**JAK抑制剂临床用药指引**

（广东省药学会2022年11月30日发布）

免疫介导炎症性疾病（Immune-mediated inflammatory disease, IMID）领域在过去20年取得了飞速的发展，IMID发病机制中大量细胞因子的发现，为开发IMID生物制剂奠定了基础。针对细胞外因子的生物剂已取得实质性临床进展，为满足更高的临床需求，细胞内因子及其受体的靶向制剂也逐渐被开发。近年来JAK抑制剂（Janus Kinase Inhibitor, JAKi）通过作用于JAK激酶和信号转导与激活转录（signal transducer and activator of transcription, STAT）信号参与了多种免疫疾病的临床治疗，如特应性皮炎、类风湿关节炎、炎症性肠病以及骨髓增生性肿瘤等。

JAKi药物上市时间相对较短，且不同JAKi各自获批时间与获批的治疗领域/适应证有很大不同，我国已批准了5个JAKi用于IMID的治疗，包括芦可替尼（ruxolitinib）、托法替布（tofacitinib）、巴瑞替尼（baricitinib）、乌帕替尼（upadacitinib）和阿布昔替尼（abrocitinib）。与生物制剂不同，JAKi作为化学合成药物，通过在靶细胞内部，作用于细胞因子受体尾部的JAK激酶而发挥作用。JAKi实现了多种传统疗法不能达到的疗效，但同时也存在潜在安全性和局限性。因此我们根据临床权威指南和国内外说明书内容撰写了本用药指引，详细介绍了JAKi的作用机制，国内上市5种JAKi的适应证、药代动力学特征、用法用量、用药监护以及安全性监测，便于临床药师掌握其药学相关特征和现有临床证据，更好地服务于临床药学监护。

1. **JAK概述**

**1.1 JAK-STAT通路**

JAK激酶（Janus Kinase）是细胞因子受体胞内结构衔接的信号分子家族，属于非受体类的酪氨酸激酶，包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2[1]。JAK家族参与了多个细胞因子受体的胞内信号传导，传导途径为JAK-STAT途径：1）当细胞因子与其同源受体结合后，位于胞内受体尾部的JAK在ATP结合的作用下磷酸化；2）进而对进驻的STAT蛋白启动磷酸化。3）完成磷酸化的STAT相互聚合形成二聚体并进一步转移至细胞核，4）与特定DNA结合位点相结合，5）调节基因转录并改变细胞功能 [2-4]。

**1.2 作用机制**

白细胞介素、干扰素、红细胞生成素、促血小板生成素、巨噬细胞集落刺激因子以及胸腺基质淋巴细胞生成素在内的多种细胞因子与相应受体结合后启动JAK-STAT通路。上述细胞因子及信号通路在人体固有免疫和适应性免疫过程中发挥着重要作用，如：免疫细胞的分化与成熟、体液免疫调节、免疫屏障功能调节、参与造血及调节髓样细胞分化等；但当信号水平失衡，则往往造成特定免疫细胞的过度分化、增殖乃至凋亡抵抗，释放过高水平的细胞因子并造成不同部位的炎性反应，进而表现为临床上多种自身免疫介导的炎症性疾病，包括血液肿瘤、风湿免疫疾病、皮肤及胃肠疾病[5]。因此，抑制或阻断JAK-STAT信号通路成为目前靶向治疗IMID的重要方向。

不同的细胞因子与特定的受体亚基结合后导致特异性的JAK途径激活，产生不同生物学效应。JAK1在细胞因子信号转导中具有较为广泛的作用。造血生长因子JAK2结合，JAK2功能获得性突变后可引起血液系统疾病，如JAK2 V617F突变可引起真红细胞增多症、原发性血小板增多症和骨髓纤维化。JAK3仅与γ共链相关联，并介导白介素IL-2、IL-4、IL-7、IL-15和IL-21的信号传导。具体细胞因子激活JAK途径并产生不同的生物学效应如图1[4]：



图1 激活JAK家族的细胞因子及相关生物学功能[4]

1. **JAKi药物概览**

**2.1 国内外上市情况**

表1 在我国上市的JAKi国内外适应证获批情况

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药品通用名** | **国际首个适应证获批时间** | **国际获批适应证（FDA、EMA）** | **原研厂家** | **规格** | **中国首个适应证获批时间** | **中国获批适应证** |
| 托法替布[6,7] | 2012 | 类风湿关节炎银屑病关节炎溃疡性结肠炎青少年特发性关节炎强直性脊柱炎 | 辉瑞 | 5mg | 2017 | * 对甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的成人中度至重度活动性类风湿关节炎
* 对一种或多种TNF阻滞剂疗效不足或对其无法耐受的成人活动性强直性脊柱炎
 |
| 巴瑞替尼[8,9] | 2017 | 类风湿关节炎特应性皮炎 | 礼来 | 2mg | 2019 | * 对一种或多种改善病情抗风湿药(DMARD)疗效不佳或不耐受的成人中重度活动性类风湿关节炎
 |
| 芦可替尼[10,11] | 2011 | 骨髓纤维化真红细胞增多症移植物抗宿主病 | 诺华 | 5mg10mg 15mg | 2017 | * 中危或高危的原发性骨髓纤维化
* 真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化
* 原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化
 |
| 乌帕替尼[12,13] | 2019 | 特应性皮炎类风湿关节炎银屑病关节炎溃疡性结肠炎强直性脊柱炎 | 艾伯维 | 15mg30mg | 2022 | * 对其他系统治疗（激素或生物制剂）应答不佳或不适宜上述治疗的成人和12岁及以上青少年难治性、中重度特应性皮炎
* 对一种或多种肿瘤坏死因子（TNF）抑制剂应答不佳或不耐受的成人中度至重度活动性类风湿性关节炎
* 对一种或多种缓解病情抗风湿药物（DMARDs）疗效不佳或不耐受的成人活动性银屑病关节炎
 |
| 阿布昔替尼[14,15] | 2021 | 特应性皮炎 | 辉瑞 | 50mg 100mg200mg | 2022 | * 对其他系统治疗（如激素或生物制剂）应答不佳或不适宜上述治疗的成人难治性、中重度特应性皮炎
 |

* 1. **药代动力学特征**

表2 JAKi的药代动力学特征

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **JAKi** | **药代动力学特征** | **代谢途径** | **消除途径** |
| **BA** | **Tmax** | **t1/2** | **血浆蛋白****结合率** |
| 托法替布[6] | 74% | 0.5-1h | ~3h | 40% | CYP3A4 | 肾脏排泄（30%的母体药物） |
| 巴瑞替尼[8] | 79% | 0.5-3h | 9-13h | 50% | CYP3A4 | * 肾脏清除（约75%）
* 粪便清除（20%）
 |
| 乌帕替尼[12] | 79% | 2-4h | 9-14h | 52% | CYP3A4（主要）CYP2D6（起到很小的作用） | * 原型药物消除

（经尿液24%和粪便38%消除）* 代谢产物形式排泄（约34%）
 |
| 阿布昔替尼[14] | 60% | <1h | ~5h | 64% | CYP2C19（~53%）CYP2C9（~30%）CYP3A4（~11%）CYP2B6（~6%） | * 代谢清除途径消除
* 原型药物形式随尿液排出（<1%）
 |
| 芦可替尼[10] | 95% | 1h | ~3h | 97% | CYP3A4（>50%） | * 代谢清除途径消除

（经尿液74%和粪便22%消除）* 原型药物形式排泄（<1%）
 |

* 1. **用法用量**

表3-1 JAKi的用法用量

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **JAKi** | **适应证** | **用法用量** |
| **肝肾功能正常患者** | **肝功能损伤患者** | **肾功能损伤患者** |
| **轻度** | **中度** | **重度** | **轻度** | **中度** | **重度** | **透析患者** |
| **托法替布[6]** | 类风湿关节炎 | 成年患者：5mg每日2次，口服 | 无需调整剂量 | 5mg每日1次 | 不建议使用 | 无需调整剂量 | 5mg每日1次 | 5mg每日1次 | 透析日透析后给药 |
| **巴瑞替尼[8]** | 类风湿关节炎 | 2mg每日1次，口服。经3个月治疗疗效仍不佳的患者，或肿瘤坏死因子抑制剂疗效不佳（TNFi-IR）的患者可考虑4mg每日1次，口服。 | 不需要调整剂量 | 不推荐使用 | 不推荐在肌酐清除率＜30mL/min的患者使用巴瑞替尼 |
| **乌帕替尼[12]** | 特应性皮炎 | 起始剂量为15 mg每日1次。如果应答不佳，考虑将剂量增加至30 mg每日1次 | 不需要调整剂量 | 不推荐使用 | 不需要调整剂量 | 谨慎使用15 mg每日1次，不推荐使用30 mg每日1次 | -- |
| 类风湿关节炎 | 每日1次口服，每次15 mg。 |
| 银屑病关节炎 | 每日1次口服，每次15 mg。 |
| **阿布昔替尼[14]** | 特应性皮炎 | 100 mg 每日1次口服。如果100 mg未实现充分应答，考虑将剂量增加至200mg每日1次（可短期使用，≤12 周）。 | 不需要调整剂量 | 不推荐使用 | 100mg每日1次 | 50mg每日1次 | 不建议使用 | -- |

表3-2 JAKi的用法用量

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **JAKi** | **适应证** | **用法用量** |
| **肝肾功能正常患者** | **肝功能损伤患者** | **肾功能损伤患者** |
| **起始剂量** | **开始治疗时血小板计数≥100×109/L的患者治疗后****血小板减少至＜50×109/L时应中断给药****中断后重新开始治疗的最大起始剂量如下** | **轻中度** | **重度** | **透析患者** |
| **芦可替尼[10]** | 中危或高危的原发性骨髓纤维化真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化 | 1）血小板计数在50×109/L至<100×109/L之间的患者，推荐最大起始剂量为每次5mg 每日2次；2）血小板计数在100-200×109/L的患者：15mg 每日2次；3）血小板计数>200×109/L的患者：20mg 每日2次治疗过程中血小板进行性减少，相关剂量调整见表4、5 | 当前血小板计数 | 重新开始治疗的最大起始剂量 | 根据血小板计数推荐起始剂量减少50%，每日2次。根据全血细胞和药物疗效的密切监测结果，对后续给药剂量进行调整。 | 无需额外调整剂量 | 根据血小板计数将推荐起始剂量减少50%，每日2次 | 起始剂量是单次给药15-20mg，仅在血液透析当天完成后给药 |
| ＞125×109/L | 20mg 每日两次 |
| 100至＜125×109/L | 15mg 每日两次 |
| 75至＜100×109/L | 10mg 每日两次，持续至少两周，若可耐受升至15mg 每日两次 |
| 50至＜75×109/L | 5mg 每日两次，持续至少两周，若可耐受升至10mg 每日两次 |
| ＜50×109/L | 继续暂停 |

表4 开始治疗时血小板计数为50×109/L至＜100×109/L的患者血小板减少时芦可替尼的剂量调整[10]

|  |  |
| --- | --- |
| **血小板计数** | **给药推荐** |
| ＜25×109/L | 中断给药 |
| 25至35×109/L且前四周血小板计数下降＜20% | 减少剂量为5mg，每日1次，若患者剂量为5mg，每日1次，则维持剂量 |
| 25至35×109/L且前四周血小板计数下降≥20% | 减少剂量为5mg，每日2次若患者剂量为5mg，每日2次，则减小剂量为5mg，每日1次若患者剂量为5mg，每日1次，则维持剂量 |

表5 开始治疗时血小板计数为≥100×109/L的患者血小板减少时的芦可替尼给药推荐[10]

|  |  |
| --- | --- |
| **血小板计数** | **血小板降低时的剂量** |
| 25mg每日2次 | 20mg每日2次 | 15mg每日2次 | 10mg每日2次 | 5mg每日2次 |
| 新剂量 | 新剂量 | 新剂量 | 新剂量 | 新剂量 |
| ＜50×109/L | 暂停治疗 |
| 50至＜75×109/L | 5mg每日2次 | 5mg每日2次 | 5mg每日2次 | 5mg每日2次 | 无变化 |
| 75至＜100×109/L | 10mg每日2次 | 10mg每日2次 | 10mg每日2次 | 无变化 | 无变化 |
| 100至＜125×109/L | 20mg每日2次 | 15mg每日2次 | 无变化 | 无变化 | 无变化 |

1. **JAKi在各治疗领域内的应用**
	1. **特应性皮炎**

**3.1.1 JAKi的临床地位**

目前特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）患者考虑个体化给药治疗，系统免疫抑制治疗方案如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和霉酚酸广泛应用于严重难治性病例，生物靶向制剂正在发展中，如口服JAKi。欧洲EADV/ETFAD指南[16]明确提出了抑制JAK1的优势，鉴于其涵盖了多种参与 AD 病理生理进程的细胞因子的信号转导，包括IL-4、IL-13、IL-31、TSLP 和 IL-22，因此在生物制剂（如Th2阻滞剂）效果不佳的情况下，针对JAK1的阻断可能更有效。NMPA说明书中能够用于AD的JAKi为乌帕替尼和阿布昔替尼，FDA说明书中能够用于AD的JAKi为乌帕替尼、巴瑞替尼和阿布昔替尼。推荐JAKi用于AD的国内外相关指南有《中国特应性⽪炎诊疗指南（2020版）》、《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议》、《2022中国台湾指南：儿童特应性皮炎的诊断与治疗》、《2022 NICE指南：阿布昔替尼、曲罗芦单抗和乌帕替尼用于中重度皮炎》、《ETFAD/EADV湿疹工作组2020年关于成⼈及⼉童特应性⽪炎治疗的建议书》、《2018欧洲共识指南：成人与儿童特应性皮炎的治疗-第Ⅱ部分》、《2022 欧洲指南：特应性湿疹（皮炎）—第Ⅰ部分：系统治疗》以及《葡萄牙成人AD患者生物制剂和JAK抑制剂治疗推荐》等。

**3.1.2 指南推荐JAKi情况**

表6 JAKi用于AD的相关指南推荐

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **指南名称** | **指南推荐内容** |
| **1** | 《中国特应性⽪炎诊疗指南（2020版）》[17] | JAKi可以阻断多种参与免疫应答和炎症因子信号传递。口服和局部外用JAKi均显示了良好的疗效。 |
| 乌帕替尼为选择性JAK1抑制剂，对成⼈中重度特应性⽪炎也显⽰出较好疗效。 |
| 巴瑞替尼4mg/d加外用糖皮质激素16周治疗成人中重度AD，其EASI-75应答率为61% |
| 2 | 《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议》[18] | 目前JAKi用于中重度AD系统治疗时，如阿布昔替尼（100-200mg, qd）和乌帕替尼（15-30mg, qd），临床需密切监测感染，由于血小板、淋巴细胞和脂质的潜在变化，建议实验室监测。 |
| 3 | 《2022中国台湾指南：儿童特应性皮炎的诊断与治疗》[19] | 乌帕替尼30mg/d能够对77%中重度AD患者有EASI-75改善。 |
| 4 | 《2022 NICE指南：阿布昔替尼、曲罗芦单抗和乌帕替尼用于治疗中重度皮炎》[20] | 至少一种系统免疫抑制剂应答不佳或者不适用时，推荐阿布昔替尼或乌帕替尼用于12岁以上青少年及成人中重度特异性皮炎系统治疗；若使用16周后特异性皮炎应答不佳，则停用阿布昔替尼或乌帕替尼。 |
| 5 | 《ETFAD/EADV湿疹工作组2020年关于成⼈及⼉童特应性⽪炎治疗的建议书》[16] | 乌帕替尼是⼀种⼝服选择性 JAK1 抑制剂，在2b期研究中，最早在第1周就显⽰瘙痒减轻，并在第2周改善⽪损。 |
| 阿布昔替尼也是一种口服选择性JAK1抑制剂，2b期研究结果显示，每日200 mg 的剂量能使患者EASI评分减低82.6%，EASI75和EASI90分别能达到65%和52%。 |
| 6 | 《2018欧洲共识指南：成人与儿童特应性皮炎的治疗-第Ⅱ部分》[21] | 乌帕替尼可作为新型系统药物治疗AD，对成人中重度AD显示出较好疗效。 |
| 7 | 《2022 欧洲指南：特应性湿疹（皮炎）—第Ⅰ部分：系统治疗》[22] | 推荐乌帕替尼用于12岁以上青少年及成人，根据患者个体情况调整剂量为每日15-30mg；≥65岁患者推荐剂量为每日15mg |
| 推荐阿布昔替尼用于12岁以上青少年起始剂量为每日100/200 mg |
| 推荐巴瑞替尼用于成人剂量为每日4mg，根据应答情况可减量至2mg |
| 8 | 《葡萄牙成人AD患者生物制剂和JAK抑制剂治疗推荐》[23] | JAKi可应用以下AD患者：1）中重度AD且病情持续 >3个月，EASI指数≥162）EASI＜16，但满足以下至少一种情况：a, 患处位于面部，手或者生殖器；b, 瘙痒评定指数＞7；c, 睡眠干扰指数＞7；d, 皮肤科生活质量指数＞10 |

注：ETFAD／EADV指欧洲特应性皮炎工作组／欧洲皮肤性病学会湿疹工作组

* 1. **类风湿关节炎**
		1. **JAKi的临床地位**

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）的发病机制涉及多种细胞因子，包括IL-6、GM-SF等。JAKi能有效阻断IL-6下游通路，因此JAKi在RA临床治疗中发挥重要作用[4]。目前NMPA和FDA说明书中能够用于RA的JAKi为托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼。推荐JAKi用于RA的国内外相关指南有《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》、《2019 EULAR建议：应用合成或生物类改善病情抗风湿药治疗类风湿性关节炎》、《2021 ACR指南：类风湿关节炎的治疗》、《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识（2020版）》等。

* + 1. **指南推荐JAKi情况**

表7 JAKi用于RA的相关指南推荐

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **指南名称** | **指南推荐内容** |
| 1 | 《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》[24] | 目前的tsDMARD就是特指JAKi，在第一种csDMARD未达到治疗目标，或不良预后因子出现的情况下，即可考虑启动JAKi治疗；在一种bDMARD或tsDMARD治疗失败后，可考虑更换另一种bDMARD或tsDMARD。 |
| 2 | 《2019 EULAR建议：应用合成或生物类改善病情抗风湿药治疗类风湿性关节炎》[25] | 明确了靶向合成改善病情抗风湿药物（targeted synthesized disease modifying antirheumatic drug, tsDMARD）的具体代表为JAKi。 |
| 3 | 《2021 ACR指南：类风湿关节炎的治疗》[26] | 对于服用最大耐受剂量甲氨蝶呤但未达到目标剂量的患者，有条件地建议在三联疗法（即添加柳氮磺胺吡啶和羟基氯喹）中添加bDMARD或tsDMARDtsDMARDs：JAKi（托法替布、巴瑞替尼和乌帕替尼）三联疗法是指羟氯喹、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤或来氟米特 |
| 4 | 国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识（2020版）[4] | 巴瑞替尼4mg每日1次联合甲氨蝶呤用于治疗甲氨蝶呤/csDMARD、bDMARD应答不佳的患者疗效明显优于安慰剂，且比阿达木单抗40mg联合甲氨蝶呤也具有更优的疗效。 |
| 乌帕替尼15mg，每日1次用于治疗甲氨蝶呤或bDMARD应答不佳患者疗效明显优于安慰剂，且乌帕替尼15mg联合甲氨蝶呤比阿达木单抗40mg联合甲氨蝶呤也具有更显著的疗效。 |

注：EULAR指欧洲抗风湿病联盟，ACR指美国风湿病学会

* 1. **银屑病关节炎**

**3.3.1 JAKi的临床地位**

银屑病关节炎（psoriatic arthritis, PsA）的发病机制涉及多种细胞因子，包括IL-12、IL-23等，JAKi能够通过阻断IL-23通路呈现对PsA显著的疗效[4]，目前NMPA说明书中能够用于PsA的JAKi为乌帕替尼，FDA说明书中能够用于PsA的JAKi为托法替布和乌帕替尼。推荐JAKi用于PsA的国内外相关指南有《中国关节病型银屑病诊疗共识（2020）》、《2019 EULAR建议：银屑病关节炎的药物治疗（更新版）》、《2018 NICE指南： 托法替布用于治疗DMARDs 应答不佳的活动性银屑病关节炎》以及《2021 GRAPPA建议：银屑病关节炎的治疗（更新版）》等。

**3.3.2指南推荐JAKi情况**

表8 JAKi用于PsA的相关指南推荐

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **指南名称** | **指南推荐内容** |
| 1 | 《中国关节病型银屑病诊疗共识（2020）》[27] | 在诊疗路径中将JAKi与TNF抑制剂和IL-17抑制剂并行置于NASID药物或传统DMARD药物之后，是靶向治疗的一线选择。 |
| 2 | 《2019 EULAR建议：银屑病关节炎的药物治疗（更新版）》[28] | 具有外周关节炎的与对一种以上csDMARD药物和一种以上bDMARD药物应答不佳，以及不适用于bDMARD药物治疗的患者中，可以考虑JAKi，证据等级为Class1b，推荐等级ClassB。乌帕替尼为JAKi并属于靶向合成改善病情抗⻛湿药物，乌帕替尼在PsA领域显⽰了令⼈⿎舞的效果。 |
| 3 | 《2018 NICE指南： 托法替布用于治疗DMARDs 应答不佳的活动性银屑病关节炎》[29] | 在下列情况下推荐乌帕替尼单药或者与甲氨蝶呤联合用药：1）有3个或3个以上的关节疼痛、3个或3个以上关节肿胀的外周关节炎患者；2）使用过2种传统的DMARDs药物和一种以上的bDMARD药物治疗；3）禁止使用TNF-α抑制剂治疗。治疗12周后评估患者对托法替布的应答反应，只有出现明显的症状缓解才能继续治疗。 |
| 在下列情况下，托法替布和甲氨蝶呤联用可作为治疗成人活动性银屑病：1）按照NICE关于依那西普、英夫利昔单抗和阿达木单抗治疗银屑病性关节炎的技术评估指南描述使用；2）患者接受TNF-α抑制剂治疗前12周无应答或者治疗12周后停止应答；3）禁止使用TNF-α抑制剂治疗。治疗12周后评估患者对托法替布的应答反应，只有出现明显的症状缓解才能继续治疗。 |
| 4 | 《2021 GRAPPA建议：银屑病关节炎的治疗（更新版）》[30] | JAKi⽤于累及PsA多个领域（外周、中轴、附着点、指趾炎、银屑病皮损）的疗效与生物制剂相当 |

注：GRAPPA指银屑病和银屑病关节炎研究与评估小组，NICE指英国国家卫生与临床优化研究所

* 1. **强直性脊柱炎**

**3.4.1 JAKi的临床地位**

JAKi治疗强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis, AS）相关疾病的疗效与TNF抑制剂相当[4]。目前NMPA说明书中能够用于AS的JAKi为托法替布，FDA说明书中能够用于AS的JAKi为托法替布和乌帕替尼。推荐JAKi用于AS的国内外相关指南有《2019 ACR/SAA建议：强直性脊柱炎和非放射学中轴型脊柱关节炎的治疗（更新版）》、《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识（2020版）》等。

**3.4.2 指南推荐JAKi情况**

表9 JAKi用于AS的相关指南推荐

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **指南名称** | **指南推荐内容** |
| 1 | 《2019 ACR/SAA建议：强直性脊柱炎和非放射学中轴型脊柱关节炎的治疗（更新版）》[31] | 对于已使用过非甾体抗炎药治疗但仍患有活动性AS的成人患者，推荐使用托法替布进行治疗，托法替布的一项Ⅱ期RCT研究显示，在12周内中轴疾病的临床和影像学结局均获益。 |
| 2 | 《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识（2020版）》[4] | 乌帕替尼15mg，每日1次用于NSAIDs难治性活动性AS患者，14周时ASAS 40应答患者明显多于安慰剂组，MRI脊柱和骶髂关节炎症也有缓解。 |
| 托法替布5mg，每日2次应用于C反应蛋白升高和骶髂关节MRI炎症证据的患者能够得到ASAS20的应答率。 |

注：SAA指美国脊柱炎协会，ACR指美国风湿病学会

* 1. **溃疡性结肠炎**

**3.5.1 JAKi的临床地位**

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）的发病机制涉及多种细胞因子，包括IL-12、IL-23等，JAKi能够通过阻断IL-23通路进而对UC产生疗效[4]，目前NMPA说明书尚未批准用于UC的JAKi，FDA说明书中能够用于UC的JAKi为托法替布和乌帕替尼。推荐JAKi用于UC的国内外相关指南包括《ACG临床指南：成人克罗恩病的管理》、《2020 JSGE循证临床实践指南：炎症性肠病》以及《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识（2020版）》等。

**3.5.2 指南推荐JAKi情况**

表10 JAKi用于UC的相关指南推荐

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **指南名称** | **指南推荐内容** |
| 1 | 《ACG临床指南：成人克罗恩病的管理》[32] | 在早期克罗恩病发展阶段，可以用到一些新型药物包括乌帕替尼。 |
| 2 | 《2020 JSGE循证临床实践指南：炎症性肠病》[33] | 托法替布对难治性消化性溃疡是有效的，但要注意感染性疾病如带状疱疹和心血管事件的防范。 |
| 3 | 《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识（2020版）》[4] | 在Ⅱ期试验中对csDMARD和bDMARD应答不佳的UC患者，乌帕替尼显示较好的疗效。 |
| 托法替布可用于治疗对传统疗法和生物制剂响应不高的中重度活动UC患者，尤其是在csDMARD和bDMARD应答不佳的患者中显示显著的缓解疗效。托法替布10mg，每日2次用于8周诱导治疗，若未达到目标应答率，则延长至16周；5mg，每日2次用于维持治疗，在TNF抑制剂应答率不高的患者中可以使用10mg，每日2次。 |

注：JSGE指日本胃肠病学会

* 1. **骨髓增生性肿瘤**

**3.6.1 JAKi的临床地位**

骨髓纤维化和真性红细胞增多症都是骨髓增生性肿瘤，其特征是JAK-STAT通路的异常激活。临床上骨髓纤维化（myelofibrosis, MF）表现为骨髓纤维化、脾肿大、血细胞计数异常以及通过相关症状导致生活质量差；真性红细胞增多症表现为主要红细胞生成过多、血栓并发症风险和继发性 MF 的发生。芦可替尼治疗可显著减少大多数MF患者的脾脏大小和症状负担，并且也可能对生存产生有利影响[34]。NMPA说明书中芦可替尼的适应证仅仅包括骨髓纤维化，FDA说明书中芦可替尼的适应证包括骨髓纤维化和真性红细胞增多症。目前推荐芦可替尼用于骨髓增生性肿瘤的相关指南为NCCN指南（2020）、《2021共识建议：芦可替尼在骨髓纤维化治疗中的应用（更新版）》等。

**3.6.2 指南推荐JAKi情况**

表11 JAKi用于骨髓增生性肿瘤的相关指南推荐

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **指南名称** | **指南推荐内容** |
| 1 | NCCN指南（2020）[35] | 芦可替尼可用于以下适应证：1）低风险的MF患者，治疗后患者脾肿大和全身症状明显改善；2）一级中危MF患者，治疗后脾肿大和疲劳程度减少；3）二级中危MF患者和高危MF患者，治疗后脾脏大小、疾病相关症状、患者生活质量均得到改善；4）用于治疗对羟基脲应答不佳或者耐受的PV患者。当芦可替尼用于MF时：推荐初始给药剂量与说明书保持一致：应根据血小板计数，血小板计数为50 × 109/L至＜100× 109/L时，给药为5mg，每日2次；血小板计数为100 × 109/L至200× 109/L时，给药为15mg，每日2次；血小板计数为＞200× 109/L时，给药为20mg，每日2次。芦可替尼应答不佳时进行剂量调整（治疗前四周除外），具体表现为：1）未实现50%脾脏肿大减小和症状改善，或CT与MRI未显示35%脾脏大小；2）治疗第四周血小板计数＞125× 109/L或者血小板计数一直＞100× 109/L；3）ANC水平高于0.75× 109/L。剂量调整方案为：每隔四周调整一次，血小板计数＜100× 109/L时，最大剂量可增至10mg，每日2次；血小板计数＞100× 109/L时，最大剂量可增至25mg，每日2次。若患者6个月后无应答或症状改善停止用药。当芦可替尼用于真红细胞增多症时：推荐初始给药剂量为10mg，每日2次。并根据芦可替尼疗效和毒性进行剂量调整（治疗前四周除外），最大剂量不超过25mg，每日2次，调整频率不超过每两周一次。 |
| 2 |  《2021共识建议：芦可替尼在骨髓纤维化治疗中的应用（更新版）》[36] | 推荐在移植前为脾肿大或症状负担重的MF患者提供芦可替尼。在开始使用芦可替尼之前，建议进行全血细胞计数，最佳剂量的决定应基于血小板计数和临床参数。在贫血患者中，建议起始剂量为 10 mg 的芦可替尼，每日2次，持续 12 周，建议对内源性促红细胞生成素水平≤500 mU/mL 的患者使用促红细胞生成药物。在芦可替尼治疗的MF患者中，需要提高对机会性感染和第二原发性恶性肿瘤的警惕。只要有临床获益（脾肿大或症状减少），芦可替尼治疗就应继续，建议在停用芦可替尼时逐渐减量。 |

1. **JAKi的药学监护**
	1. **特殊人群用药**

表12 JAKi在特殊人群中的用药注意事项

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **特殊人群种类** | **托法替布[6,7]** | **巴瑞替尼[8,9]** | **乌帕替尼[12,13]** | **阿布昔替尼[14,15]** | **芦可替尼[10,11]** |
| **老人** | 谨慎使用 | 在年龄≥75岁的患者中临床经验有限，年龄≥65岁或≥75岁未对巴瑞替尼暴露量造成影响。 | 1）年龄≥65岁成人AD患者中，推荐剂量为15 mg每日1次，不推荐使用高于15 mg每日1次的剂量。2）年龄≥75岁患者的数据有限。 | ≥65岁受试者(7.40/100患者年)带状疱疹发生率高于18至65 岁受试者(3.44/100 患者年)和<18岁受试者(2.12/100 患者年) | 对于老年患者（≥65岁）无需额外调整剂量 |
| **青少年** | 1）在儿童患者中的安全性和有效性尚未建立。2）FDA已批准托法替布口服溶液用于≥2岁儿童和青少年治疗有活动性多关节病程的幼年特发性关节炎（pcJIA）。 | 尚未确定巴瑞替尼在小于18岁的儿童和青少年中的安全性和疗效。 | 1）年龄≥12岁且体重≥40 kg的青少年AD患者中，起始剂量为15 mg每日1次。如果应答不佳，考虑将剂量增加至30 mg每日1次。如果30 mg剂量未达到充分应答，则停用。应使用所需的最低有效剂量以维持应答。2）年龄<12岁的AD儿童、体重<40 kg的青少年、患有RA和PsA的0至18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和疗效尚不明确，尚未获得数据。 | 尚未在 12岁以下儿童中明确其药代动力学、安全性和疗效。 | 在18岁以下儿童中使用的安全性和疗效尚未明确。 |
| **孕妇** | 1）妊娠女性中托法替布用药的现有数据不足以确立与药物相关的重大出生缺陷、流产或母体与胎儿不良结局风险。2）已发表数据表明，在患RA的女性中，疾病活动度增加与出现不良妊娠结局风险相关。 | 禁止使用 | 1）在怀孕期间禁用乌帕替尼。2）根据动物研究的结果，孕妇服用本品可能会对胎儿造成伤害。如果在使用乌帕替尼期间患者怀孕，应让患者了解本品对胎儿的潜在损害。3）应告知女性儿童患者和/或其父母/看护者，一旦患者在服用乌帕替尼期间出现月经初潮，需要联系治疗医生。 | 数据有限，不足以评估与药物相关的主要出生缺陷或流产风险。 | 禁忌使用  |
| **哺乳期** | 不建议在治疗期间和末次给药至少18小时内进行母乳喂养。 | 不应使用 | 建议给药期间不要母乳喂养，或在最后一次用药6天后再进行母乳喂养。 | 不应使用 | 正在哺乳女性不得使用本品，治疗开始时，应该停止母乳喂养 |
| **具有生育力的患者** | 应计划生育和避孕 | 治疗期间以及治疗结束后至少一周必须使用有效的避孕手段 | 治疗期间和末次给药后1个月内使用有效的避孕措施 | 治疗期间和末次给药后1个月内使用有效的避孕措施 | 采取有效的避孕手段 |

* 1. **相互作用**
		1. **食物对JAKi 的影响**

表13 食物对JAKi 的影响

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **影响因素** | **托法替布[6]** | **巴瑞替尼[8]** | **乌帕替尼[12]** | **阿布昔替尼[14]** | **芦可替尼[10]** |
| **高脂食物** | 不受影响 | 暴露量下降14%Cmax下降18%Tmax 下降0.5h | AUCinf增加29%Cmax增加39% | AUC增加约 26% Cmax增加约 29%Tmax延长 2h | 平均Cmax中度降低24%平均AUC几乎不变 |
| 目前临床数据未观察到高脂食物对JAK的临床影响，但仍需真实世界数据研究进一步确证 |
| **西柚汁** | 无影响 | 无影响 | 无影响 | 无影响 | 血药浓度升高 |

* + 1. **其他药物对JAKi 的影响**

JAKi的主要代谢途径为CYP酶系，因此与JAKi发生相互作用的药物主要为CYP酶诱导剂和抑制剂，相关共性药物已

通过表14列出。其他相互作用还包括：

1）巴瑞替尼是有机阴离子转运蛋白(OAT)3、P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）以及多药和毒性外排蛋白(MATE)2-K的底物；

2）丙磺舒、特立氟胺（OAT3抑制剂）会导致巴瑞替尼暴露量增加；

3）芦可替尼可使P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物暴露量增加，如甲磺酸达比加群酯，环孢素，罗苏伐他汀和地高辛，建议对受影响的物质进行治疗药物监测（TDM）或者临床监测；

4）托法替布和巴瑞替尼与免疫抑制药物（如硫唑嘌呤、他克莫司、环孢霉素）合并用药后，免疫抑制风险增加，不建议合并用药。

表14 其他药物对JAKi 的影响

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药物** | **托法替布[6]** | **乌帕替尼[12]** | **阿布昔替尼[14]** | **芦可替尼[10]** | **巴瑞替尼[8]** |
| **利福平等****（强效CYP3A4诱导剂）** | * 托法替布暴露量减少并可能导致临床反应缺失或减少
* 不建议与托法替布合并用药
 | * 乌帕替尼暴露量降低，可能导致乌帕提尼治疗效果减弱
* 应监测患者的疾病活动度变化
 | * 不建议阿布昔替尼与强效CYP酶诱导剂联合使用
 | 对本品药效学影响较小 | 未造成具有临床意义的影响 |
| **酮康唑等****（强效CYP3A4抑制剂）** | * 托法替布暴露量增加
* 调整托法替布剂量为5mg，每日1次
 | * 正在接受CYP3A4强效抑制剂长期治疗的患者应谨慎使用乌帕替尼15 mg每日1次，不推荐使用乌帕替尼30 mg每日1次。
* 长期使用时，应考虑CYP3A4强效抑制剂的替代药物
 | 说明书未提及 | 每日总剂量减少约50%，每天给药两次或在无法达到每日2次给药时将用药频率减少为对应的每日1次剂量 |
| **氟康唑等****（中效CYP3A4强效CYP2C19抑制剂** | * 托法替布暴露量增加
* 调整托法替布剂量为5mg，每日1次
 |  | * 阿布昔替尼暴露量增加
* 常规剂量为100mg或200mg阿布昔替尼每日1次应分别减少至50mg或100mg每日1次。
 | 考虑将药物剂量减少50%，避免本品与每日超过200mg剂量的氟康唑和合用 |

1. **药物的安全性监测**
	1. **JAKi常见不良事件**

以下为国内上市JAKi的常见不良事件发生频率，来源为各原研厂家按说明书，并非头对头研究，研究样本量和人群有差异，不推荐进行各药物间的横向比较。

表15 JAKi的不良反应事件

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 乌帕替尼[12]（%） | 托法替布[6]（%） | 巴瑞替尼[8]（%） | 阿布昔替尼[14]（%） | 芦可替尼[10]（%） |
| **治疗领域** | RA | AD | PSA | RA | RA | AD | MF | 其他 |
| **感染** |  |  |  |  |  | 0.3 |  |  |
| 上呼吸道感染 | 13.5 | 23 |  | 4 | 14.7 |  |  |  |
| 支气管炎 |  |  | 3.9 |  |  |  |  |  |
| 鼻咽炎 |  |  |  | 3 |  |  |  |  |
| 带状疱疹 |  | 2 | 1.1 | 常见 | 1.4 | 常见 | 4.0 |  |
| 单纯疱疹 |  | 4 | 1.4 |  | 1.8 | 4.2 |  |  |
| 肺炎 |  |  |  | 常见 |  |  | 8.3 |  |
| 尿路感染 |  |  |  | 2 | 3.4 |  | 12.6 |  |
| 蜂窝织炎 |  |  |  | 常见 |  |  |  |  |
| **血液和淋巴系统疾病** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 贫血 |  |  |  |  |  |  | 82.4 | 40.8 |
| 中性粒细胞减少症 |  | 1 |  |  |  |  | 16.6 |  |
| 出血 |  |  |  |  |  |  | 32.9 |  |
| 血小板增加 |  |  |  |  |  |  | 69.8 | 16.8 |
| **代谢和营养障碍** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 高胆固醇血症 |  |  |  |  |  |  | 16.9 | 20.7 |
| 高甘油三酯血症 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 低密度脂蛋白胆固醇 |  |  |  |  | 33.6 |  |  |  |
| **呼吸、胸和纵隔疾病** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 咳嗽 | 2.2 | 3 |  |  |  |  |  |  |
| **胃肠道疾病** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 腹痛 |  | 3 |  |  |  | 2.2 |  |  |
| 恶心 | 3.5 | 3 |  |  |  | 15.1 |  |  |
| 呕吐 |  |  |  |  |  | 3.5 |  |  |
| 便秘 |  |  |  |  |  |  |  | 8.7 |
| **皮肤和皮下组织疾病** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 痤疮 |  | 10 | 1.3 |  |  | 4.8 |  |  |
| 超敏反应 |  | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 毛囊炎 |  | 2 |  |  |  |  |  |  |
| 发热 | 1.2 | 2 |  |  |  |  |  |  |
| **实验室检查** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 血液磷酸激酶增加 | 1.6 | 5 |  |  |  | 3.8 |  |  |
| ALT升高 | 0.8 |  |  |  | 1.4 |  | 27.2 | 22.3 |
| AST增加 | 1 |  |  |  | 0.8 |  | 19.9 | 26.1 |
| **神经系统** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 头痛 |  | 6 |  |  | 3.8 | 7.9 | 14.0 |  |
| 眩晕 |  |  |  |  |  | 3.4 | 15.3 | 9.2 |
| **血管系统** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 高血压 |  |  |  |  |  |  |  | 6.5 |

* 1. **JAKi的安全性监测**

**5.2.1药物警示**

临床使用JAKi治疗慢性炎症性疾病时应做好相关预防措施并密切监测各项治疗，针对监测指标，国内外说明书中进行了黑框警示，FDA和EMA均发布重要提示。具体措施如下[6-9,11-15]：

1）严重感染

接受JAKi治疗的患者有发生严重感染的风险，可能导致住院或死亡。如果发生严重感染，暂停治疗，直至感染得到控制。治疗期间和之后应该密切监测所有患者是否出现发生感染的症状和体征。报道的感染包括活动性肺结核、侵袭性真菌感染（隐球菌病和肺囊虫病）、细菌、病毒（包括带状疱疹）。患有活动性、慢性或反复感染的患者在接受治疗之前，应当仔细评估治疗的风险和获益。

2）恶性肿瘤

在接受 JAK 抑制剂治疗炎症性疾病的患者中曾观察到淋巴瘤和其他恶性肿瘤。且与TNF 抑制剂相比，观察到恶性肿瘤（不包括非黑色素瘤皮肤癌）的发生率更高。

3）血栓、MACE和死亡

基于一项针对50 岁及以上且至少有一个心血管风险因素的类风湿关节炎 （RA） 患者的大型、随机、上市后安全性研究结果[37]，与TNF-α抑制剂相比，JAK抑制剂Xeljanz（托法替布）增加了主要心血管问题、癌症、静脉血栓栓塞、严重感染和任何原因导致的死亡的风险。因此，FDA和EMA均提示应采取措施以减小JAK抑制剂治疗慢性炎症性疾病时的严重副作用风险，具体建议如下：

只有在无合适治疗选择情况下，才将JAK抑制剂用于以下患者：65岁或以上的患者、心血管问题（如心脏病发作或中风）风险增加的患者、过去抽烟或者长期抽烟的患者以及癌症风险增加的患者。对于有肺栓塞和静脉血栓栓塞的患者，应谨慎使用JAK抑制剂；对可能有静脉血栓栓塞、癌症或主要心血管风险的患者群体，应减少剂量。

上述血栓、MACE和死亡问题适用于JAK抑制剂所有批准的慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年特发性关节炎、轴向脊柱关节炎、溃疡性结肠炎、特异性皮炎和斑秃。

**5.2.2 NMPA其他监测指标**

NMPA说明书中关于JAKi的其他监测指标包括：实验室指标（中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血红蛋白、转氨酶、血脂）、病毒激活、结核、免疫接种和非黑色素瘤皮肤癌，具体如表16。

表16 JAKi的其他监测指标

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **监测指标** | **托法替布[6]** | **芦可替尼[10]** | **巴瑞替尼[8]** | **阿布昔替尼[14]** | **乌帕替尼[12]** |
| **实验室指标** | **中性粒细胞绝对值（ANC）** | ＜500细胞/mm3不推荐使用 | ＜500细胞/mm3暂停给药 | ＜1 x 109细胞/L暂停给药 | ＜1 x 103细胞/ mm3不应给药 | ＜1 x 103细胞/ mm3暂停给药 |
| **淋巴细胞绝对值（ALC）** | ＜500细胞/mm3不推荐使用 |  | ＜0.5 x 109细胞/L暂停给药 | ＜500细胞/ mm3不应给药 | ＜500细胞/ mm3暂停给药 |
| **血红蛋白** | Hb < 8 g/dL 应暂停给药 |  | Hb < 8 g/dL 应暂停给药 | Hb < 8 g/dL不应给药 | Hb < 8 g/dL 应暂停给药 |
| **转氨酶** | 如果怀疑药物性肝损伤，应暂时暂停给药 |  | 如果怀疑药物性肝损伤，应暂时暂停给药 |  | 如果怀疑药物性肝损伤，应暂时暂停给药 |
| **血脂** | 使用JAKi治疗后会发生脂质指标的变化，应根据国际高脂血症临床指南对患者进行管理 |
| **病毒激活** | 1）应在开始托法替布治疗之前，应根据临床指导原则进行病毒性肝炎筛查；2）在接受托法替布治疗的患者中，带状疱疹风险会升高 | 1）应教育患者识别带状疱疹的早期症状和体征，并尽早寻求治疗；2）已有报道服用芦可替尼的HBV感染患者体内HBV-DNA升高，应根据临床指南对慢性HBV感染患者进行监测和治疗 | 1）应在开始使用巴瑞替尼之前和治疗期间进行病毒性肝炎筛查和再激活监测；2）具有乙型肝炎或丙型肝炎活动性感染证据的患者应被排除 | 1）如果患者出现带状疱疹，应考虑中断本品治疗，直至带状疱疹缓解；2）不建议将阿布昔替尼用于具有乙型肝炎或丙型肝炎活动性感染证据的患者 | 1）应在开始使用乌帕替尼之前和治疗期间进行病毒性肝炎筛查和再激活监测；2）丙型肝炎抗体和丙型肝炎病毒 RNA 阳性的患者应被排除； 3）乙型肝炎表面抗原或乙型肝炎病毒 DNA 阳性的患者被排除 |
| **结核** | 1）在开始JAKi治疗之前，应对患者进行结核病 (TB) 筛查；2）JAKi不应给予活动性结核病患者；3）对于既往未治疗的潜伏性结核病患者，应在开始JAKi治疗之前考虑抗结核治疗 |
| **免疫接种** |  |  | 治疗期间或即将开始治疗之前，不推荐使用活疫苗或减毒疫苗 |  |
| **非黑色素瘤皮肤癌** | 建议对皮肤癌风险增高的患者进行定期皮肤检查 |  |  |  |

注：1 x 109细胞/L = 1 x 103细胞/ mm3

1. **至9月10日NMDA受理的新一代JAKi**

表17 国内外申请受理的JAKi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **JAKi** | **作用靶点** | **生产企业** | **申请适应证** | **申请状态** |
| 利特昔替尼 | JAK3 | 辉瑞 | 1、12岁及以上青少年和成人斑秃2、成人中度至重度活动性溃疡性结肠炎 | FDA、NMPA、EMA受理拟纳入突破性治疗品种 |
| 氢溴酸吡西替尼 | JAK3 | 安斯泰来 | 风湿性关节炎 | NMPA申报上市 |

**缩略词**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **中文** | **英文全称** | **英文缩写** |
| 免疫介导炎症性疾病 | Immune-mediated inflammatory disease | IMID |
| JAK抑制剂 | Janus Kinase Inhibitor | JAKi |
| JAK激酶和信号转导与激活转录 | signal transducer and activator of transcription | STAT |
| 白介素 | interleukin | IL |
| 肿瘤坏死因子 | Tumor Necrosis Factor | TNF |
| 美国食品药品监督管理局 | Food and Drug Administration | FDA |
| 欧洲药品监督管理局 | European Medicines Agency | EMA |
| 中国国家药品监督管理局 | National Medical Products Administration | NMPA |
| 细胞色素氧化酶P450 | cytochrome P450 | CYP |
| 生物利用度 | Bioavailability | BA |
| 靶向合成改善病情抗风湿药物 | targeted synthesized disease modifying antirheumatic drug | tsDMARD |
| 常用改善病情抗风湿药物 | conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug | csDMARD |
| 生物病情抗风湿药物 | biological disease modifying antirheumatic drug | bDMARD |
| 湿疹面积及严重程度评分 | Eczema area and severity index | EASI |
| 特应性皮炎 | atopic dermatitis | AD |
| 类风湿关节炎 | rheumatoid arthritis | RA |
| 银屑病关节炎 | psoriatic arthritis, | PsA |
| 强直性脊柱炎 | ankylosing spondylitis | AS |
| 溃疡性结肠炎 | ulcerative colitis | UC |
| 骨髓纤维化 | myelofibrosis | MF |
| 主要心血管不良事件 | Major cardiovascular adverse events | MACE |

**参考文献**

[1] O'Shea J J, Schwartz D M, Villarino A V, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med, 2015, 66: 311-328.

[2] Clark J D, Flanagan M E, Telliez J B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem, 2014, 57(12): 5023-5038.

[3] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs, 2017, 77(5): 521-546.

[4] Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 71-87.

[5] McLornan D P, Pope J E, Gotlib J, et al. Current and future status of JAK inhibitors. Lancet, 2021, 398(10302): 803-816.

[6] 托法替布说明书（NMPA），核准日期：2017年3月10日.

[7] FDA. XELJANZ [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).

[8] 巴瑞替尼说明书（NMPA），核准日期：2019年6月24日.

[9] FDA. OLUMIANT [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).

[10] 芦可替尼（NMPA），核准日期：2017年3月10日.

[11] FDA. JAKAFI [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).

[12] 乌帕替尼说明书（NMPA），核准日期：2022年2月18日.

[13] FDA. RINVOQ [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).

[14] 阿布昔替尼（NMPA），核准日期：2022年4月8日.

[15] FDA. CIBINQOTM [EB/OL]. Washington FDA. label (fda.gov).

[16] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(12): 2717-2744.

[17] 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版) [J] 中华皮肤科杂志, 2020, (02): 81-82-83-84-85-86-87-88.

[18] 赵作涛, 高兴华. 中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议[J]中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(08): 855-864.

[19] Yao T C, Wang I J, Sun H L, et al. Taiwan guidelines for the diagnosis and management of pediatric atopic dermatitis: Consensus statement of the Taiwan Academy of Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. J Microbiol Immunol Infect, 2022.

[20] Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. NICE Guidance.

[21] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(6): 850-878.

[22] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(9): 1409-1431.

[23] Torres T, Goncalo M, Paiva Lopes M J, et al. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients. Drugs Context, 2021, 10.

[24] 2018中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]中华内科杂志, 2018, 57(04): 242-251.

[25] Smolen J S, Landewé R B M, Bijlsma J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 685-699.

[26] Fraenkel L, Bathon J M, England B R, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(7): 1108-1123.

[27] 中国关节病型银屑病诊疗共识(2020) [J]中华皮肤科杂志, 2020, 53(08): 585-595.

[28] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 700-712.

[29] Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. NICE Guidance.

[30] Coates L C, Soriano E R, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(8): 465-479.

[31] Ward M M, Deodhar A, Gensler L S, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(10): 1599-1613.

[32] Lichtenstein G R, Loftus E V, Isaacs K L, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol, 2018, 113(4): 481-517.

[33] Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol, 2021, 56(6): 489-526.

[34] Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, et al. Ruxolitinib. Recent Results Cancer Res, 2018, 212: 119-132.

[35] Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

[36] Devos T, Selleslag D, Granacher N, et al. Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Hematology, 2022, 27(1): 23-31.

[37] Ytterberg S R, Bhatt D L, Mikuls T R, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med, 2022, 386(4): 316-326.

**起草专家组**

|  |
| --- |
| **医学顾问：** |
| 戴冽 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任医师 |
| **执笔：** |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| **药学专家（以姓氏拼音为序）：** |
| 陈杰 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 冯昌文 | 肇庆市第一人民医院 | 主任药师 |
| 季波 | 南部战区总医院 | 主任药师 |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 刘东 | 华中科技大学同济医学院 | 主任药师 |
| 刘韶 | 中南大学湘雅医院 | 主任药师 |
| 吕永宁 | 华中科技大学附属同济医学院协和医院 | 主任药师 |
| 麦海燕 | 中山大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 莫小兰 | 广州市妇女儿童医疗中心 | 主任药师 |
| 彭晓青 | 广州市第一人民医院 | 主任药师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 王立军 | 北京大学深圳医院 | 主任药师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 吴建龙 | 深圳大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 谢凯 | 广东省皮肤病医院 | 主任药师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 杨西晓 | 南方医科大学深圳医院 | 主任药师 |
| 曾英彤 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 张毕奎 | 中南大学湘雅二医院 | 主任药师 |
| 左笑丛 | 中南大学湘雅三医院 | 主任药师 |
| **秘书：** |
| 汪梦 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 药师 |