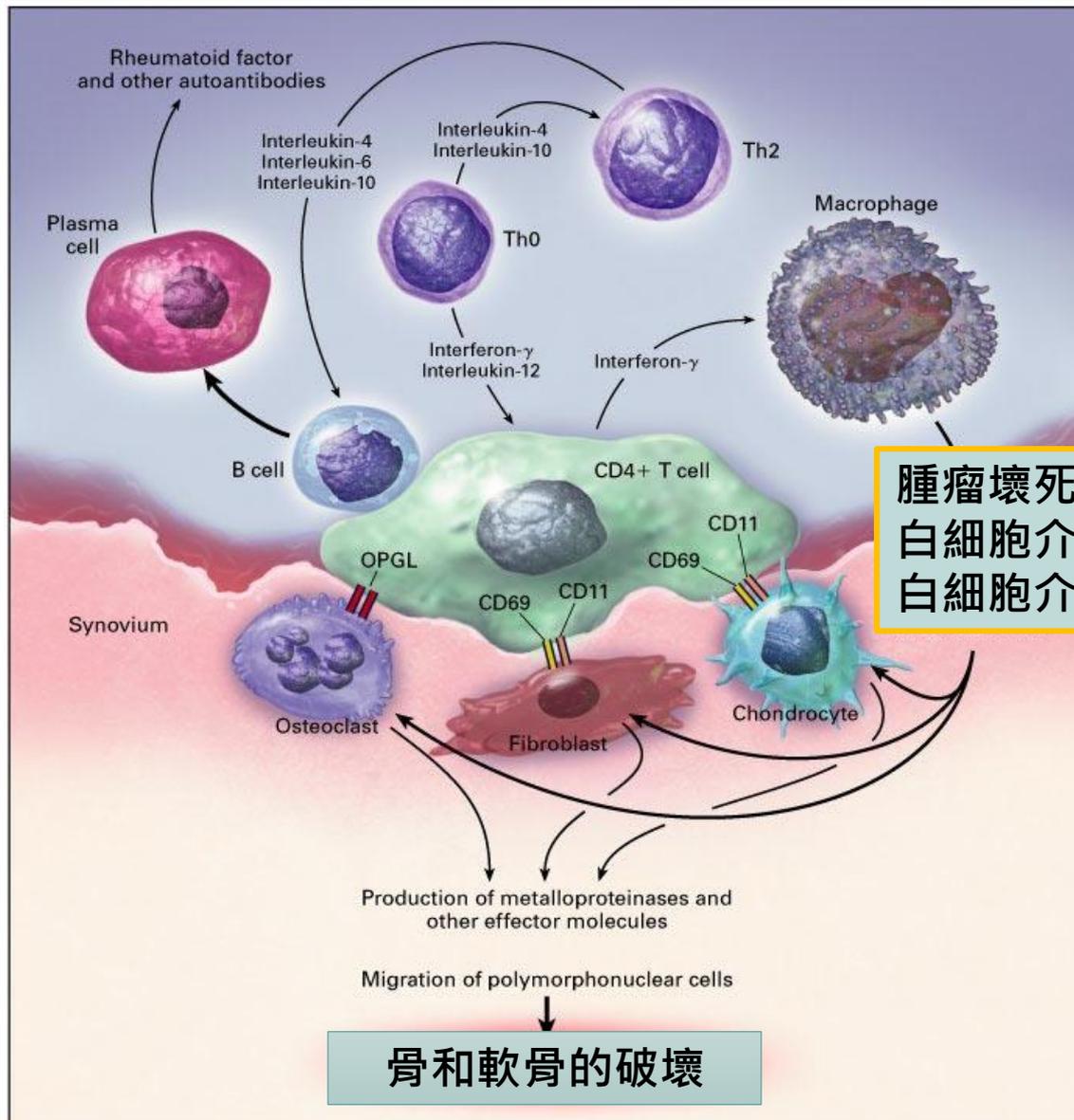
成因
免疫系統
失調

類風濕關節炎的病理

類風濕關節內細胞因子的失衡



類風濕關節炎的病理



腫瘤壞死因子,
白細胞介素-1,
白細胞介素-6

骨和軟骨的破壞



病向淺中醫

病向淺中醫

Disease
Onset
發病

Early
早期

Established
建立期

End Stage
末期

治療良機

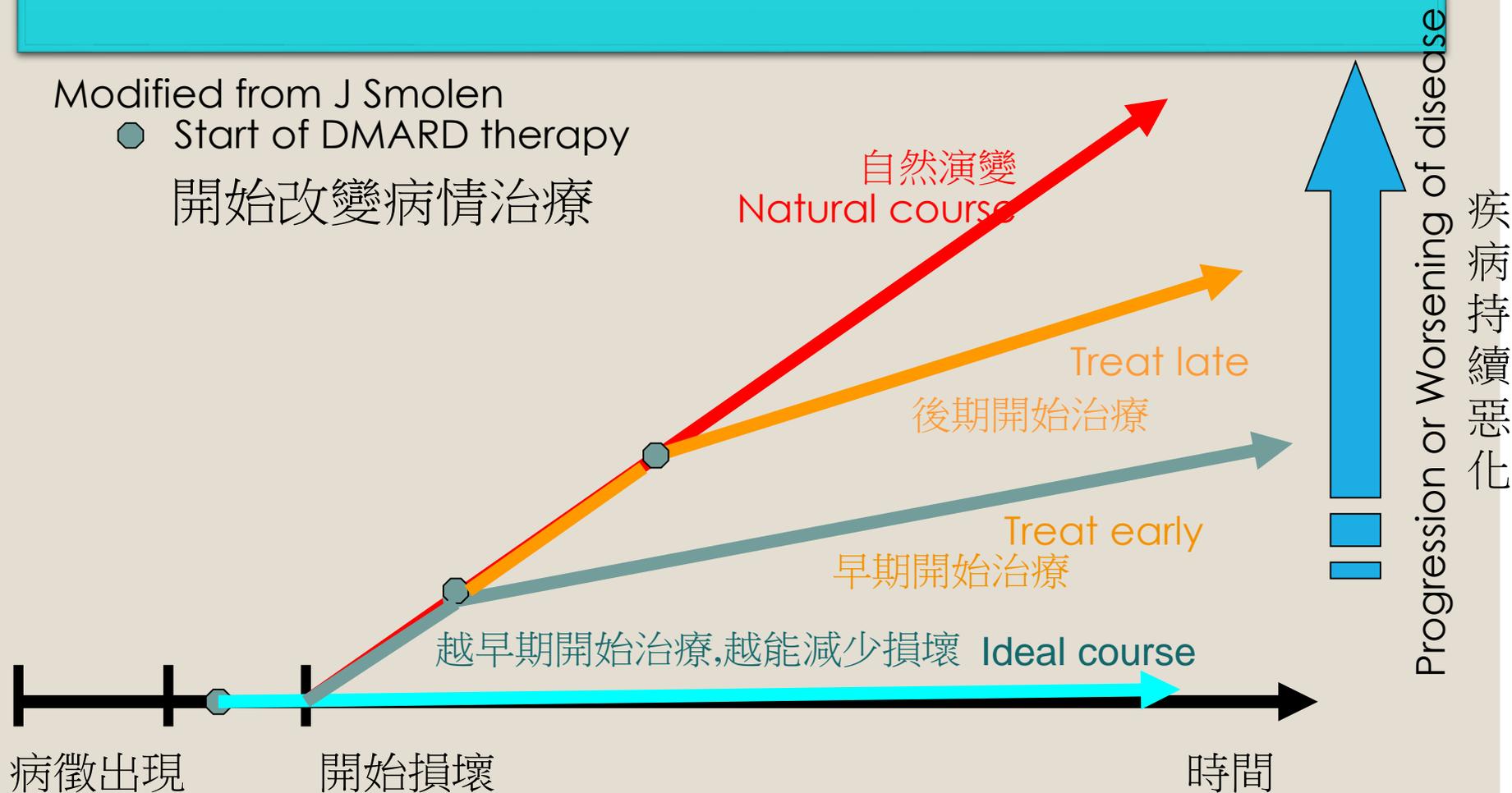
50%至70%病人在發病首2年後有X光放射偵測到的損壞

類風濕關節炎的演變

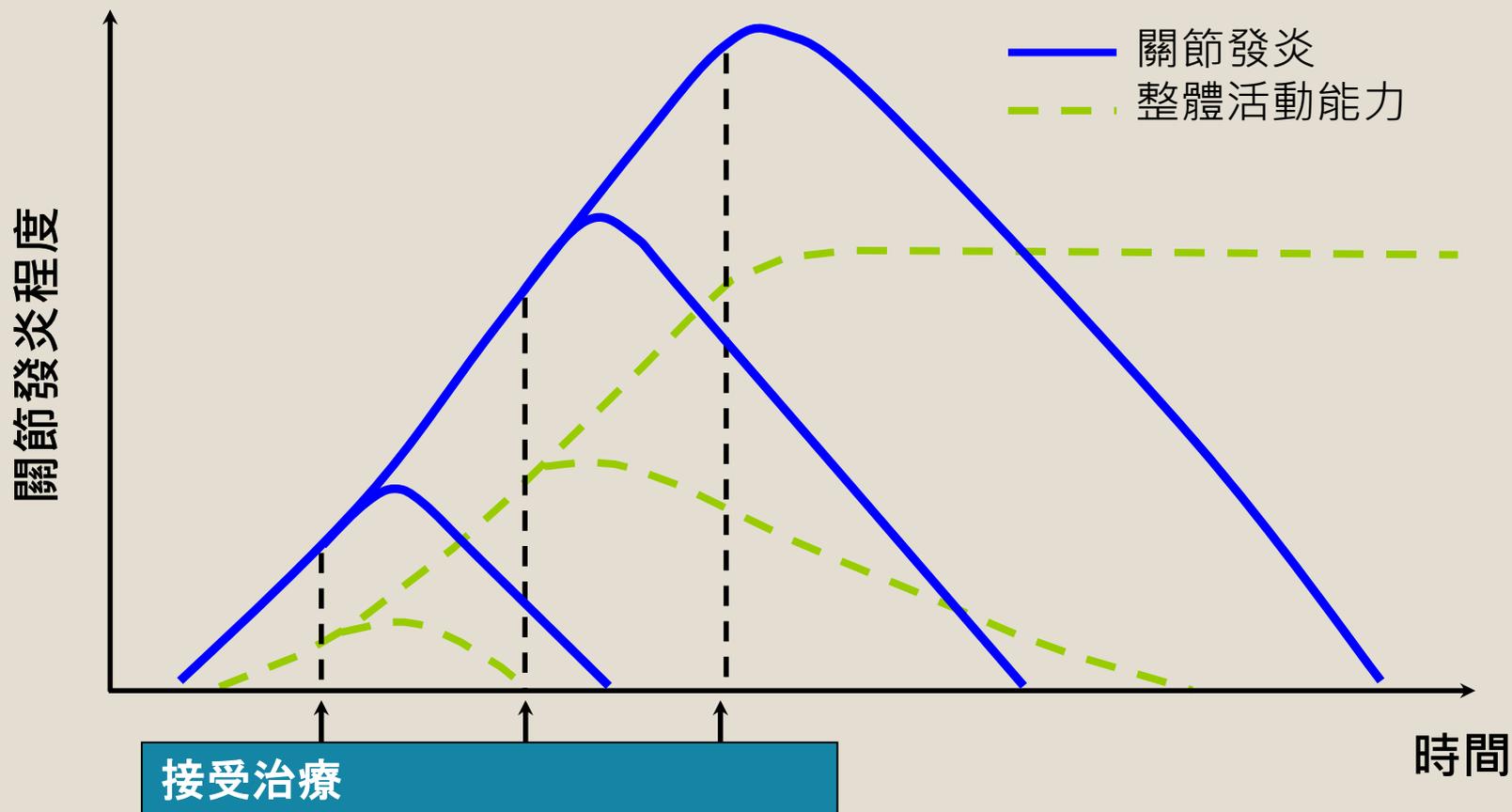
Modified from J Smolen

● Start of DMARD therapy

開始改變病情治療



類風濕性關節炎發病時間 與關節發炎程度的關係



臨床治療類風濕性關節炎的經驗顯示，如病人能早於**發病**
早期接受進取性治療，**能防止病情惡化**

治療類風濕關節炎的黃金時間

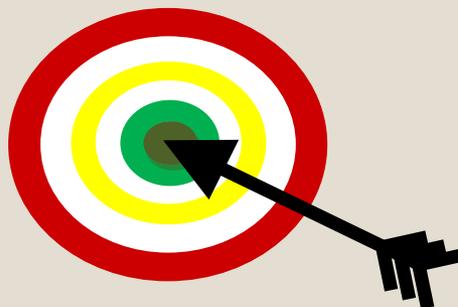


治療目標

緩解 (remission)

或者

低度疾病活動度 (low disease activity)



類風濕關節炎的藥物治療

傳統治療方案

傳統藥物治療

- 非類固醇抗炎藥 (NSAIDs)
- **改善病情抗風濕藥** (DMARDs)
- 類固醇 (Steroid)

新治療方案

生物製劑治療

- 抗腫瘤壞死因子生物製劑 (anti-TNF biologics)
- 抗白細胞介素-6生物製劑 (anti-IL6 biologics)
- 抗T細胞協同刺激生物製劑 (anti-T cell co-stimulation biologics)
- 抗B細胞生物製劑 (anti-B cell biologics)

口服標靶藥物

- JAK抑制劑

非類固醇抗炎藥 (NSAID)

Naprosyn 250mg



Voltaren SR 75mg



Voltaren SR 100mg



Feldene 10mg



Indocid 25mg



Brufen 200mg



Arcoxia 60mg



Celebrex 200mg



改善病情抗風濕藥

Methotrexate
2.5mg 甲胺喋呤



Hydroxychloroquine
抗瘧疾藥 200mg



Sulphasalazine 500mg
柳氮磺胺吡啶



Leflunomide 20mg
來氟米特



Prednisolone
類固醇 5mg



Cyclosporine 環孢素



生物製劑

抗腫瘤壞死因子生物製劑 (anti-TNF biologics)



抗T細胞協同刺激生物製劑 (anti-T cell co-stimulation biologics)



抗白細胞介素-6生物製劑 (anti-IL6 biologics)



抗B細胞生物製劑 (anti-B cell biologics)



口服標靶藥物

JAK抑制劑



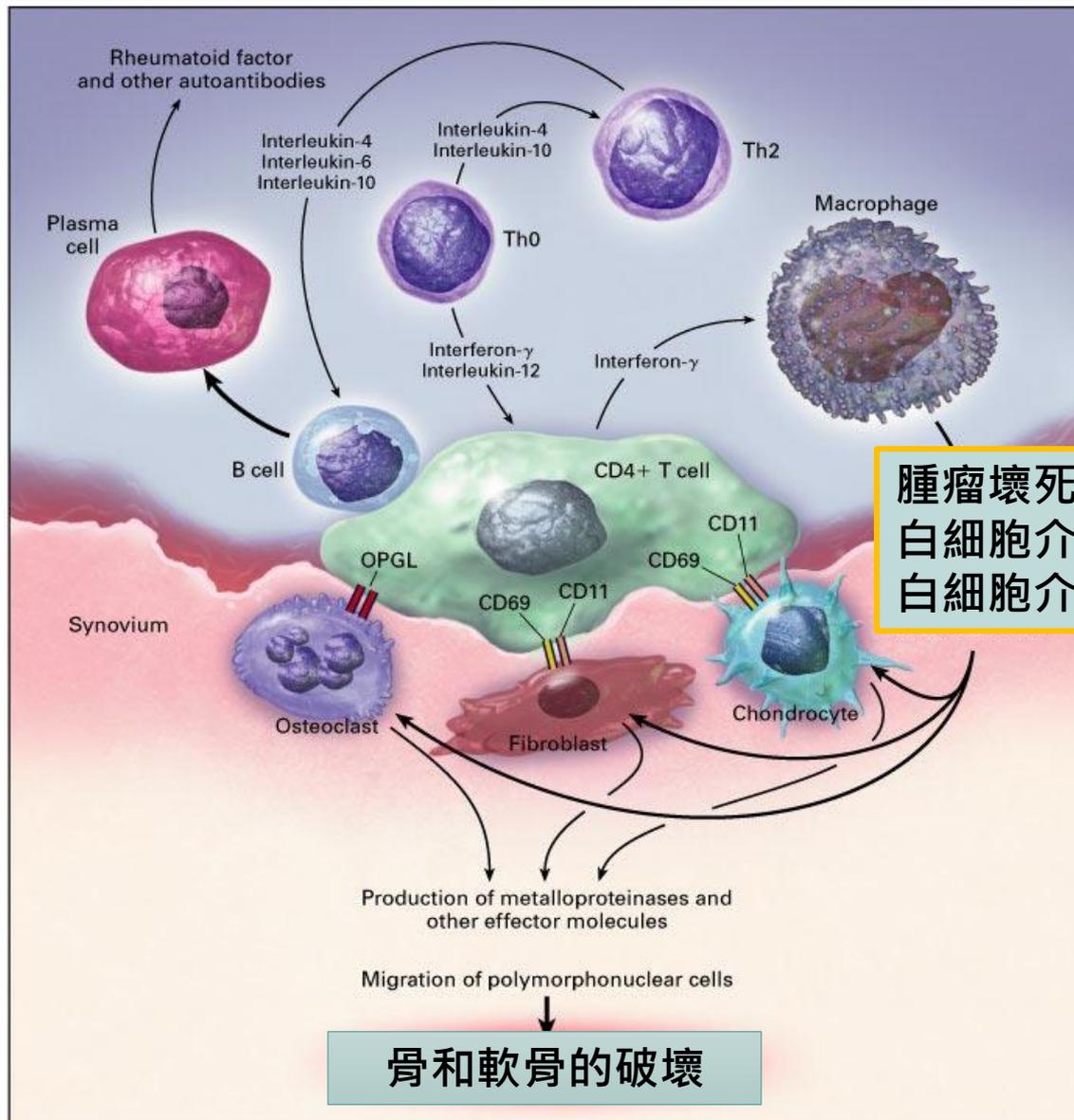
口服標靶藥物和生物製劑

分子	可影響的細胞激素數量	依賴JAK的細胞激素		不依賴JAK的細胞激素		T細胞
		IL-6	IL-2,4,7,9,10,12,15,21,22,23 IFN- α / β / γ	TNF- α	IL-1RA, 1 α , 1 β , 11, 13, 17, 18 TGF β	
口服標靶藥物	JAK 抑制劑 (托法替布)	>8	✓	✓		
生物製劑	TNF- α 抑制劑	1		✓		
	IL-6 抑制劑	1	✓			
	T-細胞融合抑制劑	n/a				✓

標靶藥物控制細胞內的JAK路徑，更全面覆蓋引致類風濕關節炎的多個細胞激素

1. McInnes IB, Schett G. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-442. 2. McInnes IB, Schett G. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. 3. Kontzias A et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(4):464-470. 4. O'Sullivan L et al. *Mol Immunol*. 2007;44(10):2497-2506. 5. Jiang J et al. *J Med Chem*. 2008;51(24):8012-8018.

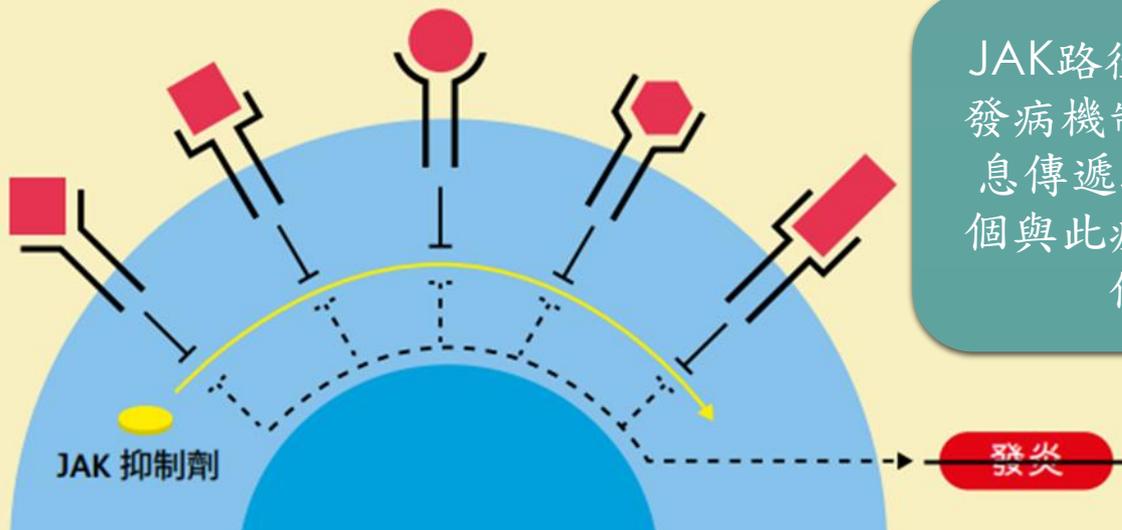
生物製劑的機理



托法替布針對JAK路徑

圖：標靶藥托法替布阻斷引致類風濕性關節炎
炎症和關節受損的多種細胞激素共同路徑

◆ ■ ● ● ■ 細胞激素 (如 α 型干擾素、 β 型干擾素、白細胞介素-6、白細胞介素-12)
Y Y Y Y Y 細胞激素 受體



JAK路徑是類風濕關節炎
發病機制中的一種化學訊
息傳遞路徑，當中至少8
個與此症有關的細胞激素
使用此路徑

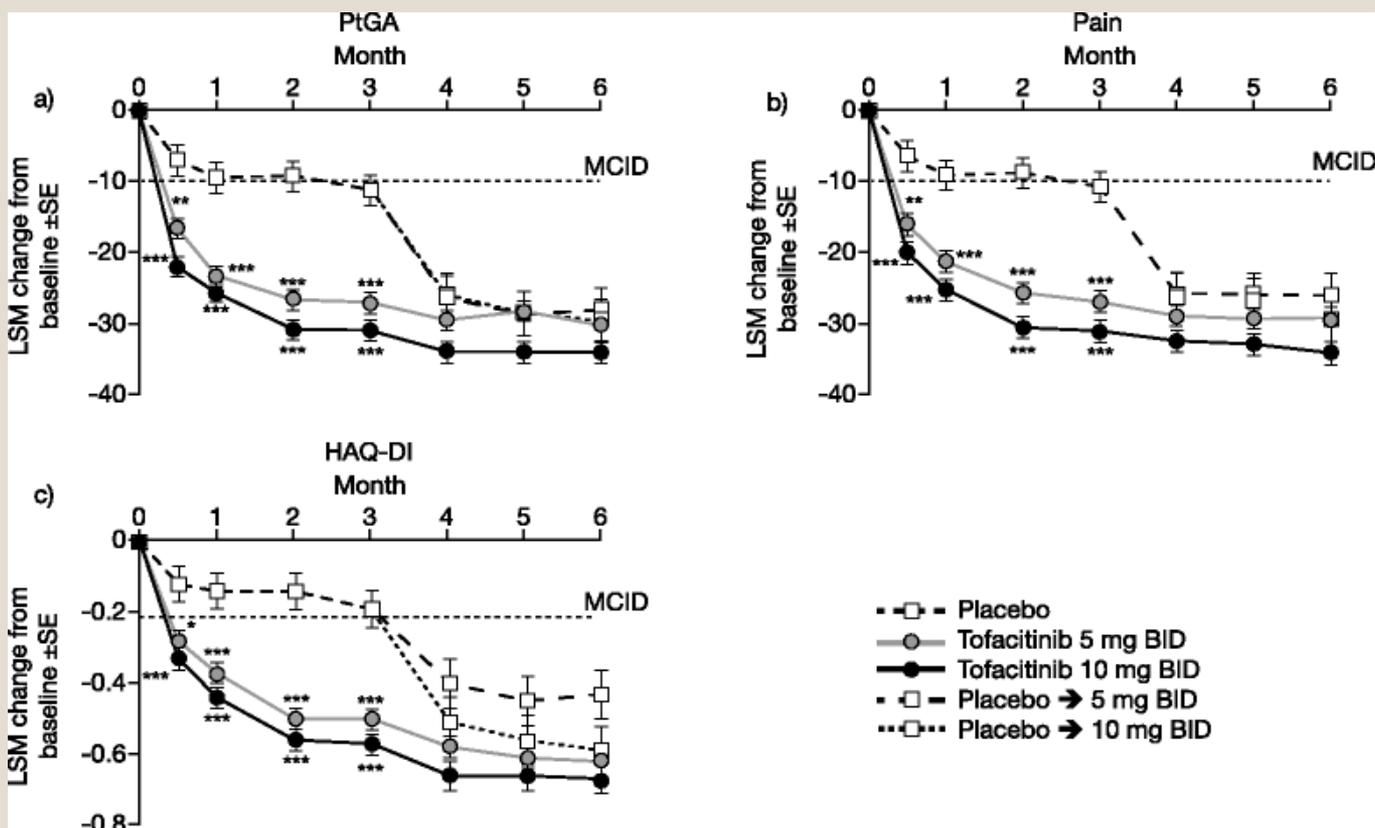
傳統藥物治療的限制

起效較慢，
患者或需
6個月才達
至緩解

傳統藥物
副作用較多

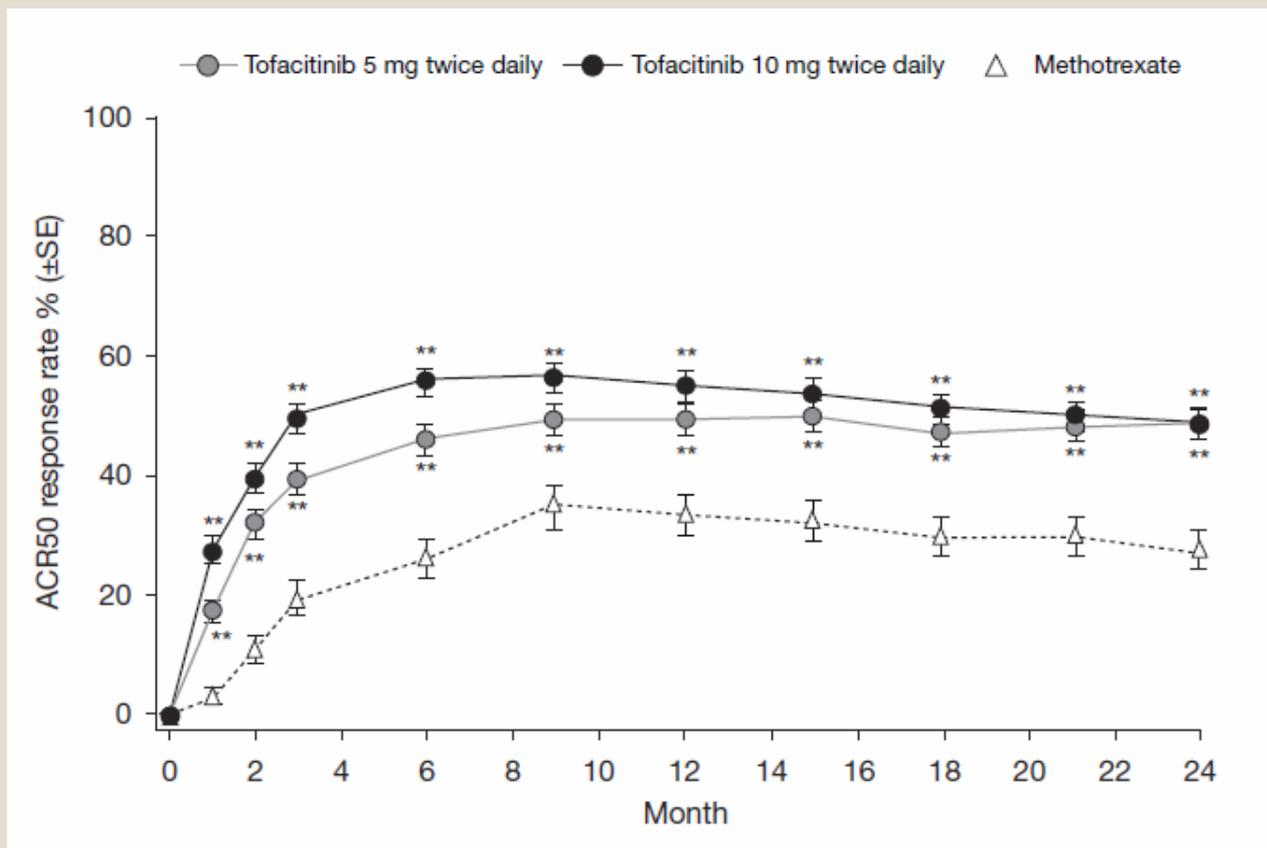
為提升療效及
紓緩副作用，
有時需要組合
多種藥物
(可多達10種)

托法替布對比安慰劑的療效



611個類風濕關節炎的病人, 曾服用其他改善病情抗風濕藥而效果未如理想

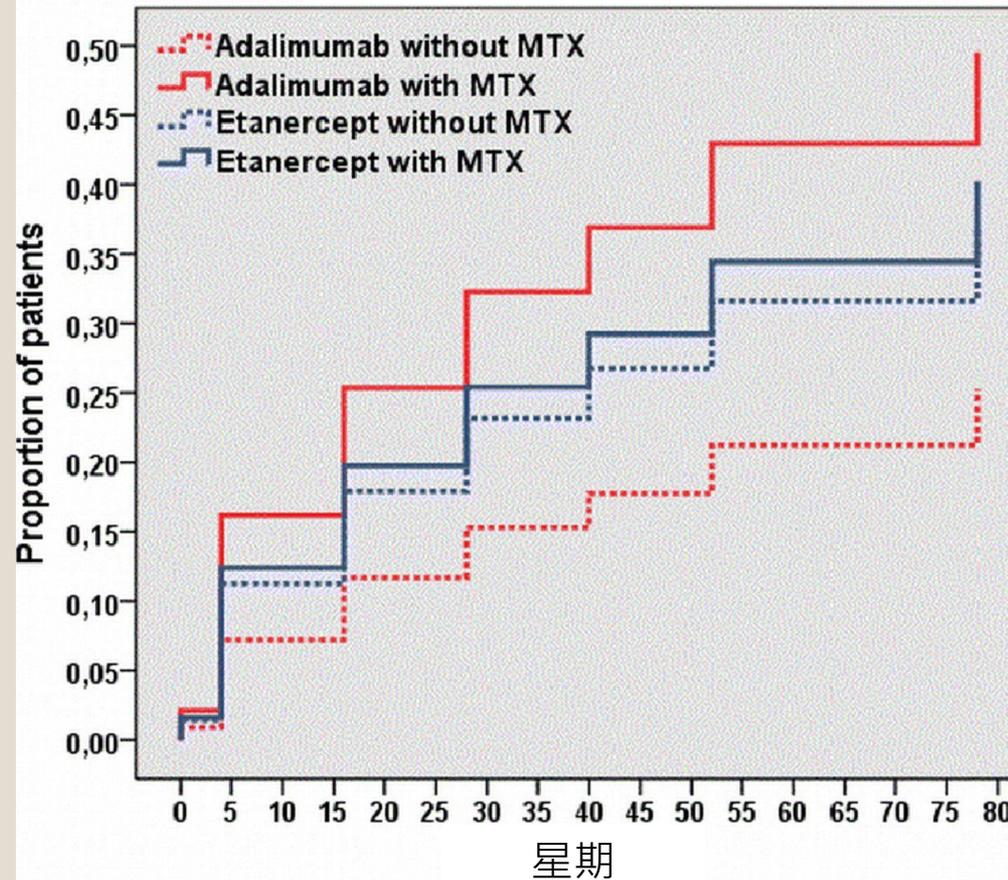
托法替布對比甲胺喋呤的療效



956個新患類風濕關節炎的病人，
而從未服用改善病情抗風濕藥

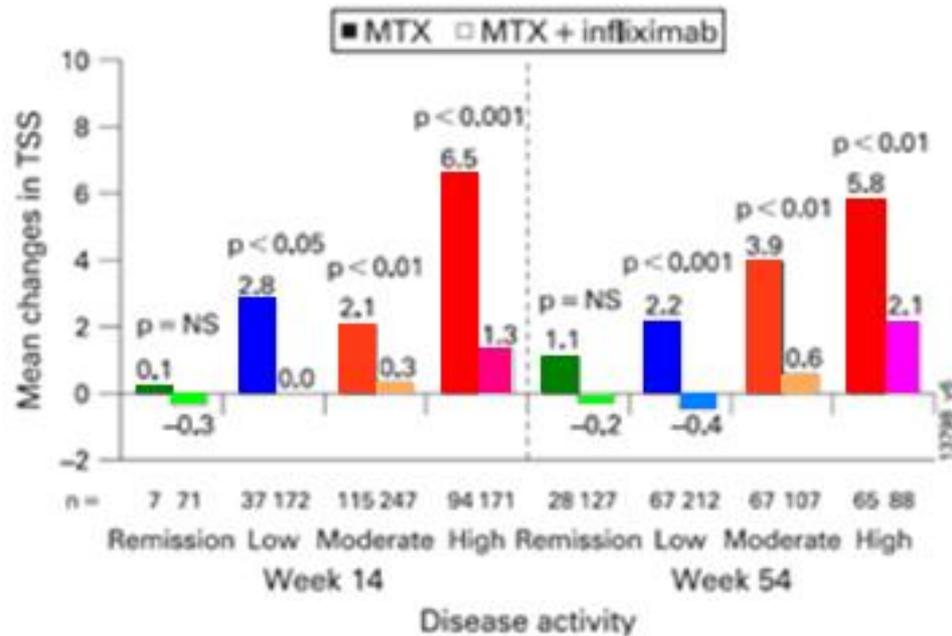
復邁(Humira)和恩利(Enbrel)的療效

達到緩解的病人數目



* Baseline characteristics that changed the beta >10% were included in the model, but did not change the results significantly (data not shown).

類克能有效且持久的減緩關節變壞



Changes in total Sharp score from baseline to week 54 by disease activity, as classified by the simplified disease activity index, at weeks 14 and 54. MTX, methotrexate; TSS, total Sharp score.

生物製劑有可能引起的副作用

- 常見 **Common**

- 注射位置敏感反應
Injection site reaction
- 感染: 上呼吸道感染, 感冒, 鼻竇炎, 氣管炎, 帶狀疱疹 (生蛇)(2-16%)
- 肝酵素升高(3-4%)

- 不常見 **Less common**

- 靜脈注藥反應
Infusion reactions

- 比較少出現,但重要的副作用

- 嚴重感染 2-4 倍
- 淋巴瘤
- 沒有證據增加腫瘤的機會
- **Anti-DNA** 抗體, 但得狼瘡病則很罕見
- 脫髓鞘疾病 **Demyelinating disease**
- 全血球減少症 (**Pancytopenia**)和再生障礙性貧血 (**aplastic anemia**)
- 心臟衰竭
- 銀屑病

口服標靶藥物有可能引起的副作用

- 常見**Common**

- 感染: 腸胃炎(4%), 鼻咽炎(3.8%), 上呼吸道感染(4.5%)
- 頭痛(4.3%), 血壓升高(1.6%)
- 血脂升高(低密度膽固醇上升15%, 高密度膽固醇上升10%)

- 不常見**Less common**

- 白血球降低(0.04 – 0.07%), 肝酵素升高(0.5-1.3%)
- 嚴重感染 (1.7 – 2.7次/100人-年): 肺炎, 蜂窩炎, 帶狀疱疹(生蛇), 尿道感染
- 可能增加腫瘤的機會(0.3 – 0.4次/100人-年)



類風濕關節炎的非藥物治療

物理治療



職業治療 支架使用及關節保護法



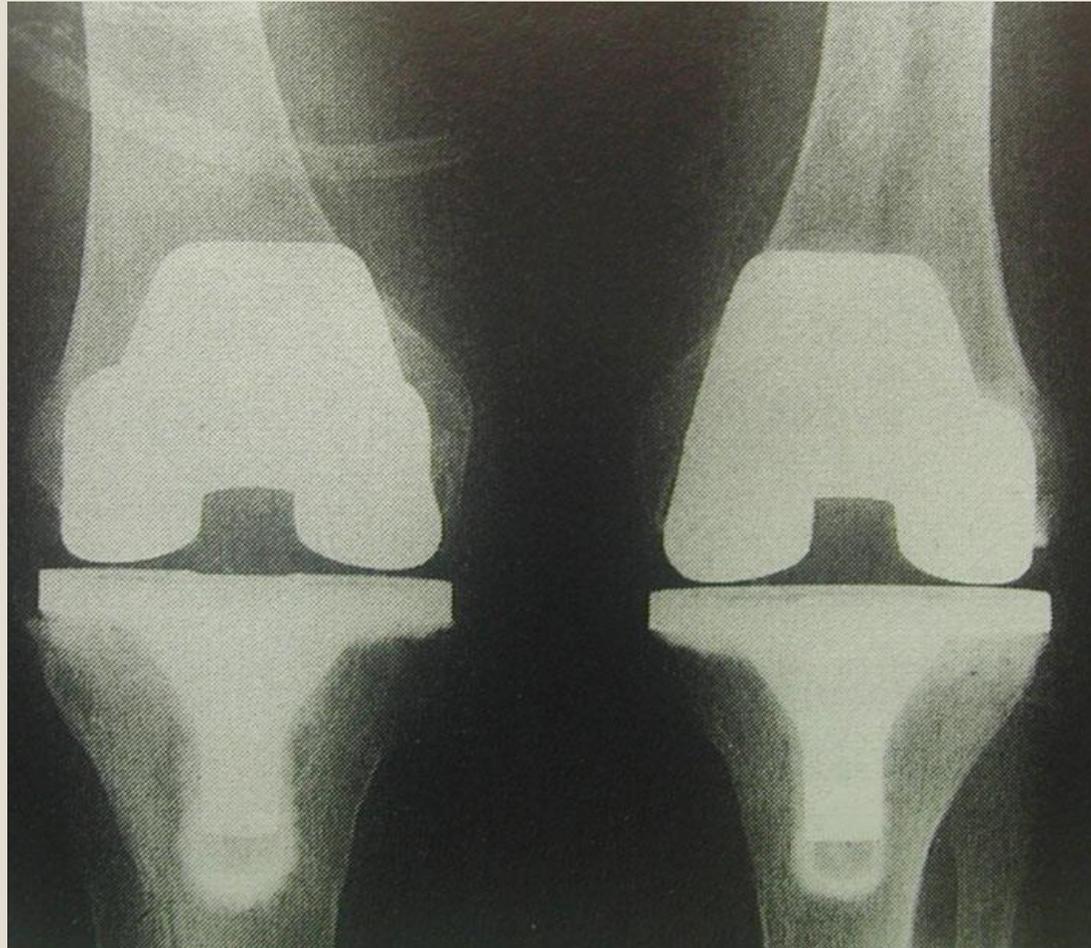
休息用支架



工作用矯形器



Total knee replacement 全膝關節置換



謝謝!

