

# Janus 激酶抑制劑在類風濕性關節炎的治療角色

鄭傑夫

臺南市立醫院 內科部免疫風濕科

## 摘 要

根據目前類風濕性關節炎的治療建議，當使用傳統合成抗風濕病藥物無法達到治療目標，尤其是當患者有不良預後因子時，則需要加上生物製劑或Janus激酶抑制劑來治療。Janus激酶抑制劑可抑制細胞內酵素並影響相關細胞激素的訊息傳遞。臨床研究已證實，對於經傳統合成抗風濕病藥物或生物製劑治療仍無法有效控制的類風濕性關節炎患者，Janus激酶抑制劑是有效的治療藥物，其治療效果並不亞於甚至可能優於生物製劑。然而由於Janus激酶抑制劑可能會增加感染、血栓、以及惡性腫瘤等風險，因此，在使用Janus激酶抑制劑前必須經過謹慎評估。

**關鍵詞：**類風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis)  
Janus 激酶抑制劑 (Janus kinase inhibitors)

## 引 言

自從1980年代晚期以來，methotrexate (MTX) 等傳統合成抗風濕病藥物 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs) 大幅改變類風濕性關節炎的治療方式，而1990年代晚期以後生物製劑 (biologic DMARDs, bDMARDs) 的問世更是非常重要的突破<sup>1</sup>。然而實際上仍有許多類風濕性關節炎患者無法達到低度疾病活動度 (low disease activity) 或緩解 (remission)。根據Yu等人所作的統合分析，大約只有64%的類風濕性關節炎患者在經過2至5年的治療後可以達到低度疾病活動度或緩解<sup>2</sup>。自從美國食品與藥品監督管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 於2012年核准第1個Janus激酶抑制劑 (Janus kinase inhibitor) 以來，類風濕性關節炎的治療又增加

了許多不同選擇，其口服劑型更是比生物製劑方便使用。本文簡單介紹Janus激酶抑制劑在類風濕性關節炎的治療效果，以及近來發現的相關副作用。

## 類風濕性關節炎的治療原則

在類風濕性關節炎的治療藥物當中，具有改善病程、避免關節發生不可逆的破壞的藥物有三大類：一、傳統合成抗風濕病藥物，包括MTX、sulfasalazine、hydroxychloroquine、leflunomide等藥物。二、生物製劑，包括腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑 (etanercept、adalimumab、certolizumab、golimumab、infliximab)、白血球介素-6 (interleukin-6, IL-6) 抑制劑 (tocilizumab)、T淋巴球共激因子 (co-stimulatory molecules) 拮抗劑 (abatacept)、B淋巴球抑制劑 (rituximab) 等

藥物。三、標靶合成抗風濕病藥物 (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)，也就是 Janus 激酶抑制劑。根據 2019 年版歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 的治療建議，類風濕性關節炎患者必須儘速使用傳統合成抗風濕病藥物治療。若使用傳統合成抗風濕病藥物治療而無法達到治療目標，且患者有不良預後因子 (poor prognostic factors)，則需加上其中 1 種生物製劑或 Janus 激酶抑制劑。不良預後因子包括：持續中重度疾病活動度、發炎指數高、腫脹關節數目多、類風濕性因子 (rheumatoid factor) 或抗環瓜氨酸抗體 (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) 陽性 (特別是高濃度陽性)、早期即出現骨蝕現象，或是兩種以上傳統合成抗風濕病藥物藥物治療失敗<sup>3</sup>。根據 2021 年版美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 的治療建議，類風濕性關節炎的治療目標是達到低度疾病活動度或緩解<sup>4</sup>。

## 疾病活動度評估

臨床常用來評估類風濕性關節炎疾病活動度的指標包括疾病活動度指標 (Clinical Disease Activity Index, CDAI)、簡化疾病活動度指標 (Simplified Disease Activity Index, SDAI)，以及 28 個關節疾病活動度積分 (Disease Activity

Score with 28-joint counts, DAS28)，3 者都需要根據下列 28 個關節來進行評估：掌指關節 (metacarpophalangeal joints)、近端指間關節 (proximal interphalangeal joints)、腕關節 (wrist joints)、肘關節 (elbow joints)、肩關節 (shoulder joints)、與膝關節 (knee joints) (表一)。其中，疾病活動度指標的特點在於計算簡單、不需要等抽血報告，其效度 (validity) 良好且對於疾病活動度變化的反應敏感 (sensitivity to change)，但信度 (reliability) 方面則不明<sup>5</sup>。簡化疾病活動度指標則需要抽血報告，但計算一樣簡單，而且對於預測臨床治療的改變具有很好的敏感度 (sensitivity) 與特異度 (specificity)<sup>5</sup>。美國風濕病學會與歐洲抗風濕病聯盟建議在臨床研究當中使用簡化疾病活動度指標  $\leq 3.3$  作為關節炎緩解的定義之一<sup>6</sup>。28 個關節疾病活動度積分的計算則較為複雜，而其他可能的問題包括：一、觸痛關節數的比重大於腫脹關節數，二、紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 佔有比重高，當有其他原因造成紅血球沉降速率上升或下降時可能錯估疾病活動度。某些生物製劑 (例如 tocilizumab) 的治療效果也可能被高估<sup>7</sup>。雖然如此，若將治療目標設定在 2.4 分以下有助於改善患者預後<sup>8</sup>。目前健保署要求在申請使用生物製劑或 Janus 激酶抑制劑時必需檢附 28 個關節疾病活動度積分，因此大多數醫師在

表一：臨床常用來評估類風濕性關節炎疾病活動度的指標<sup>5</sup>

	疾病活動度指標 (CDAI)	簡化疾病活動度指標 (SDAI)	28 個關節疾病活動度積分 (DAS28)
評估項目 *	一、腫脹關節總數 (SJC) : 0-28 二、壓痛關節總數 (TJC) : 0-28 三、醫師整體健康狀態評估 (PrGA) : 0-10 四、病患整體健康狀態評估 (PtGA) : 0-10	一、腫脹關節總數 (SJC) : 0-28 二、壓痛關節總數 (TJC) : 0-28 三、醫師整體健康狀態評估 (PrGA) : 0-10 四、病患整體健康狀態評估 (PtGA) : 0-10 五、發炎指數 (CRP) : mg/dL	一、壓痛關節總數 (TJC) : 0-28 二、腫脹關節總數 (SJC) : 0-28 三、紅血球沉降速率 (ESR) : mm/h 四、病患整體健康狀態評估 (PtGA) : 0-100
計算方式	CDAI = SJC + TJC + PrGA + PtGA	SDAI = SJC + TJC + PrGA + PtGA + CRP	DAS28 = $0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times PtGA$
總分代表的意義	> 22 : 高度疾病活動度 > 10 且 $\leq 22$ : 中度疾病活動度 > 2.8 且 $\leq 10$ : 低度疾病活動度 $\leq 2.8$ : 緩解	> 26 : 高度疾病活動度 > 11 且 $\leq 26$ : 中度疾病活動度 > 3.3 且 $\leq 11$ : 低度疾病活動度 $\leq 3.3$ : 緩解	> 5.1 : 高度疾病活動度 > 3.2 且 $\leq 5.1$ : 中度疾病活動度 $\geq 2.6$ 且 $\leq 3.2$ : 低度疾病活動度 < 2.6 : 緩解

\* SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count; PrGA: provider global assessment of disease activity; PtGA: patient global assessment of disease activity.

門診時會選擇 28 個關節疾病活動度積分來作為評估工具。

在臨床研究方面，也會以達到 ACR20、ACR50，或 ACR70 患者的百分比來評估治療效果。ACR20、ACR50，與 ACR70 是美國風濕病學會制定的標準，用於評估觸痛關節數 (tender joints) 與腫脹關節數 (swollen joints) 的改善，同時改善以下五個指標中的三個：一、病人整體評估 (patient global assessment)，二、醫師整體評估 (physician global assessment)，三、疼痛視覺類比量表 (visual analog pain scale, VAS)，四、健康評估問卷失能指數 (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI)，五、發炎指數 (acute phase reactant)，包括紅血球沉降速率或 C 反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)<sup>9</sup>。舉例來說，如果 1 份研究當中有 65% 的患者達到了 ACR20，代表 65% 的患者在觸痛與腫脹的關節數獲得了 20% 的改善，另外 5 個指標中的 3 項改善 20%。而如果 1 份研究當中有 30% 的患者達到 ACR70，代表 30% 的患者在觸痛與腫脹的關節數獲得了 70% 的改善，另外 5 個指標中的 3 項改善 70%。

## Janus 激酶抑制劑的作用機制

目前已有國家核准使用於類風濕性關節炎的 Janus 激酶抑制劑包括 tofacitinib (台灣於 2013 年 12 月核准)、baricitinib (台灣於 2017 年 11 月核准)、peficitinib (台灣於 2020 年 5 月核

准)、upadacitinib (台灣於 2020 年 7 月核准)，以及 filgotinib (台灣尚未核准)。JAK 是細胞內的酵素，包含 JAK1、JAK2、JAK3、與 tyrosine kinase 2 (TYK2) 四種。當細胞激素與細胞膜表面受體結合後，會活化相關的 JAK 造成 JAK 與受體的磷酸化，進一步使細胞質中的轉錄訊息傳遞及活化子蛋白 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 與之結合並磷酸化，進而形成二聚體 (dimer) 而進入細胞核調控 DNA 的轉錄。JAK-STAT 訊息傳遞路徑在免疫功能的維持、發炎的調控，以及造血功能方面非常重要<sup>10</sup>。不同的細胞激素或生長因子使用不同的 JAK 來傳遞訊息 (表二)<sup>11</sup>。

根據酵素活性測定 (enzymatic assay) 研究，tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，與 filgotinib 對於 JAK1 的半抑制濃度 (half maximal inhibitory concentration, IC50) 較低，也就是在比較低的濃度之下就能夠抑制 JAK1 的活性，代表這些 Janus 激酶抑制劑對於 JAK1 的選擇性較高。相對而言，peficitinib 對於 JAK3 的半抑制濃度較低，代表 peficitinib 對於 JAK3 的選擇性較高。另一方面，baricitinib 與 filgotinib 不影響 JAK3，而 tofacitinib、peficitinib 與 upadacitinib 則不影響 TYK2<sup>12</sup>。但由於 JAK 至少會以成對的方式來進行訊息傳遞，所以 Janus 激酶抑制劑對於細胞實際上的影響更為複雜。McInnes 等人比較 tofacitinib、baricitinib 與 upadacitinib 對於細胞激素的抑制作用，發現：一、tofacitinib 與

表二：不同的細胞激素或生長因子使用不同的 JAK 來傳遞訊息<sup>11</sup>

細胞激素或生長因子 *	所使用的 JAK	生理功能
IL-2、L-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21	JAK1、JAK3	淋巴球成長與功能
IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$	JAK1、TYK2	對抗病毒感染
IL-6、IL-11、LIF、OSM、IL-13、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22	JAK1、JAK2、TYK2	淋巴球成長、分化與功能、發炎反應
IFN $\gamma$	JAK1、JAK2	淋巴球分化與功能、巨噬細胞活化
IL-12、IL-23	JAK2、TYK2	Th1、Th17 淋巴球分化
IL-3、IL-5、GM-CSF、EPO、TPO、G-CSF、GH、leptin	JAK2	造血細胞分化

\* IL: interleukin; IFN: interferon; LIF: leukemia inhibitory factor; OSM: oncostatin M; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; EPO: erythropoietin; TPO: thrombopoietin; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; GH: growth hormone.



upadacitinib 比 baricitinib 更能抑制 JAK1/3 相關細胞激素 (IL-2、IL-4、IL-15、IL-21) 的作用。二、三者皆可抑制 JAK2/2 (IL-3、GM-CSF) 與 JAK2/TYK2 (G-CSF) 相關細胞激素的作用<sup>13</sup>。Traves 等人比較 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，與 filgotinib 對於細胞激素的抑制作用，發現：一、四者皆可有效抑制 IFN- $\alpha$ 、IL-6 的作用。二、但以 filgotinib 最不容易影響 JAK1/3 (IL-2、IL-4、IL-15)、JAK1/2 (IFN $\gamma$ )、JAK2/2 (GM-CSF)，與 JAK2/TYK2 (IL-12、IL-23、G-CSF) 相關細胞激素的作用<sup>14</sup>。但 Dowty 等人發現，在類風濕性關節炎的藥物治療濃度使用下，tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，與 filgotinib 對於細胞激素的抑制作用差異不大<sup>15</sup>。不同研究方法導致結果不同，而藥物濃度也會影響 Janus 激酶抑制劑的選擇性。目前研究仍無法證明不同 Janus 激酶抑制劑的臨床效果與副作用是否有顯著差異<sup>12</sup>。

基因研究發現，JAK1 異常與惡性腫瘤的發生有關，JAK2 異常與造血功能異常與血液方面惡性腫瘤的發生有關，JAK3 異常與免疫功能缺乏有關，而 TYK2 異常與免疫功能缺乏有關<sup>10</sup>。由於 Janus 激酶抑制劑可同時抑制多種 JAK 與相關細胞激素的作用，因此，尤其是長期使用時，有可能會發生預期之外的副作用<sup>16</sup>。

## Janus 激酶抑制劑對於類風濕性關節炎的治療效果

臨床研究發現，對於 MTX 治療反應不好的類風濕性關節炎患者，從達到 ACR20、ACR50，與 ACR70 的比例來看，無論是加上 tofacitinib、baricitinib、peficitinib、upadacitinib，或 filgotinib 對於關節炎的改善都有顯著效果 (表三)<sup>17-21</sup>。此外，對於腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑或其他生物製劑治療反應不好的患者，使用 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，或 filgotinib 後達到 ACR20 的比例顯著較對照組高 (表四)<sup>22-25</sup>。

部分 Janus 激酶抑制劑作為單獨使用時比單獨使用 MTX 的治療效果更好。研究發現，單獨使用 tofacitinib、baricitinib，或 upadacitinib

比單獨使用 MTX 有顯著較高比例的患者可達到 ACR20、ACR50，與 ACR70，而單獨使用 filgotinib 比單獨使用 MTX 有顯著較多的患者可達到 ACR50 與 ACR70，但在 ACR20 方面則沒有明顯優勢。從調整後總 Sharp 分數 (modified total Sharp score, mTSS) 的變化來看，單獨使用 tofacitinib、upadacitinib，或 filgotinib 比單獨使用 MTX 更能夠延緩關節破壞，但單獨使用 baricitinib 與單獨使用 MTX 則沒有明顯差異。然而 Janus 激酶抑制劑與 MTX 合併使用的效果仍比單獨使用 Janus 激酶抑制劑來的好。(表五)<sup>26-30</sup>。

Janus 激酶抑制劑的治療效果不劣於甚至可能在某些方面優於生物製劑。在與 MTX 合併使用的狀況下，使用 tofacitinib 6 個月後在 ACR50 的達成率上不亞於 adalimumab，而使用 baricitinib 12 週後在 ACR20 的達成率上與使用 upadacitinib 12 週後在 ACR50 的達成率上則高於 adalimumab<sup>18,20,30</sup>。Janus 激酶抑制劑的作用速度相當快速，與安慰劑相比，使用 baricitinib 1 週後即出現顯著效果<sup>18</sup>。針對病患自述結果 (patient-reported outcomes) 的部分來看，在疼痛視覺類比量表的改善方面，baricitinib 或 upadacitinib 合併 MTX 使用的效果優於 adalimumab 合併 MTX 使用，而在健康評估問卷失能指數的改善方面，baricitinib 或 upadacitinib 合併 MTX 使用也優於 adalimumab 合併 MTX 使用<sup>18,20</sup>。在病患自述結果方面，Janus 激酶抑制劑的作用也相當快速。Wallenstein 等人發現，與安慰劑相比，使用 tofacitinib 治療兩週後，在疼痛視覺類比量表、病人整體評估，與健康評估問卷失能指數就有顯著改善<sup>31</sup>。Janus 激酶抑制劑的快速效果部分原因可能來自於 JAK-STAT 訊息傳遞與疼痛之間的關係<sup>32</sup>。疼痛的改善與病人整體評估的改善有很大關係；相對而言，發炎指數、腫脹關節數、觸痛關節數、與關節破壞程度與疼痛之間則沒有顯著相關<sup>33</sup>。因此，疼痛的改善可能不完全來自於關節炎的改善。事實上，在觸痛關節數、腫脹關節數，與預防關節破壞方面，baricitinib 或 upadacitinib 合併 MTX 使用的效果

表三：Janus 激酶抑制劑對於 MTX 治療反應不佳的類風濕性關節炎患者的效果

研究名稱	Oral Standard <sup>18</sup>	RA+BEAM <sup>19</sup>	RAJ4 <sup>20</sup>	SELECT COMPARE <sup>21</sup>	FINCHI <sup>22</sup>
比較項目	比較 tofacitinib 5mg bid + MTX、tofacitinib 10mg bid + MTX、adalimumab 40mg q2w + MTX，與安慰劑 + MTX	比較 baricitinib 4mg qd + MTX、adalimumab 40mg q2w + MTX，與安慰劑 + MTX	比較 peficitinib 100mg qd + MTX、peficitinib 150mg qd + MTX，與安慰劑 + MTX	比較 upadacitinib 15mg qd + MTX、adalimumab 40mg q2w + MTX，與安慰劑 + MTX	比較 filgotinib 100mg qd + MTX、filgotinib 200mg qd + MTX、adalimumab 40mg q2w + MTX，與安慰劑 + MTX
對象	717 位 18 歲以上，經 MTX 治療反應不佳的類風濕性關節炎患者	1307 位 18 歲以上，經 MTX 治療反應不佳的類風濕性關節炎患者	519 位 20 歲以上，經 MTX 治療反應不佳的類風濕性關節炎患者	1629 位 18 歲以上，經 MTX 治療反應不佳的類風濕性關節炎患者	1759 位 18 歲以上，經 MTX 治療反應不佳的類風濕性關節炎患者
主要終點 (primary end point)	1. 6 個月後達到 ACR20 的比例 2. 3 個月後 HAQ-DI 分數的變化 3. 6 個月後 DAS28<2.6 的比例	12 週後達到 ACR20 的比例	1. 12 週後達到 ACR20 的比例 2. 28 週後 mTSS 分數的變化	1. 12 週後達到 ACR20 的比例 2. 12 週後 DAS28-CRP<2.6 的比例	12 週後達到 ACR20 的比例
主要結果 (primary outcome)	與安慰劑 + MTX 相比，使用 tofacitinib 5mg bid + MTX、tofacitinib 10mg bid + MTX，或 adalimumab 40mg q2w + MTX 的患者在 6 個月後達到 ACR20 的比例、3 個月後 HAQ-DI 分數的變化，以及 6 個月後 DAS28-ESR<2.6 的比例皆顯著較高。	與安慰劑 + MTX 相比，使用 baricitinib 4mg qd + MTX 或 adalimumab 40mg q2w + MTX 的患者在 12 週後達到 ACR20 的比例顯著較高。	與安慰劑 + MTX 相比，使用 peficitinib 100mg qd + MTX 或 peficitinib 150mg qd + MTX 的患者在 12 週後達到 ACR20 的比例顯著較高，在 28 週後 mTSS 分數的變化顯著較小。	與安慰劑 + MTX 相比，使用 upadacitinib 15mg qd + MTX 的患者在 12 週達到 ACR20 的比例與 DAS28-CRP<2.6 的比例皆顯著較高。	與安慰劑 + MTX 相比，使用 filgotinib 100mg qd + MTX 與 filgotinib 200mg qd + MTX 的患者在 12 週後達到 ACR20 的比例顯著較高。
其他		在 12 週後達到 ACR20 的比例以及 DAS28-CRP 的變化方面，baricitinib 4mg qd + MTX 優於 adalimumab 40mg q2w + MTX		在 12 週後達到 ACR50 的比例、DAS28-CRP ≤ 3.2 的比例、疼痛嚴重度分數 (pain severity score) 的變化，以及 HAQ-DI 分數的變化方面，upadacitinib 15mg qd + MTX 優於 adalimumab 40mg q2w + MTX	在 12 週後 DAS28-CRP ≤ 3.2 的比例方面，filgotinib 200mg qd + MTX 不亞於 adalimumab 40mg q2w + MTX

表四：Janus 激酶抑制劑對於腫瘤壞死因子抑制劑或其他生物製劑治療反應不佳或無法耐受的類風濕性關節炎患者的效果

研究名稱	ORAL STEP <sup>23</sup>	RA-BEACON <sup>24</sup>	SELECT BEYOND <sup>25</sup>	FINCH2 <sup>26</sup>
比較項目	比較 tofacitinib 5mg bid + MTX、 tofacitinib 10mg bid + MTX，與安慰劑 + MTX	比較 baricitinib 2mg qd + MTX、 baricitinib 4mg qd + MTX，與安慰劑 + MTX	比較 upadacitinib 15mg qd + MTX、 upadacitinib 30mg qd + MTX，與安 慰劑 + MTX	比較 filgotinib 100mg qd + MTX、filgotinib 200mg qd + MTX，與安慰劑 + MTX
對象	399 位 18 歲以上，經腫瘤壞死因子抑制劑 劑治療反應不佳的類風濕性關節炎患者	527 位 18 歲以上，經腫瘤壞死因子 抑制劑或其他生物製劑治療反應不佳 或無法耐受的類風濕性關節炎患者	499 位 18 歲以上，經生物製劑治療 反應不佳或無法耐受的類風濕性關 節炎患者	448 位 18 歲以上，經生物製劑 治療反應不佳或無法耐受的類 風濕性關節炎患者
主要終點 (primary end point)	1. 3 個月後達到 ACR20 的比例 2. 3 個月後 HAQ-DI 分數的變化 3. 3 個月後 DAS28-ESR < 2.6 的比例	12 週後達到 ACR20 的比例	1. 12 週後達到 ACR20 的比例 2. 12 週後 DAS28-CRP < 2.6 的比例	12 週後達到 ACR20 的比例
主要結果 (primary outcome)	與安慰劑 + MTX 相比，使用 tofacitinib 5mg bid + MTX 或 tofacitinib 10mg bid + MTX 的患者在 3 個月後達到 ACR20 的比例、HAQ-DI 分數的變化，以及 DAS28 < 2.6 的比例皆顯著較高	與安 慰 劑 + MTX 相 比， 使 用 baricitinib 4mg qd + MTX 的患者在 12 週後達到 ACR20 的比例顯著較高	與安 慰 劑 + MTX 相 比， 使 用 upadacitinib 15mg qd + MTX 或 upadacitinib 30mg qd + MTX 的 患 者 在 12 週後達到 ACR20 與 DAS28- CRP < 2.6 的比例皆顯著較高	與安 慰 劑 + MTX 相 比， 使 用 filgotinib 100mg qd + MTX 或 filgotinib 200mg qd + MTX 的 患 者 在 12 週後達到 ACR20 的 比例皆顯著較高

表五：比較單獨使用 Janus 激酶抑制劑與單獨使用 MTX 對於類風濕性關節炎的治療效果

研究名稱	ORAL START <sup>27</sup>	RA BEGIN <sup>28</sup>	SELECT EARLY <sup>29</sup>	FINCH3 <sup>30</sup>
比較項目	比較 tofacitinib 5mg bid、tofacitinib 10mg bid，與 MTX	比較 baricitinib 4mg qd、 baricitinib 4mg qd + MTX， 與 MTX	比較 upadacitinib 15mg qd、 upadacitinib 30mg qd，與 MTX 與 MTX	比較 filgotinib 200mg qd、filgotinib 200mg qd + MTX、filgotinib 100mg qd + MTX， 與 MTX
對象	958 位 18 歲以上的類風濕性關節炎患者	588 位 18 歲以上的類風濕性 關節炎患者	947 位 18 歲以上的類風濕性關節 炎患者	1252 位 18 歲以上的類風濕性關節炎患者
主要終點 (primary end point)	1. 6 個月後達到 ACR70 的比例 2. 6 個月後 mTSS 分數的變化	24 週後達到 ACR20 的比例	1. 12 週後達到 ACR50 的比例 2. 24 週後 DAS28-CRP < 2.6 的比例	24 週後達到 ACR20 的比例
主要結果 (primary outcome)	與 MTX 相比，使用 tofacitinib 5mg bid 或 tofacitinib 10mg bid 的患者在 6 個月 後達到 ACR70 的比例顯著較高、mTSS 分數的變化顯著較小	使用 baricitinib 4mg qd 的患 者在 24 週後達到 ACR20 的 比例不亞於 MTX	與 MTX 相比，使用 upadacitinib 15mg qd 或 upadacitinib 30mg qd 的 患 者 在 12 週後達到 ACR20 與 24 週後 DAS28-CRP < 2.6 的比例皆 顯著較高	與 MTX 相比，使用 filgotinib 200mg qd + MTX 或 filgotinib 100mg qd + MTX 的患 者在 24 週後達到 ACR20 的比例顯著較 高。但使用 filgotinib 200mg qd 的 患 者 在 24 週後達到 ACR20 的比例與 MTX 沒有 顯著差異



與 adalimumab 合併 MTX 使用的效果並沒有顯著差異<sup>18,20</sup>。

目前並沒有研究直接 (head-to-head) 比較不同 Janus 激酶抑制劑。一份由 Lee 等人所進行的網絡統合分析 (network meta-analysis) 比較 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，與 filgotinib，發現對於 MTX 治療反應不好的類風濕性關節炎患者，以 baricitinib 合併 MTX 使用與 upadacitinib 合併 MTX 使用的 ACR20 達成率較高，然而 baricitinib 合併 MTX 使用與 upadacitinib 合併 MTX 使用發生帶狀皰疹的風險也較高。同時，研究也發現這些 Janus 激酶抑制劑合併 MTX 使用發生嚴重副作用 (severe adverse events) 的可能性比 adalimumab 合併 MTX 使用來的大<sup>34</sup>。

## Janus 激酶抑制劑的可能副作用

Janus 激酶抑制劑常見的副作用，在血球方面包括嗜中性球 (neutrophils) 減少、淋巴球 (lymphocytes) 減少、血紅素 (hemoglobin) 降低、血小板 (platelets) 減少，在生化方面則包括血清肌酸酐 (creatinine)、肝指數 (liver transaminase)、肌酸激酶 (creatinine kinase)、總膽固醇 (total cholesterol) 上升<sup>11</sup>。

在感染方面，Bechman 等人根據 21 個隨機對照試驗、總人數 11144 人所作的統合分析發現，使用 Janus 激酶抑制劑而發生嚴重感染的風險與生物製劑相當，但較整體類風濕性關節炎患者為高。最常見的嚴重感染包括肺炎、泌尿道感染，與軟組織感染<sup>35</sup>。Cohen 等人針對 tofacitinib 的統合分析發現，年紀較大、類固醇使用劑量在每天 prednisolone 7.5mg 以上、患有糖尿病、或 tofacitinib 使用劑量較高的患者，發生嚴重感染的風險較大<sup>36</sup>。Winthrop 等人發現，在使用 baricitinib 的患者當中，曾使用生物製劑、年紀較大、亞洲人 (日本除外)、過瘦或過胖，或使用類固醇的患者，發生嚴重感染的風險較大<sup>37</sup>。根據歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency)，由於 65 歲以上患者使用 tofacitinib 會進一步增加嚴重或致命感染的風險。因此建議 65 歲以上患者只有在沒有其他治

療選擇的狀況下才使用 tofacitinib<sup>38</sup>。另外，使用 Janus 激酶抑制劑發生帶狀皰疹的風險比生物製劑高<sup>35</sup>。Winthrop 等人發現，使用 tofacitinib 而發生帶狀皰疹的風險，是一般類風濕性關節炎患者的 1.5-2 倍。在使用 tofacitinib 的患者當中，同時有使用類固醇以及年紀較大的患者，發生帶狀皰疹的風險較高。帶狀皰疹的風險也和地域有關，並以亞洲國家尤其是日本與韓國的發生率較高<sup>39</sup>。另外，Winthrop 等人也發現，在使用 tofacitinib 時發生的伺機性感染當中，以結核病最為常見，而其中 58% 有肺外結核感染。結核病的發生率與當地結核病的背景發生率有關<sup>40</sup>。Janus 激酶抑制劑也可能導致 B 型肝炎病毒再活化<sup>41</sup>。

Xie 等人根據 26 個隨機對照試驗、總人數 11799 人所作的統合分析發現，使用 Janus 激酶抑制劑並未增加心血管事件 (cardiovascular events，包括狹心症、心肌梗塞、鬱血性心衰竭、頸動脈疾病、主動脈瘤，或腦血管疾病)、主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events，包括心肌梗塞、腦中風，或因心血管疾病造成死亡)，與靜脈血栓事件 (venous thromboembolism events，包括肺栓塞或深部靜脈栓塞) 的風險，然而使用 baricitinib 4mg 發生心血管事件的風險比 baricitinib 2mg 高<sup>42</sup>。而 Yates 等人根據 42 個隨機對照試驗、總人數 17269 人所作的統合分析也發現，使用 Janus 激酶抑制劑並未增加靜脈血栓事件、肺栓塞、或深部靜脈栓塞的風險<sup>43</sup>。然而美國食品與藥品監督管理局與歐洲藥品管理局從 ORAL-Surveillance 研究的初步報告當中發現，在 50 歲以上、至少有 1 項心血管疾病風險因子的類風濕性關節炎患者當中，使用 tofacitinib 10 mg 1 天 2 次的患者發生肺栓塞或死亡的風險高於使用 tofacitinib 5 mg 1 天 2 次或使用腫瘤壞死因子抑制劑的患者。包括抽菸、高血壓、高膽固醇血症、糖尿病、心臟病病史、冠狀動脈疾病家族史，與類風濕性關節炎關節外侵犯在內，都屬於該研究定義的心血管疾病風險因子<sup>44,45</sup>。美國食品與藥品監督管理局於 2019 年 7 月 26 日建議，針對血栓風險可能較高的患者，避免使用

tofacitinib<sup>46</sup>。而歐洲藥品管理局更進一步發現，與腫瘤壞死因子抑制劑比較，使用 tofacitinib 5 mg 1 天 2 次發生肺栓塞的風險是 3 倍，而使用 tofacitinib 10 mg 1 天 2 次發生肺栓塞的風險是 6 倍。歐洲藥品管理局於 2019 年 11 月 15 日發表更新建議，認為在高風險的患者，tofacitinib 可能會增加肺栓塞或深部靜脈栓塞的風險，因此針對有靜脈血栓事件風險的患者，tofacitinib 使用上必須小心。靜脈血栓事件風險包括：曾有心臟病發作、心衰竭、癌症、遺傳性凝血功能疾病、曾發生血栓、使用口服避孕藥或荷爾蒙補充治療、接受大手術、以及無法行動的患者。其他要考慮的風險因子包括：年紀、糖尿病、肥胖、抽菸。此外，類風濕性關節炎患者的使用劑量不可超過 tofacitinib 5 mg 1 天 2 次<sup>47</sup>。目前仍無法從藥理學合理解釋為何類風濕性關節炎患者使用 Janus 激酶抑制劑會導致靜脈血栓風險增加<sup>44</sup>。目前也不清楚是否只有特定 Janus 激酶抑制劑會導致血栓風險增加<sup>48</sup>。

Strangfeld 等人發現，與傳統合成抗風濕病藥物或其他生物製劑相比，使用 tocilizumab 會增加下腸胃道穿孔風險<sup>49</sup>。IL-6 與腸道組織修復有關，抑制 IL-6 的功能可能會影響腸道組織正常修復功能<sup>50</sup>。由於 JAK1、JAK2、TYK2 與 IL-6 的訊息傳遞有關，因此理論上 Janus 激酶抑制劑可能也會增加下腸胃道穿孔風險。Xie 等人發現，與腫瘤壞死因子抑制劑相比，使用 tocilizumab 發生下腸胃道穿孔的風險顯著增加 (HR 2.51, 95% CI 1.31-4.80)，而使用 tofacitinib 發生下腸胃道穿孔的風險雖也較高，但未達統計顯著意義 (HR 1.94, 95% CI 0.49-7.65)。在發生下腸胃道穿孔的患者當中，住院中與出院 90 天內的死亡率為 28%。年紀愈大、有憩室炎或其他腸道疾病病史，與類固醇使用劑量超過 prednisolone 每天 7.5mg，都會增加下腸胃道穿孔的發生風險<sup>51</sup>。

由於 Janus 激酶抑制劑會影響包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ ，與 IFN- $\gamma$  在內許多細胞激素的作用，也會減少自然殺手細胞 (natural killer cells) 的數量，理論上也需要注意使用 Janus 激酶抑制劑是否會增加惡性腫瘤發生的風險<sup>52</sup>。根據

Lopez-Olivo 等人所作的統合分析，使用 Janus 激酶抑制劑合併 MTX 的類風濕性關節炎患者比單獨使用 MTX 的患者有較高的惡性腫瘤發生率 (OR 2.48, 95% CI 0.76-0.81)，而單獨使用 Janus 激酶抑制劑的類風濕性關節炎患者也比單獨使用 MTX 的患者有較高的惡性腫瘤發生率 (OR 1.39, 95% CI 0.21-9.11)，但皆未達統計顯著意義<sup>53</sup>。根據 ORAL-Surveillance 研究的初步報告，在 50 歲以上、至少有 1 項心血管疾病風險因子的類風濕性關節炎患者當中，使用 tofacitinib 的患者發生非黑色素瘤皮膚癌以外的惡性腫瘤的風險顯著高於使用腫瘤壞死因子抑制劑的患者 (HR 1.48, 95% CI 1.04-2.09)<sup>54</sup>。

動物實驗發現 Janus 激酶抑制劑可能會導致畸胎，而歐洲抗風濕病聯盟認為目前無法證明 Janus 激酶抑制劑在懷孕與哺乳期間的安全性，因此必須在受孕前 2 個月停藥，也必須避免在哺乳期間使用<sup>55</sup>。美國風濕病學會則表示由於缺乏研究資料，目前無法提供建議，但認為 Janus 激酶抑制劑可能會通過胎盤以及分泌到乳汁<sup>56</sup>。另一方面，動物實驗發現，使用 filgotinib 的大鼠與狗出現精子生成異常與睪丸組織病理上的變化。然而在動物實驗使用的劑量為類風濕性關節炎治療劑量的 7.3 倍 (大鼠) 與 5.1 倍 (狗)，而目前仍不清楚人類是否會發生同樣問題。其他 Janus 激酶抑制劑在動物實驗上則未曾發現類似問題<sup>57</sup>。

在 Janus 激酶抑制劑當中，目前以 tofacitinib 與 baricitinib 的使用經驗相對較多。即使不同的 Janus 激酶抑制劑對於 JAK 的選擇性有所差異，但整體來說，Janus 激酶抑制劑可能產生的副作用是相當類似的<sup>58</sup>。

## 其他有待探討的問題

目前 Janus 激酶抑制劑在類風濕性關節炎的治療位階方面仍有一些爭議。雖然研究發現單獨使用 Janus 激酶抑制劑的效果比單獨使用 MTX 來得好，但基於安全性與費用上的考量，目前美國風濕病學會仍建議使用 MTX 而非 Janus 激酶抑制劑作為類風濕性關節炎的第一線治療<sup>4</sup>。此外，根據目前治療建議，對於使用傳



統合成抗風濕病藥物治療而無法達到治療目標的患者，一般而言並沒有特別傾向優先選用生物製劑或是 Janus 激酶抑制劑。但美國風濕病學會指出，由於 Janus 激酶抑制劑的安全性問題，也許在將來會修正目前治療建議<sup>4</sup>。

過去研究發現，類風濕性因子濃度越高的患者，腫瘤壞死因子抑制劑的治療效果可能越差<sup>59,60</sup>，然而若患者在接受腫瘤壞死因子抑制劑治療後類風濕性因子或抗環瓜氨酸抗體濃度下降程度越大，治療效果可能較好<sup>61,62</sup>。相對而言，類風濕性因子陽性的患者，對於 tocilizumab 或 rituximab 的治療反應可能較好，而類風濕性因子濃度越高，對於 tocilizumab 的治療反應可能越好<sup>63,64</sup>。另外，抗環瓜氨酸抗體陽性的患者，對於 abatacept 的治療反應可能較好<sup>65</sup>。然而目前仍不清楚何種患者對於 Janus 激酶抑制劑的治療反應可能較好。Bird 等人發現，無論是血清陽性 (seropositive) 或血清陰性 (seronegative) 的類風濕性關節炎患者，tofacitinib 的治療效果在 ACR20、ACR50，與 ACR70 的達成率上並沒有顯著差異<sup>66</sup>。然而林靖才醫師等人使用我國風濕病醫學會臨床電子登錄系統 (Taiwan Rheumatology Association Clinical Electronic Registry, TRACER) 所進行的研究則發現，在接受 tofacitinib 治療的類風濕性關節炎患者當中，以血清陰性的類風濕性關節炎患者的持續治療比率 (drug retention rate) 較高<sup>67</sup>。

根據 Roodenrijs 等人的系統性文獻回顧，對於經過 1 種以上生物製劑治療失敗的類風濕性關節炎患者，改用其他任何 1 種生物製劑或 Janus 激酶抑制劑都會比安慰劑更有效，而對於經過 2 種以上生物製劑治療失敗的類風濕性關節炎患者，使用 tocilizumab、tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，或 filgotinib 會比安慰劑更有效<sup>68</sup>。然而對於腫瘤壞死因子抑制劑治療反應不好的類風濕性關節炎患者，目前並沒有證據顯示使用 Janus 激酶抑制劑的效果顯著優於其他生物製劑<sup>69,70</sup>。另一方面，目前只有少數研究探討針對使用 Janus 激酶抑制劑仍無法有效控制的患者的治療選擇。Fleischmann 等

人發現，在使用 upadacitinib 26 週後仍無法達到低度疾病活動度而改用 adalimumab 的類風濕性患者當中，有 45% 在使用 adalimumab 6 個月後可達到低度疾病活動度<sup>71</sup>。Retuerto 等人則曾經報告 31 名使用 Janus 激酶抑制劑 (tofacitinib 或 baricitinib) 的類風濕性關節炎患者因治療效果不好或副作用而改為使用另一種 Janus 激酶抑制劑的治療經驗<sup>72</sup>。根據美國風濕病學會的建議，對於 Janus 激酶抑制劑治療反應不好的患者，目前仍傾向於改用其他不同藥理機制的生物製劑，但在不同藥物的選用上，仍須根據患者與醫師的偏好與使用經驗來決定<sup>4</sup>。

針對使用 Janus 激酶抑制劑而達到疾病緩解的狀況，目前只有 baricitinib 有相關研究探討減量的可行性<sup>73</sup>。

## 結 論

臨床研究已證實，無論是作為第一線治療、或者用於經傳統合成抗風濕病藥物或生物製劑治療仍無法有效控制的類風濕性關節炎患者，Janus 激酶抑制劑都是有效的治療藥物。Janus 激酶抑制劑對於類風濕性關節炎的治療效果不亞於生物製劑，而 baricitinib 或 upadacitinib 合併 MTX 的治療效果，尤其是在病患自述結果方面，甚至優於 adalimumab 合併 MTX。對於不適合併用 MTX 的患者，Janus 激酶抑制劑也許會比 tocilizumab 以外的生物製劑具有優勢<sup>3,74</sup>。使用 Janus 激酶抑制劑期間須定期追蹤全血球計數、肝腎功能、膽固醇，並注意肌肉相關症狀<sup>75</sup>。由於使用 Janus 激酶抑制劑會導致感染風險增加，尤其是 65 歲以上的類風濕性關節炎患者，應優先考慮使用其他藥物。在使用 Janus 激酶抑制劑前，須確認患者有無 B、C 型肝炎、活動性結核病，或潛伏結核感染。根據歐洲抗風濕病聯盟，在開始使用 Janus 激酶抑制劑前，並且最好在 4 週以前，針對曾經感染水痘的類風濕性關節炎患者，也許可以考慮接種帶狀疱疹疫苗<sup>75</sup>。

此外，針對有靜脈血栓事件或心血管事件風險的患者，須避免使用 Janus 激酶抑制劑。對於有下腸胃道穿孔風險的患者，例如年紀大、

曾有大腸憩室或憩室炎、類固醇使用劑量超過每天 7.5 毫克的患者，或是有肥胖、抽菸、膳食纖維攝取量較少、紅肉攝取量較多、缺乏運動、使用非類固醇消炎止痛藥的患者，使用 Janus 激酶抑制劑時必須小心<sup>76</sup>。在 50 歲以上、至少有 1 項心血管疾病風險因子的類風濕性關節炎患者當中，使用 tofacitinib 發生非黑色素瘤皮膚癌以外的惡性腫瘤風險高於使用 TNF 抑制劑，因此在使用前也必須權衡利弊。懷孕期間必須避免使用 Janus 激酶抑制劑，並且在受孕前 2 個月停藥。哺乳期間也必須避免使用 Janus 激酶抑制劑。

根據歐洲抗風濕病聯盟，類風濕性關節炎的治療選擇必須根據醫病雙方的共同決定。對於傳統合成抗風濕病藥物治療反應不佳且具有不良預後因子的患者，在生物製劑或 Janus 激酶抑制劑的選擇上必須根據疾病活動度、藥物安全性，以及其他病患方面的因素例如共病症與關節破壞程度來決定<sup>3</sup>。

## 贊助來源

無。

## 利益衝突

無。

## 參考文獻

- Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(Suppl 6):vi28-36.
- Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2019;38(3):727-38.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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):685-99.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(7):1108-23.
- Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):640-7.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):573-86.
- Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: The role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):43-52.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311-28.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(12):843-62.
- Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med* 2020;43(4):148-55.
- McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):183.
- Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):865-75.
- Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7(6):e00537.
- Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(6):323-37.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-19.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(7):652-62.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1305-19.
- Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial.

- Arthritis Rheumatol 2019;71(11):1788-800.
21. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):848-58.
  22. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9865):451-60.
  23. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374(13):1243-52.
  24. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391(10139):2513-24.
  25. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: The FINCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(4):315-25.
  26. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370(25):2377-86.
  27. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):506-17.
  28. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(10):1607-20.
  29. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, et al. Efficacy and Safety of Filgotinib for Patients with Rheumatoid Arthritis Naïve to Methotrexate Therapy: FINCH3 Primary Outcome Results; 2019. ACR/ARP Annual meeting, Abstract Number: 927.
  30. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390(10093):457-68.
  31. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3):430-42.
  32. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag* 2018;2018:8564215.
  33. Strand V, Kaine J, Alten R, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):243.
  34. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2020;79(8):785-96.
  35. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(10):1755-66.
  36. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):2924-37.
  37. Winthrop K, Genovese M, Harigai M, et al. Serious infection and associated risk factors in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib (OP0248). *Ann Rheum Dis* 2017;76:158
  38. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots> [Accessed 13 July 2021].
  39. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-84.
  40. Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1133-8.
  41. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2020;6(1):e001095.
  42. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1048-54.
  43. Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, Qureshi S, Cope AP, Norton S, Galloway JB. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(5):779-88.
  44. Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr> [Accessed 13 July 2021].
  45. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose of Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis> [Accessed 13 July 2021].
  46. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Drug Safety Communica-



- tion - Due to an Increased Risk of Blood Clots and Death with Higher Dose. Available: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-due-increased-risk-blood-clots-and-death> [Accessed 13 July 2021].
47. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots> [Accessed 13 July 2021].
  48. Kotyla PJ, Engelmann M, Giemza-Stokłosa J, Wnuk B, Islam MA. Thromboembolic adverse drug reactions in Janus kinase (JAK) inhibitors: Does the inhibitor specificity play a role? *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2449.
  49. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B. 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* 2017;76(3):504-10.
  50. Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, Stappenbeck TS. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PLoS One* 2014;9(12):e114195.
  51. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2612-7.
  52. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565-70.
  53. Lopez-Olivo M, Tayar J, Zamora N, et al. OP0032 Malignancies and serious infections in randomised controlled trials of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:66.
  54. Pfizer shares co-primary endpoint results from post-marketing required safety study of Xeljanz® (tofacitinib) in subjects with rheumatoid arthritis (RA). Available: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-co-primary-endpoint-results-post-marketing> [Accessed 13 July 2021].
  55. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795-810.
  56. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(4):461-88.
  57. Tanaka Y, Kavanaugh A, Wicklund J, McInnes IB. Filgotinib, a novel JAK1-preferential inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: An overview from clinical trials. *Mod Rheumatol* 2021:1-11.
  58. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: Is expectation the root of all headache? *Drugs* 2020;80(12):1183-201.
  59. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):302-7.
  60. De Rycke L, Verhelst X, Kruihof E, et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):299-302.
  61. Chen HA, Lin KC, Chen CH, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(1):35-9.
  62. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R3.
  63. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(1):9-17.
  64. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. *Mod Rheumatol* 2011;21(4):370-4.
  65. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1815-9.
  66. Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open* 2019;5(1):e000742.
  67. Lin CT, Huang WN, Tsai WC, et al. Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry. *PLoS One* 2021;16(4):e0250877.
  68. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2021;7(1):e001512.
  69. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: Results from a network meta-analysis. *Clin Ther* 2016;38(12):2628-41.e5.
  70. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis* 2016;19(11):1103-11.
  71. Fleischmann RM, Blanco R, Hall S, et al. Switching between Janus kinase inhibitor upadacitinib and adalimumab following insufficient response: Efficacy and safety in patients with

- rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;80(4):432-9.
72. Retuerto M, Trujillo E, Valero C, et al. Efficacy and safety of switching JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(3):453-5.
73. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: Results of a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):171-8.
74. 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.
75. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
76. Swanson SM, Strate LL. Acute colonic diverticulitis. *Ann Intern Med* 2018;168(9):ITC65-ITC80.

## The Role of Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Jie-Fu Zheng

*Division of Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Tainan Municipal Hospital*

According to the current treatment recommendations for rheumatoid arthritis, when the use of traditional synthetic anti-rheumatic drugs cannot achieve the treatment goals, especially when the patient has poor prognostic factors, it is necessary to add one of the biological agents or JAK inhibitors for treatment. JAK inhibitors can inhibit intracellular enzymes and affect the transmission of related cytokines. Clinical studies have confirmed that for patients with rheumatoid arthritis that cannot be effectively controlled by traditional synthetic anti-rheumatic drugs or biological agents, JAK inhibitors are effective therapeutic drugs, and their therapeutic effects are no less than or even better than biological agents. However, because JAK inhibitors may increase the risk of infection, thrombosis, and malignant tumors, they must be carefully evaluated before using. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 128-140)