

# 生育與遺傳

葉文龍醫生

香港風濕病學學會會長

東華三院綜合診斷及治療中心臨床服務總監



# 風濕病的種類



強直性脊柱炎

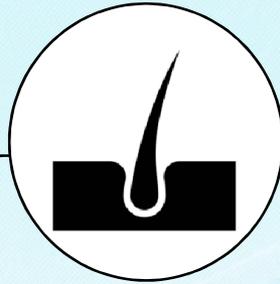
類風濕性關節炎

痛風

纖維肌痛

骨關節炎

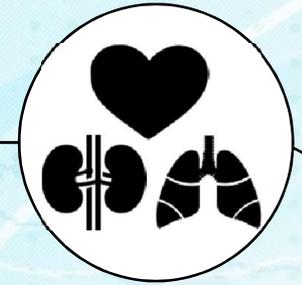
骨質疏鬆症



銀屑病關節炎

硬皮病

皮肌炎/多發性肌炎



系統性紅斑狼瘡

發炎性關節病/免疫系統性疾病

非發炎性關節病

# 內容大綱

- 風濕患者對孕的顧慮
- 風濕病是遺傳病嗎？
- 懷孕對風濕病之影響
- 風濕病對懷孕之影響
- 風濕藥物對生育及懷孕之影響
- 風濕病患者何時懷孕較為合適？
- 總結



# 情緒和經歷：病人的關注

## 類風濕關節炎

## 強直性脊椎炎

## 銀屑病關節炎



懷孕前

- 主要關注：  
擔心由於症狀而無法照顧兒童

- 儘管恐懼，  
婦女仍然選擇懷孕

- 主要關注：  
害怕給孩子傳遞疾病

- 儘管恐懼，  
婦女仍然選擇懷孕

- 主要關注：  
害怕給孩子傳遞疾病

- 有些女性因為這個原因  
選擇不懷孕

產後

# 情緒和經歷：病人的關注

類風濕關節炎

強直性脊椎炎

銀屑病關節炎



懷孕期間

- 在嘗試受孕時停止治療，但懷孕後開始醫生推薦的治療

- 選擇停止治療而不讓胎兒承受安全風險

- 選擇停止治療而不讓胎兒承受安全風險

- 最終選擇服用藥物，但期待從病友獲得關於藥物的其他意見

- 由於缺乏信息而是安全的，所以不相信目前可用的選項

- 由於缺乏信息而是安全的，所以不相信目前可用的選項

- 很少採用生物製劑

產後

# 情緒和經歷：病人的關注

## 類風濕關節炎

## 強直性脊椎炎

## 銀屑病關節炎



## 產後

產後  
產後

- 產後恢復治療，管理疾病復發

- 病人因為抱嬰而導致疼痛，難以進行母乳喂養

- 繼續不接受藥物治療，因希望進行母乳喂養

- 病情不干擾母乳喂養

- 少數病人選擇不餵哺母乳，因為他們已經接受了藥物治療，希望保護寶寶

- 繼續不接受藥物治療，因希望進行母乳喂養和/或將來再要另一個孩子

- 病情不干擾母乳喂養

- 少數病人選擇不餵哺母乳，因為他們已經接受了藥物治療，希望保護寶寶

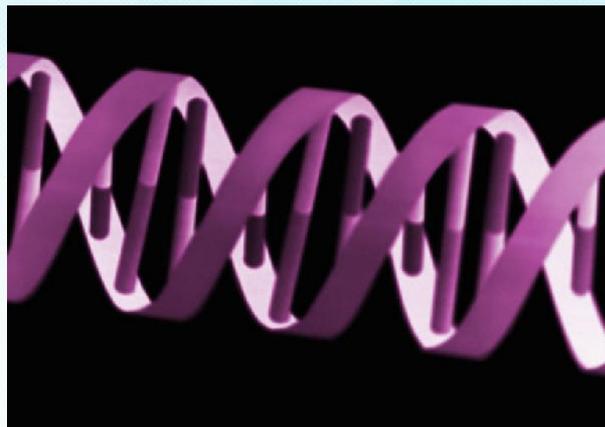
# 患上風濕病可以懷孕嗎？

以前的見解：風濕病人不適宜懷孕。

現在：在適切的產前安排以及各團隊配合下，大部份風濕病人能夠進行正常懷孕，組織美滿家庭。

# 風濕病是遺傳病嗎？

- 風濕病並不是一種直接遺傳的疾病



# 風濕病的主要成因

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



# 風濕病的遺傳性機率與正常人口比較

	父母或兄弟姊妹為患者之發病率	一般人發病率
類風濕關節炎 (RA)	0.8%	0.5%
強直性脊柱炎 (AS)	1.4%	0.35%
	20% (帶HLA B27基因)	5% (帶HLA B27基因)
銀屑病關節炎 (PSA)	5%	0.3-1%
紅斑狼瘡病 (SLE)	8%	0.08%
二型糖尿病	9%	3%

# 懷孕對風濕病之影響



# 懷孕對風濕病之影響

- 類風濕關節炎 **RA**：病情舒緩 **55-95%**
- 銀屑病性關節炎 **PsA**：**59%**患者注意到疾病活躍度有所改善或降下
- 強直性脊椎炎 **AS**：**40%**在懷孕期間有改善
- 系統性紅斑狼瘡 **SLE**：病發率提高
  - 主要是輕度病發，病徵輕微；特別是懷孕中期(妊娠中3個月)
  - 如病情穩定中進入懷孕，病發機率下降

# 懷孕對風濕病之影響

- 抗磷脂綜合症候群 **APS**
  - 懷孕本身增加併發風險：妊娠毒血症(高血壓、水腫、蛋白尿)、血栓塞之風險
- 肺動脈血壓高 **Pul HT**
  - 狼瘡、**APS**、硬皮症(系統性硬化症)
  - 懷孕期間普遍惡化，能導致心臟衰竭

- 其他風濕病：
  - 脈管炎、多肌炎、皮肌病、硬皮症
    - 無惡化影響



# 風濕病對懷孕之影響



# 風濕病對懷孕之影響

- RA：注意產後病情復發。
- SpA：中軸性脊椎炎25%病發率。
- 硬皮病：緊密觀察血壓之管制、及早發現腎臟影響。



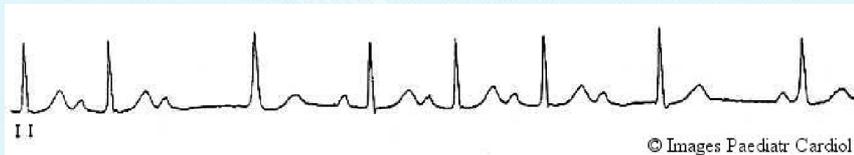
# 風濕病對懷孕之影響

- 紅斑狼瘡SLE:
  - 較高流產,早產及死產率
    - 流產15-30% ( 正常懷孕流產率 < 10 % )
    - 風險因子
      - 狼瘡活躍程度 High lupus activity
      - 抗磷脂抗體綜合症
      - 血壓高
      - 狼瘡腎炎
      - 曾經流產病史
    - 早產的 6-35% ( 正常懷孕早產率12%)
  - 較高比率的生長遲滯

# 新生兒狼瘡症候群 ( Neonatal Lupus Syndrome )

- 特徵為Lupus dermatitis，有各式各樣的 hematologic 及 systemic 異常，及先天性心臟傳導中斷。
- 除了先天性心臟傳導中斷外，這些症狀通常在第八、九個月大時會自然消失掉。



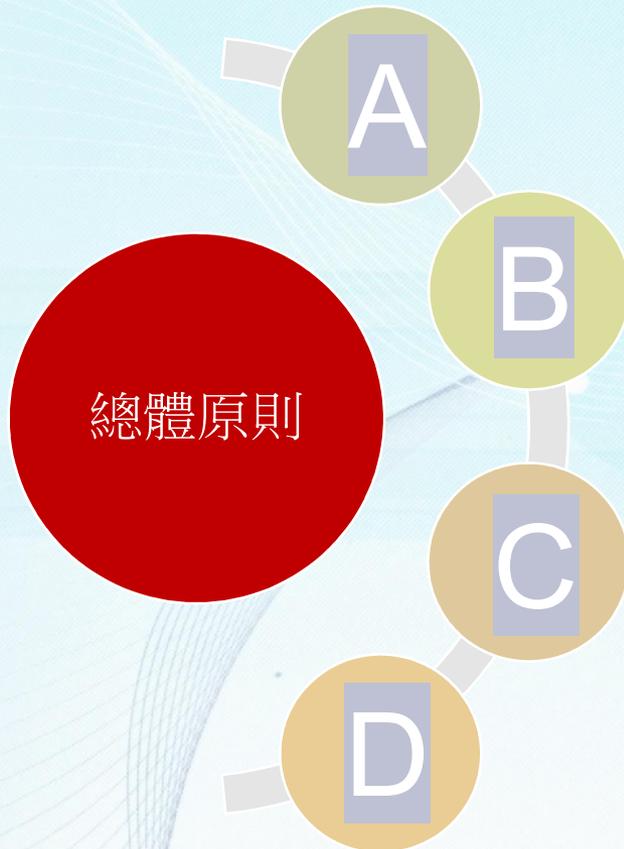


- 先天性心臟傳導中斷
- 與 Anti-Ro (SSA) antibody 或 Anti-La (SSB) antibody 有關的 ( 7 % )
- 有時須要用心臟起搏器

# 風濕藥物對生育及懷孕 之影響



# 懷孕前、懷孕期及哺乳期使用抗風濕藥的總體原則



治療每個達生育年齡的患者時都應該涉及家庭計劃，和在計劃懷孕前需要考慮調整治療方案

在懷孕前/期間和哺乳期治療風濕性疾病的患者時應該旨在預防或抑制母親的疾病活躍度並使胎兒/兒童免於傷害

應權衡藥物治療對兒童的風險與不治療母親疾病所構成對患者和胎兒/兒童的風險

決定妊娠和哺乳期間藥物治療時，應基於內科醫生/風濕科醫生，婦科醫生/產科醫生和患者之間的協議，並在適當時包括其他醫療保健提供者。

# 風濕藥物在懷孕期使用安全程度

- 一般止痛及消炎止痛類藥物
- 類固醇
- 傳統改善病情抗風濕藥物
- 生物製劑及口服標靶藥物

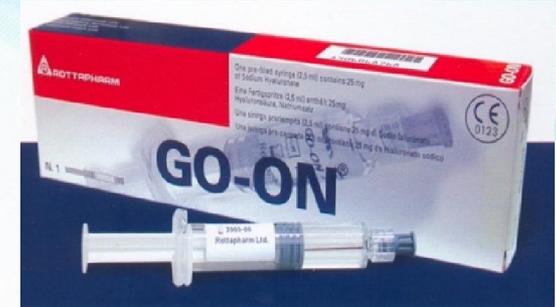


# 一般止痛及消炎止痛類藥物

- 一般止痛 ( Panadol )
  - 安全
- 非類固醇消炎藥 ( NSAID )
  - 懷孕30週後避免服用非類固醇消炎藥--》增加胎兒動脈導管提早關閉的風險
- 選擇性環氧化酶 ( COXII ) 抑製劑
  - 避免懷孕期間使用
  - 沒有足夠文獻支持

# 激素/肥仔丸 ( Steroid )

- 理論上安全
- 建議每天少於**10**毫克
- 對於重度、難治的疾病，在妊娠期間可考慮甲基潑尼松龍脈衝療法 (methylprednisolone pulses)



# 傳統改善病情抗風濕藥

- 與妊娠相容的常規化學合成病改變抗風濕藥（csDMARDs）
  - 羥氯喹(hydroxychloroquine)，氯喹(chloroquine)，柳氮磺吡啶(sulfasalazine)，硫唑嘌呤(azathioprine)，環孢素(ciclosporin)，他克莫司(tacrolimus)和秋水仙鹼(colchicine)
- 甲氨蝶呤（MTX），黴酚酸酯(MMF)和環磷酰胺(cyclophosphamide)是**致畸和應該在懷孕之前停用**

# 傳統改善病情抗風濕藥

Hydroxychloroquine 羥基氯喹  
200mg



抗瘧疾藥

Sulphasalazine 500mg  
柳氮磺胺吡啶



Cyclosporine 環孢素



~~Leflunomide 20mg  
來氟米特~~



~~Methotrexate  
2.5mg 甲胺喋呤~~



~~Mycophenolate  
mofetil 500mg 嗎喹啉~~



~~Cyclophosphamide  
環磷酰胺~~



	懷孕期服用	餵哺母乳
NSAID 非類固醇消炎	√ (32週後避免)	√
Steroid 類固醇(<10mg/day)	√	√
SSZ 磺胺	√	√
Antimalarials Eg HCQ 輕氯喹	√	√
CSA 環孢霉素	√	√
AZA 硫唑嘌呤	√	√
Tacrolimus 他克莫司	√	√
MTX 甲氨喋呤	x	x
LEF 來氟米特	x	x
CTX 環磷酰胺	x	x
MMF 霉酚酸酯	x	x
Warfarin 華法林	x	√

# 生物製劑

- 在生物DMARDs (bDMARDs) 中，應考慮懷孕初期繼續使用抗TNF藥劑。



# 生物製劑

- 其他生物製劑如
  - 利妥昔單抗 (Rituximab)
  - 托珠單抗 (Tocilizumab)
  - 阿巴西普 (Abatacept)
  - 貝利木單抗 (belimumab)
  - 蘇金單抗 (secukinumab)
  - 烏司奴單抗 (ustekinumab)
- 懷孕期間能安全使用的文獻有限
- 應在**懷孕前用其他藥物替代**
  - 除非沒有其他妊娠相容藥物能有效控制孕婦疾病時，才應在妊娠期間使用

# 有針對性的合成DMARDs (tsDMARDs)

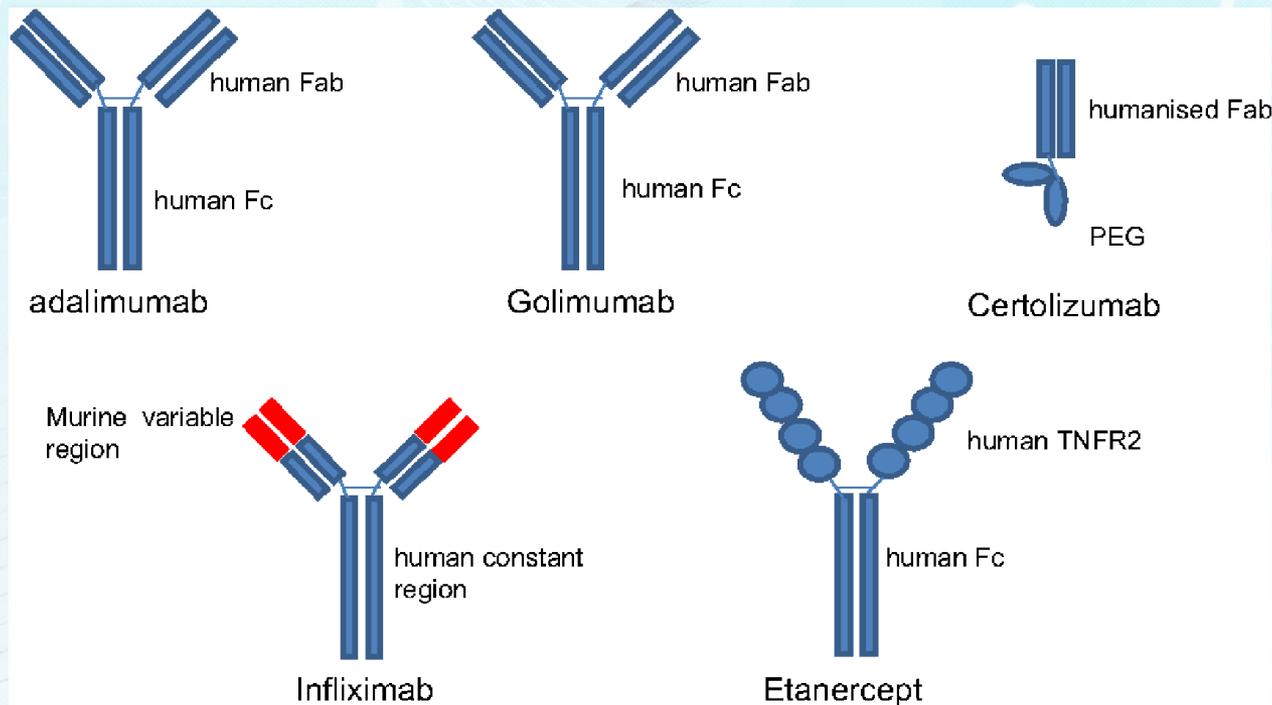
- 沒有足夠文獻支持
- **避免**懷孕期間使用



託法替尼(tofacitinib)

# 抗腫瘤壞死因子TNF生物製劑

- 在生物DMARDs ( bDMARDs ) 中，應考慮懷孕**初期**繼續使用抗TNF生物製劑。



**IFX**恩福利美

**ETA**依那西普

**ADA**阿達木單抗

**CZP**賽妥珠單抗

**GOL**戈利木單抗

# 抗腫瘤壞死因子TNF生物製劑

- 有沒有懷孕中後期也較安全的藥物？

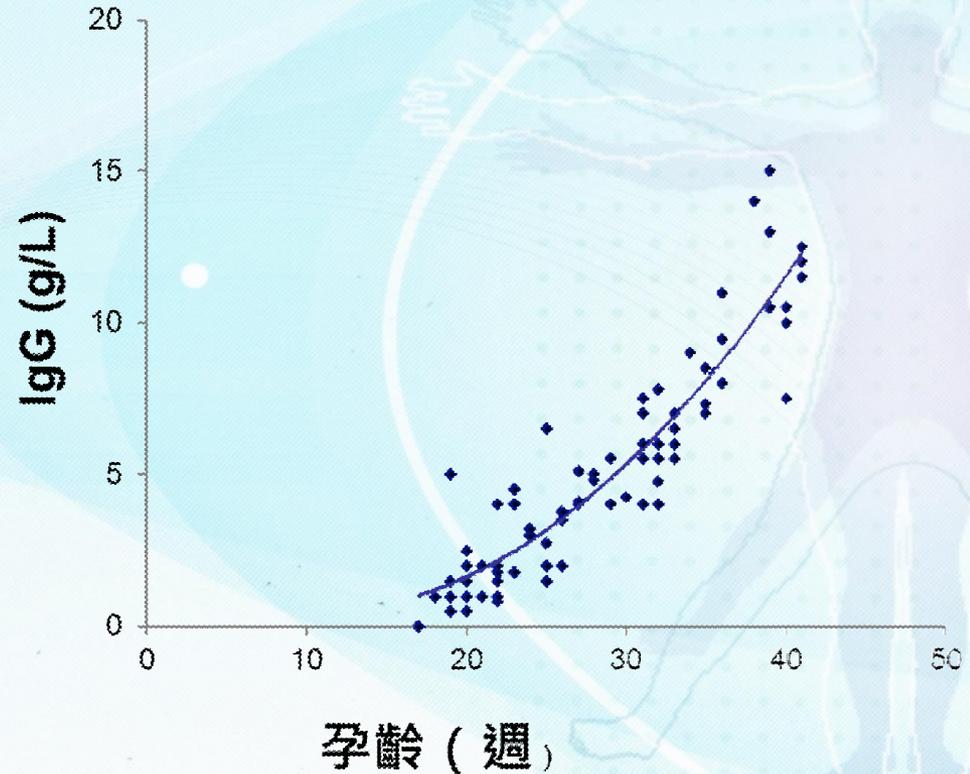


# 背景

## 胎兒IgG 水平

- IgG在妊娠第一期不會主動轉運。<sup>1</sup>
- 妊娠第三期有高效率的IgG轉移。<sup>2</sup>
- 足月的胎兒IgG水平高於母親的水平。<sup>2</sup>
- IgG在新生兒中的持續時間比在母親中持續更長。
  - 新生兒IgG的半衰期約為47天,<sup>3</sup>大約是母親的兩倍。

臍帶靜脈妊娠期間IgG濃度的分佈。



<sup>1</sup>Hazes J et al. Rheumatol 2011;50:1955–1968.

<sup>2</sup>Adapted from: Malek A et al. Am J Reprod Immunol 1996;36(5):248–255.

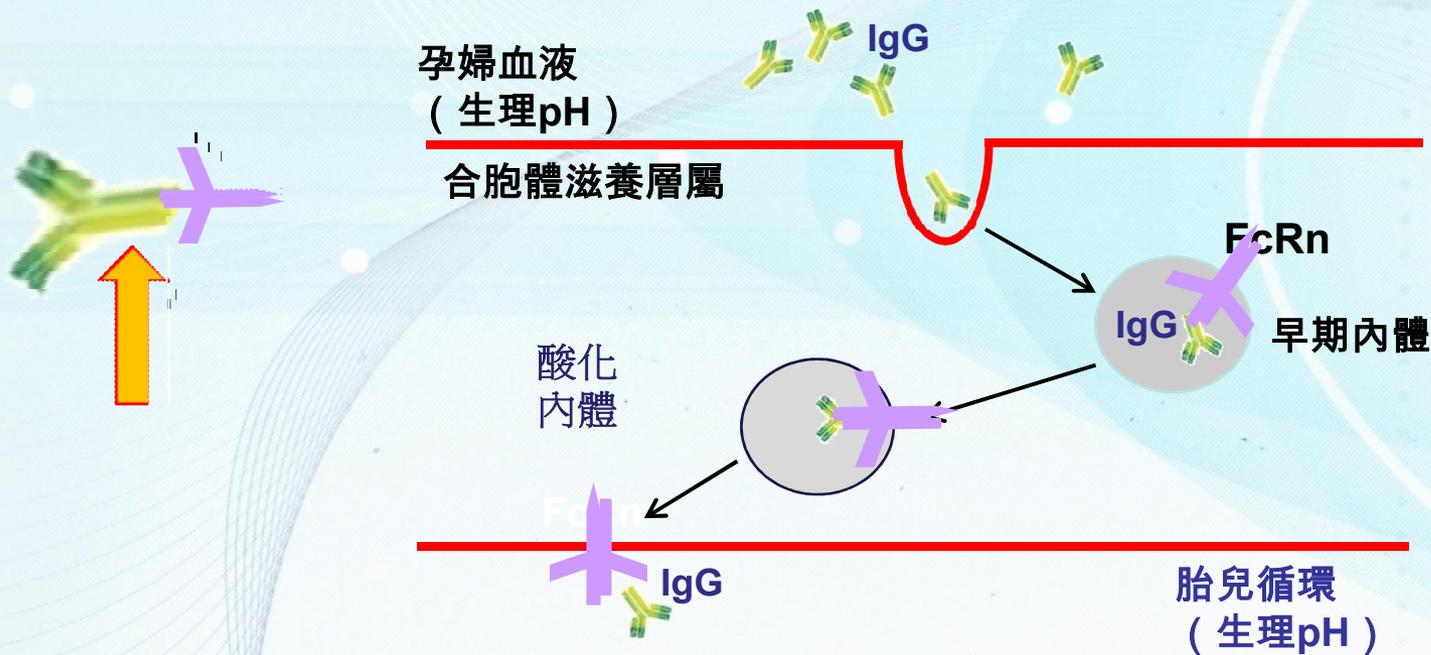
<sup>3</sup>Sarvas H et al. J Clin Immunol 1993;13(2):145–151.

# 背景

## FcRn 介導的主動轉運 IgG

- IgG通過胎盤的主動轉運是經由與的新生兒Fc受體（FcRn）上的Fc區結合所介導。<sup>1</sup>

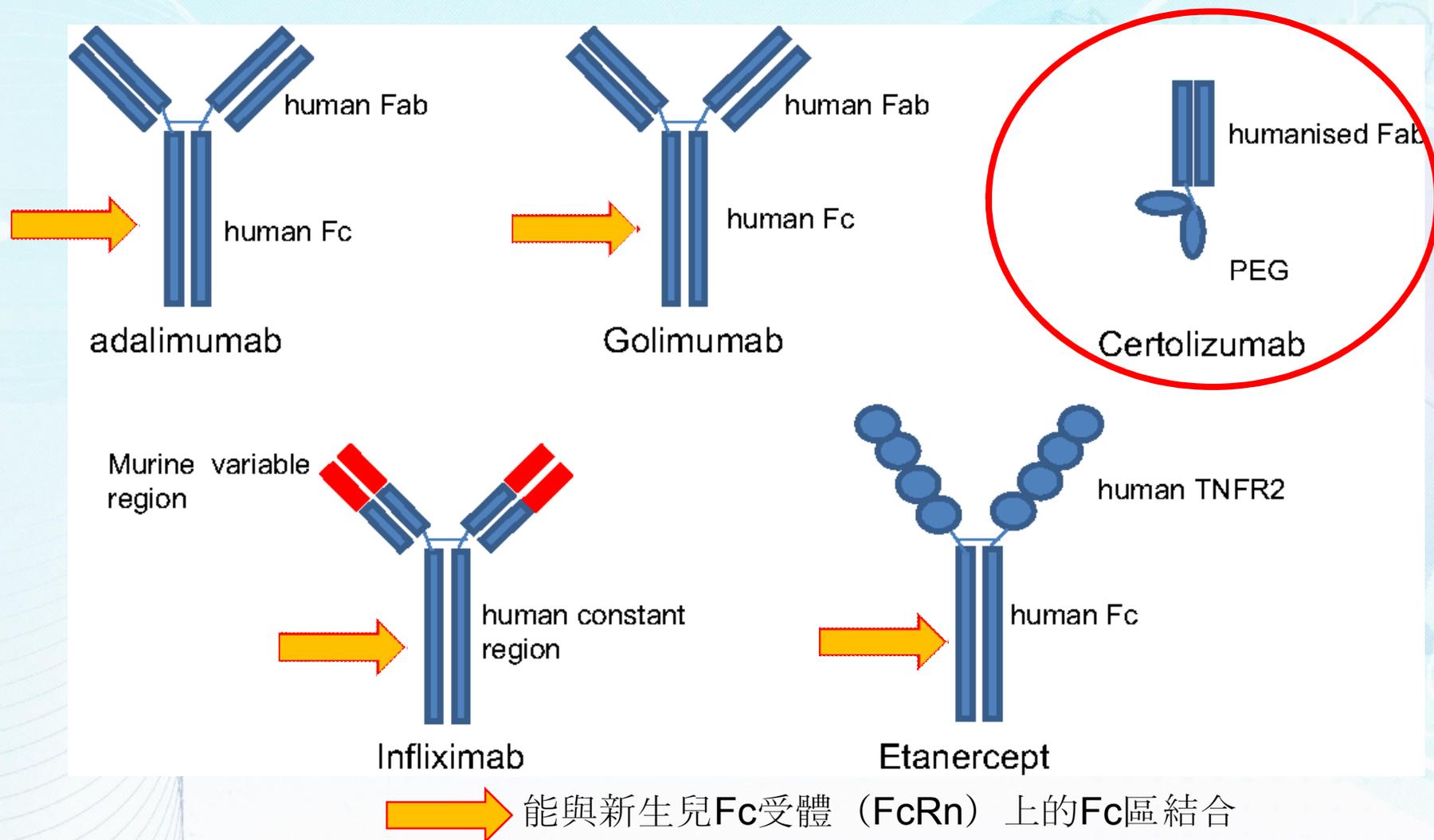
主動IgG胎盤運輸的示意圖<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Malek A et al. Am J Reprod Immunol 1994;32(1):8-14.

<sup>2</sup>Adapted from: Roopenian D, Akilesh S. Nat Rev Immunol 2007;7:715-725.

# Certolizumab 賽妥珠單胎盤通過率低 可考慮在整個懷孕期間使用



# 母親和嬰兒血漿CZP濃度

嬰兒藥代動力學(按研究方案), n=14

- 13/14嬰兒在出生時沒有可量化的CZP水平(<0.032 µg/mL).



[a]排除了2/16例嬰兒樣本：1由於數據缺失，1例由於不可信的PK數據（基於預期的清除範圍，分佈體積和隨後的消除半衰期，其數據與兒科CZP PK模型不一致，）；[b]±24小時；[c]±7天（2個樣本未收集）；[d]±7天。

BLQ：低於LLOQ (<0.032µg/mL)；LLOQ：定量下限。

Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb; 77(2):228-233. Epub 2017 Oct 13.

# 抗腫瘤壞死因子TNF生物製劑

- 胎盤轉移：
  - 由於**Certolizumab**胎盤通過率低，**可考慮在整個懷孕期間使用**
  - 為了確保分娩時臍帶血中藥物的低/無水平在妊娠第三期應避免使用**Etanercept**和**Adalimumab**，並在**16週**時停止使用**infliximab**
  - 如妊娠後期繼續用**anti-TNF**以治療活躍的疾病
    - **嬰兒應避免使用活疫苗直到7個月大**

# 英國風濕病學會指引重點

	受孕時兼容?	妊娠第一期兼容?	妊娠第二/三期兼容?
<b>IFX</b> 恩福利美	是	是	第十六週停用
<b>ETA</b> 依那西普	是	是	第二期可以，第三期不可以
<b>ADA</b> 阿達木單抗	是	是	第二期可以，第三期不可以
<b>CZP</b> 賽妥珠單抗	是	是	是*
<b>GOL</b> 戈利木單抗	沒有資料	沒有資料	沒有資料
<b>RTX</b> 利妥昔單抗	六個月前停用	否**	否
<b>TOC</b> 托珠單抗	三個月前停用	否**	否
<b>ANA</b> 阿那白滯素	否	否**	否
<b>ABA</b> 阿巴西普	否	否**	否
<b>BEL</b> 貝利木單抗	否	否**	否

For information about non UCB products, consult the relevant country SmPC

For further information and caveats see relevant recommendations in the full guideline.

\*Data are limited. \*\*Unintentional first-trimester exposure is unlikely to be harmful.

†Unlikely to be harmful.

Flint J et al. Rheumatology. 2016;55(9):1693–1697.

# 母乳餵哺 Breast feeding

- 哺乳的潛在問題是它可能影響到疾病的進展或是藥物會經由奶水傳給小孩。
- 考慮對疾病的影響，哺乳與否應留給母親來決定。
- 與母乳餵養相容的csDMARDs和抗炎藥物
  - 羥氯喹(hydroxychloroquine)，氯喹(chloroquine)，柳氮磺吡啶(sulfasalazine)，硫唑嘌呤(azathioprine)，環孢素(ciclosporin)，他克莫司(tacrolimus)，秋水仙鹼(colchicine)，潑尼松(prednisone)，免疫球蛋白(immunoglobulin)，非選擇性COX抑製劑(non-selective COX inhibitors)和塞來昔布(celecoxib)

# 母乳餵哺 Breast feeding

- 生物製劑：可繼續使用抗TNFs
  - 與母乳餵養兼容
  - IFX，ADA，ETA和CZP已顯示低轉移到母乳
- 其他生物製劑：
  - 沒有哺乳期數據應避免在哺乳期間使用
- 避免使用甲氨蝶呤（MTX），黴酚酸酯（MMF），環磷酰胺(cyclophosphamide)，來氟米特(leflunomide)，託法替尼(tofacitinib)及環氧合酶II (COX II)抑製劑

	懷孕期服用	餵哺母乳
NSAID 非類固醇消炎	√ (30週後避免)	√
Steroid 類固醇(<10mg/day)	√	√
SSZ磺胺	√	√
Antimalarials Eg HCQ 輕氯喹	√	√
CSA 環孢霉素	√	√
AZA 硫唑嘌呤	√	√
Tacrolimus他克莫司	√	√
MTX 甲氨喋呤	x	x
LEF來氟米特	x	x
CTX 環磷酰胺	x	x
MMF 霉酚酸酯	x	x
Warfarin華法林	x	√

# 英國風濕病學會指引重點

	受孕時兼容?	妊娠第一期兼容?	妊娠第二/三期兼容?	哺乳期兼容?	父親用藥兼容?
<b>Anti-TNF</b>					
<b>IFX</b> 恩福利美	是	是	第十六週停用	是*	是*
<b>ETA</b> 依那西普	是	是	第二期可以，第三期不可以	是*	是*
<b>ADA</b> 阿達木單抗	是	是	第二期可以，第三期不可以	是*	是*
<b>CZP</b> 賽妥珠單抗	是	是	是*	是*	沒有資料
<b>GOL</b> 戈利木單抗	沒有資料	沒有資料	沒有資料	沒有資料	沒有資料
<b>其他生物製劑</b>					
<b>RTX</b> 利妥昔單抗	六個月前停用	否**	否	沒有資料	是*
<b>TOC</b> 托珠單抗	三個月前停用	否**	否	沒有資料	沒有資料†
<b>ANA</b> 阿那白滯素	否	否**	否	沒有資料	沒有資料†
<b>ABA</b> 阿巴西普	否	否**	否	沒有資料	沒有資料†
<b>BEL</b> 貝利木單抗	否	否**	否	沒有資料	沒有資料†

Flint J et al. Rheumatology. 2016;55(9):1693–1697.

For further information and caveats see relevant recommendations in the full guideline.

\*Data are limited. \*\*Unintentional first-trimester exposure is unlikely to be harmful.

†Unlikely to be harmful.

# 風濕病患者何時懷孕較為合適？

必須至少有六個月或以上的穩定病情



# 懷孕前、懷孕期和產後疾病控制的重要性

RA

axSpA

PsA



懷孕前

只有約**25%**疾病活躍度高的患者能在一年內成功懷孕，而緩解患者則有約**75%**

懷孕前和懷孕期間適當的疾病控制對於確保母體和胎兒的最佳健康（尤其是降低早產，胎兒丟失，低出生體重和小於胎齡[SGA]）非常重要



懷孕期間

儘管人們認為懷孕期間疾病可以得到改善，但約**50%**的風濕病患者仍需要藥物治療才能控制其疾病<sup>3</sup>



在短至**4週**的時間內，**40%至90%**的患者會在產後疾病發作，並且常常導致治療和母乳喂養之間的取捨<sup>3,4</sup>

- <sup>1</sup>Brouwer J et al. Ann Rheum Dis. 2015;74:1836–1841.
- <sup>2</sup>de Man YA et al. Curr Opin Rheumatol 2014;26:329–333.
- <sup>3</sup>Jethwa H et al. Arthritis Rheumatol.2016; 68 (suppl 10). Abstract 1517.
- <sup>4</sup>Polachek A et al. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(6):740–745.

- **RA :**

- 42%的患者成功妊娠時間（**TTP**）超過**12個月**
- **TTP**延長與年齡、從未生產、疾病活躍度和孕前使用非甾體類抗炎藥（**NSAIDs**）和潑尼松（**prednisone**）有關
- 在**RA**中，在懷孕前或懷孕期間，增加疾病活躍度與不良妊娠結果之間存在關聯性

- **SLE**

- 病情活躍指數:
- **Anti-ds DNA**抗體 及 **C3 C4** (蛋血補體)
- 臨床表現：腎炎或神經系統的影響

# 準備懷孕

- 計劃懷孕前必須諮詢醫生的意見
  - 調較用藥的份量
  - 使用安全程度較高藥物以持續控制病情
  - 有些藥物須謹慎使用或停用
  - 有益之藥物



# 準備懷孕

- 疾病控制的重要性
  - 病情隱定最好有**6**個月或以上
  - 減低病情反覆的機會
    - 預防感染
    - 不可吸煙
    - 防曬（紅斑狼瘡）
- 休息與運動
- 關節疼痛的處理
- 夫妻溝通



# 懷孕期間的監視

- 定期檢查病情活躍的指標：
  - SLE: 抗雙鏈DNA抗體(anti ds-DNA);
  - RA, AS, PsA: 關節情況, 發炎指數
  - 胎兒的發育狀況



# 懷孕期間的監視 血壓

- 20-40% of SLE 病人會出現妊娠血壓高
- 血壓目標140/90
- 血壓高之併發問題
  - 先兆子癇/ 妊娠毒血症 Pre-eclampsia 會於5-30% SLE 病人出現
  - 注意是否由狼瘡性腎炎引起



# 總結

- 風濕病並非遺傳疾病
- 在適切的產前安排以及各團隊配合下，大部份風濕病人能夠進行正常懷孕，組織美滿家庭
- 懷孕前疾病控制及風險評估非常重要
- 懷孕期間及考慮母乳餵哺時，並非不能使用抗風濕病藥物
- 適當使用安全程度較高抗風濕病藥物或生物製劑，可有效持續控制病情

多謝!

