

托法替布不良反应文献分析

杨建伟

国家药品监督管理局 执业药师资格认证中心, 北京 100061

摘要:目的 探讨托法替布所致不良反应(ADR)的发生规律和特点,为临床安全合理用药提供参考。方法 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 以及 Web of Science 数据库中有关托法替布 ADR 的个案报道,并进行数据提取与分析。

结果 收集托法替布 ADR 个案报道 13 例,其中女性 8 例,男性 5 例,年龄多集中在 50~59 岁。托法替布相关 ADR 平均发生在用药后 1 年余,主要以皮肤及其附件损害较多,在停药/减量或对症治疗好转。**结论** 托法替布相关 ADR 多在长期用药后发生,尤其应重视皮肤 ADR 和感染的防治。临床用药时需要加强用药监测,及时识别,准确处置,确保用药安全。

关键词: 托法替布; 不良反应; 病例报道; 文献分析; 皮肤及其附件损害

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)07-1775-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.039

Literature analysis of adverse drug reaction induced by tofacitinib

YANG Jian-wei

Certification Center for Licensed Pharmacist of National Medical Products Administration, Beijing 100061, China

Abstract: Objective To investigate the occurrence and characteristics of adverse drug reaction (ADR) caused by tofacitinib and to provide reference for clinical safe and rational drug use. **Methods** Literature related to ADR case reports of tofacitinib were retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, and Web of Science databases, and the data were extracted and analyzed. **Results** A total of 13 ADR cases of tofacitinib were reported, including 8 females and 5 males, mainly aged between 50 and 59 years old. Tofacitinib-related ADR occurred more than 1 year after medication on average. Skin and accessory damage was the most common primary disease. The cases were improved after drug withdrawal/reduction or symptomatic treatment. **Conclusion** Tofacitinib-related ADRs usually occurred after long-term administration and attention should be paid to the prevention and treatment of skin ADR and infection. It is necessary to strengthen drug monitoring, timely identification and accurate disposal to ensure drug safety.

Key words: tofacitinib; adverse drug reaction; case report; literature analysis; skin and accessory damage

托法替布是一种小分子 Janus 激酶(JAK)抑制剂,可传导细胞膜上的细胞因子或生长因子-受体相互作用所产生的信号,从而影响细胞造血过程和细胞免疫功能。托法替布可以特异性的抑制激酶磷酸化,通过抑制 JAK/信号传导与转录激活因子(STAT)通路,阻断多种细胞因子的聚集,从而减轻炎症反应^[1]。托法替布分别于 2012 年在美国、2013 年在日本、2017 年在中国上市,现可用于治疗对甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中重度活动性类风湿关节炎、银屑病关节炎和中重度溃疡性结肠炎^[2]。随着临床应用越来越广泛,托法替布不良反应(ADR)的个案报道也随之增加,但未见有系统报道。本研究对托法替布 ADR 的个案报道进

行回顾性分析,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science 数据库,收集国内外医药期刊公开发表的关于托法替布所致 ADR 的个案报道。检索时间均为建库至 2023 年 1 月。中文检索词为“托法替布”“托法替尼”“不良反应”“病例”;英文以“tofacitinib”“induced”“associated”“case report”为关键词检索。逐篇查阅,排除综述、非病例文献、与托法替布 ADR 无关的个案报道以及中、英文以外其他语言发表的文献共 18 篇;剔除重复报道、对病例信息描述不详的报道,得到符合条件的文献共

收稿日期: 2023-02-27

作者简介: 杨建伟,女,硕士,主管药师。研究方向为临床药学。E-mail: yangjianwei_happy@126.com

计 13 篇^[3-15]，全部为英文文献。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法，提取纳入文献的病例信息，包括患者年龄、性别、适应证、托法替布用法用量、ADR 发生时间、临床表现、累及器官和系统、处理转归等，应用 Excel 2007 软件进行统计分析。采用国际通用诺氏（Naranjo's）ADR 评估量表进行 ADR 关联性评价。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

通过检索和筛选，研究共纳入文献 13 篇，提取病例 13 例。其中男性 5 例，女性 8 例，平均年龄 48 岁，见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
20~29	2	0	2	15.38
30~39	0	1	1	7.69
40~49	1	1	2	15.38
50~59	1	5	6	46.15
60~69	1	1	2	15.38
合计	5	8	13	100.00

表 2 累及器官/系统及临床表现

Table 2 Organ/system involvement and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现	n/例	构成比/%
皮肤及其附件	皮肤神经纤维瘤、药物性荨麻疹、药物性亚急性红斑性狼疮、银屑病皮疹、皮肤 HPV 感染	5	38.46
心血管系统	应激性心肌病、肺动脉高压、犬嗜血杆菌菌血症	3	23.08
消化系统	食管溃疡、胰腺炎	2	15.38
神经系统	中枢神经系统脱髓鞘、巨细胞病毒视网膜炎	2	15.38
呼吸系统	肺部感染	1	7.69
合计		13	100.00

2.5 关联性评价

诺氏（Naranjo's）ADR 评估量表评价标准为：总分 ≥ 9 分表示药物与 ADR 的因果关系为肯定；5~8 分为很可能；1~4 分为可能； ≤ 0 分为可疑。本研究纳入病例 ADR 关联性评价结果 2 例为很可能，11 例为可能。

3 讨论

3.1 ADR 与性别、年龄的关系

研究纳入的 13 例病例，男性 5 例，女性 8 例，男女比例为 0.63:1，女性占比较大；年龄以 50~59 岁居多，占比 46.15%。性别和年龄分布和类风湿性关节炎的流行病学特点相一致^[16]。该类人群疾病发生率高，用药机会增多，从而 ADR 报道也多。

3.2 ADR 与临床用药情况

FDA 推荐托法替布治疗类风湿性关节炎的应

2.2 临床用药情况

13 例应用托法替布治疗的患者中，10 例为类风湿性关节炎，2 例为溃疡性结肠炎，1 例为普秃（全身毛发脱落）。12 例患给药剂量符合美国食品药品监督管理局（FDA）批准的用法用量，1 例给药剂量偏低。类风湿性关节炎患者合并用药涉及甲氨蝶呤、来氟米特、泼尼松龙、羟氯喹、叶酸等。

2.3 发生时间及转归

13 例病例中，ADR 发生时间最短的为用药后 6 d，最长为用药后 6 年，平均为给药后 1 年余。其中 6 例在给药后 100 d 以内，5 例在给药后 300 d 以后。10 例病例停药并进行对症治疗后好转，3 例病例降低了给药剂量或未停药。

2.4 累及器官/系统及临床表现

13 例病例中，ADR 累及多个器官/系统，临床表现主要涉及皮肤及其附件、心血管系统、消化系统、神经系统和呼吸系统，见表 2。其中皮肤及其附件受损害比例较高，有 5 例，占比 38.46%。值得注意的是，托法替布所致的各器官/系统的感染有 5 例，涉及皮肤、眼睛、血液、肺部和食管。

用剂量为 5 mg，2 次/d 或 10 mg，每日 1 次/d，溃疡性结肠炎为 10 mg，2 次/d 或 20 mg，1 次/d。本研究中，除 1 例剂量偏低外，其余均符合说明书用法用量。其中，1 例溃疡性结肠炎患者在服用托法替布 20 mg/d 2 个月后，出现了皮肤 HPV 的感染，随后将剂量减少到 10 mg/d，病变数量减少^[8]。另有 1 例患者因溃疡性结肠炎而服用托法替布 10 mg，2 次/d，44 d 后出现了食管多发溃疡，疑似病毒性食管炎，随后剂量降低到 5 mg，2 次/d 而未再发生感染^[7]。研究提示托法替布所致的感染可能有剂量相关性，高剂量应用时，应注意预防感染的发生。

研究显示新的分子靶向疗法，如托法替布在头发再生方面有效果^[17]。虽然 1 例患者因普秃使用托法替布后有很好的头发再生效果，仍不建议超说明应用。

3.3 ADR 发生时间与转归

本研究分析结果显示, 12 例 ADR 在用药 1 个月后发现, 平均为用药后 1 年余。1 例患者应用托法替布 6 年后出现了神经系统脱髓鞘症状^[4]。有研究表明使用肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 抑制剂与发生中枢神经系统脱髓鞘之间的平均间隔从 5 个月至 6 年不等^[4], 应用药物几年后导致的医源性脱髓鞘也不罕见。本研究结果显示, 托法替布所致 ADR 多在长时间应用药物后出现, 多数在减量/停药以及对症治疗后好转。

3.4 ADR 累及器官/系统及临床表现

3.4.1 皮肤及其附件 托法替布引起的皮肤及其附件损害的 ADR 占比最高, 症状多样, 发生机制尚不完全清楚。托法替布所致的荨麻疹, 嗜酸性粒细胞和免疫球蛋白计数正常, 可能由于托法替布阻断 JAK 途径, 抑制 STAT3 靶基因的激活, 抑制有关炎性细胞因子的释放。而 STAT3 对辅助 T 细胞分化以及嗜酸性粒细胞的产生至关重要, 因此导致嗜酸性粒细胞显著减少^[18]。托法替布所致皮肤 HPV 感染也可能与其作用机制相关。有研究表明在天然免疫细胞中抑制 JAK3 可以增强白细胞介素-17 (IL-17) 的产生^[19]。这种细胞因子对黏膜和皮肤 HPV 感染有促进作用^[20]。研究证实, 在接受了抗 IL-17 治疗的患者中, 皮肤 HPV 脱落减少^[21]。同时, 托法替布还可以影响其他信号通路, 包括小分子 G 蛋白 (RAS) 通路^[22], 还可引起多种细胞因子下调, 引起皮肤 ADR。托法替布所致药物性亚急性红斑性狼疮与系统性红斑性狼疮相似, 多数可见肌痛和关节痛, 肾和中枢神经系统受累和颧疹通常较少见^[13]。

本研究显示, 托法替布所致荨麻疹在给予抗过敏药和外用激素后好转, HPV 感染在减量后病变数量减少, 其他皮肤 ADR 也在停药后恢复。但是, 托法替布治疗类风湿性关节炎的长期安全性报告显示能够增加带状疱疹、机会性感染、结核病和皮肤恶性肿瘤的风险^[3]。因此, 患者长期应用时, 应时刻关注皮肤 ADR 的发生。

3.4.2 心血管系统 托法替布所致肺动脉高压, 可表现为间歇性胸痛、运动性呼吸困难、心悸、头晕、严重呼吸困难等症状。托法替布 III 期临床试验中, 也报道过 2 例肺动脉高压 ADR, 2 例患者均接受了 10 mg, 2 次/d 的治疗, 1 名因血红蛋白中度下降而停止, 1 名死于支气管肺炎继发的呼吸衰竭^[5]。另 1 例托法替布所致应激性心肌病给药剂量为 10 mg,

1 次/d。这也提示心脏 ADR 的发生存在剂量相关性的可能。有报道了 157 例药物性应激性心肌病患者中, 超过 2/3 是由于儿茶酚胺激增^[9]。而 1 项对给予托法替布的大鼠的研究评估了心血管血流动力学和血浆去甲肾上腺素之间的关系, 显示去甲肾上腺素水平呈剂量相关性增加, 且在托法替布给药 14 d 内保持不变^[23], 这可能解释托法替布与心肌炎之间的关系。2022 年, 加拿大卫生部也曾发布信息提示 JAK 抑制剂的严重心脏相关问题。临床应用时, 尤其大剂量给药时, 应警惕心血管系统的 ADR。

3.4.3 神经系统 在中枢神经系统中, JAK/STAT 信号通路主要与发育、炎症和激素释放期间的基因调控有关^[4]。1 例个案报道了在使用托法替布 6 年后出现了神经系统脱髓鞘症状, 可能与托法替布激活 T17 细胞和产生过量 IL-17 有关。文献最常报道的导致医源性中枢神经系统脱髓鞘的药物是风湿疾病患者的 TNF- α 抑制剂和癌症患者的免疫检查点抑制剂^[24], 考虑托法替布可能存在相同的细胞内信号通路^[4]。医源性神经系统脱髓鞘症状多数使用类固醇激素在短期内效果良好。本研究提示, 托法替布神经系统 ADR 发生时间较迟, 在长时间用药后, 患者出现神经系统的异常应考虑药物 ADR。

3.5 托法替布与感染

本研究中纳入的 13 例托法替布所致 ADR 中, 感染相关 ADR 有 5 例, 包括皮肤 HPV 感染、眼睛巨细胞病毒视网膜炎、血液犬嗜血杆菌菌血症、肺部感染和疑似疱疹病毒引发的食管多发溃疡。关于托法替布的 1 项多中心 OCTAVE 研究也指出在艰难梭菌感染、肺炎、蜂窝织炎、肛脓肿等感染的发病方面, 托法替布治疗组高于安慰剂组^[25], 提示应重视防治感染。感染多因免疫系统不健全。JAK 抑制影响细胞因子和干扰免疫信号, 从而改变宿主免疫, 并可能使病毒重新激活^[11], 增加疱疹病毒的感染风险^[26]。托法替布的适应证人群中多会同时应用皮质类固醇等全身免疫抑制剂和其他生物制剂, 则会进一步增加患者感染的风险。本研究纳入的 1 例病例在接受 10 mg, 2 次/d 的托法替布治疗后出现了食管多发溃疡, 怀疑是剂量过大导致免疫抑制从而引发病毒感染^[7]。临床应用托法替布时应警惕感染的发生, 降低给药剂量, 必要时停药或者尽量避免同时服用免疫抑制类药物。

综上所述, 托法替布作为 JAK 抑制剂, 可干预炎症、免疫反应和生长因子, 为类风湿性关节炎、

溃疡性结肠炎、银屑病关节炎等慢性炎症性疾病患者带来新的希望。随着药物临床应用越来越广泛，且托法替布用药时间较长，临床应重视其相关的 ADR，尤其是感染以及皮肤 ADR，正确评估风险与获益，加强用药监测，及时识别和判断托法替布所致 ADR，保障临床安全合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 庞琳烜, 朱平, 李治琴, 等. 托法替布联合柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2574-2577.
- [2] Asemota U, Greenberg S, Gulati A, et al. Tofacitinib-induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis with crescentic glomerulonephritis [J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18663.
- [3] Doolan B J, Cranwell W C, Varigos G A, et al. An urticarial drug eruption caused by tofacitinib for alopecia universalis [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(4): e12933.
- [4] Massoud F, Ismail I I, Al-Hashel J Y, et al. CNS demyelination during tofacitinib therapy: First report [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102568.
- [5] Habib P, Podgorski M, Adorini K, et al. First reported case of pulmonary arterial hypertension secondary to tofacitinib treatment for undifferentiated arthritis [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(4): e136-e138.
- [6] Mihevc M, Krajnc M K, Ihan M B, et al. *Helicobacter canis* bacteraemia in a rheumatoid arthritis patient treated with tofacitinib: Case report and literature review [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20(1): 22.
- [7] Tominaga K, Kanazawa M, Takenaka K, et al. Multiple esophageal ulcers due to tofacitinib 10 mg twice daily for ulcerative colitis [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(3): 340-343.
- [8] Brunet-Possenti F, Charpentier C, Bouhnik Y, et al. Occurrence of extensive cutaneous human papillomavirus infection after initiation of tofacitinib therapy [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(5): 629-631.
- [9] Garcia S, Terroso G, Martins E, et al. Takotsubo syndrome in a rheumatoid arthritis patient under tofacitinib: A case report [J]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2022, 18(8): 493-494.
- [10] Erol K, Ertaş R. Tofacitinib induced psoriasiform lesion in a patient with rheumatoid [J]. *Arch Rheumatol*, 2019, 35(3): 440-442.
- [11] Cugley D R, Darby J, Lim L L. Tofacitinib-associated cytomegalovirus retinitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(9): e35-e37.
- [12] Belgacem M B, Zaiem A, Charfi O, et al. Tofacitinib-induced acute pancreatitis [J]. *Drug Safety*, 2022, 45(10): 1161.
- [13] Apaydın H, Erten Ş. Tofacitinib-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol Case Rep*, 2021, 5(2): 254-258.
- [14] 李浩, 杨怜琳, 赖爱云, 等. 枸橼酸托法替布治疗类风湿关节炎至肺部感染 1 例探讨 [J]. 昆明学院学报, 2020, 42(6): 93-97.
- [15] Rischin A, De Silva T, Le Marshall K. Reversible eruption of neurofibromatosis associated with tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(6): 1111-1113.
- [16] 贝丹. 近 5 年类风湿性关节炎住院病例的回顾性分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [17] Triyangkulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2323-2335.
- [18] King B, Lee A I, Choi J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with cutaneous involvement with the JAK inhibitors tofacitinib and ruxolitinib [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(4): 951-954.
- [19] Wang H, Brown J, Gao S, et al. The role of JAK-3 in regulating TLR-mediated inflammatory cytokine production in innate immune cells [J]. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1164-1174.
- [20] Gosmann C, Mattarollo S R, Bridge J A, et al. IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia [J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2248-2257.
- [21] Chiu H Y, Tsai T F. The impact of secukinumab treatment on the prevalence of human papillomavirus in patients with psoriasis: A pilot study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(1): 224-226.
- [22] Bousoik E, Montazeri Aliabadi H. "Do we know jack" about JAK? A closer look at JAK/STAT signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 287.
- [23] Radi Z A, Vogel W M, Bartholomew P M, et al. Cellular and functional actions of tofacitinib related to the pathophysiology of hibernoma development [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 91: 93-102.
- [24] Kumar N, Abboud H. Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics [J]. *Mult Scler*, 2019, 25(8): 1079-1085.
- [25] Sandborn W J, Su C, Panes J. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 496-497.
- [26] Winthrop K L, Curtis J R, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(10): 1960-1968.

[责任编辑 高源]