

“基于中国已获批疾病修正治疗，探索复发型多发性硬化的治疗策略”解读

谭红梅^{1,2}, 全超^{1,2}

(¹复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040; ²国家神经疾病医学中心, 上海 200040)

摘要 2024年4月13日, 神经病学期刊Therapeutic Advances in Neurological Disorders在线发表了题为“基于中国已获批疾病修正治疗, 探索复发型多发性硬化的治疗策略”的综述文章, 文章基于中国目前已经获批的疾病修正治疗, 探讨了适合中国复发型多发性硬化患者的治疗策略。内容涵盖: 早期启动治疗、不同疾病活动定义、起始治疗选择、换药评估及药物转换策略。旨在为中国复发型多发性硬化的治疗提供临床参考, 尤其是对于治疗经验较少的非专科中心具有一定的临床指导价值。文中将对该综述的治疗策略内容进行介绍和解读。

关键词 复发型多发性硬化; 疾病修正治疗; 中国治疗策略; 治疗评估

Interpretation of “Treatment Algorithms of Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploration Based on the Available Disease-modifying Therapies in China” TAN Hong-mei^{1,2}, QUAN Chao^{1,2} ¹Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China; ²National Center for Neurological Disorders, Shanghai 200040, China

ABSTRACT In April 2024, a review paper entitled “Treatment algorithms of relapsing multiple sclerosis: An exploration based on the available disease-modifying therapies in China” has been e-published in Therapeutic Advances in Neurological Disorders, a well-known international neurological journal. The paper explored the treatment algorithms of relapsing multiple sclerosis based on the available disease-modifying therapies in China, including early initiation, the definition of disease activity, options of initiating treatment, evaluation of treatment response and disease-modifying therapies switching algorithms. The paper aimed to establish an optimized treatment algorithm, which will help physicians in China treat multiple sclerosis (MS) patients appropriately, especially physicians who are lack of experience in MS treatment. This interpretation will introduce and highlight the therapeutic strategy content of the review.

KEY WORDS relapsing multiple sclerosis; disease-modifying therapies; treatment algorithms in China; treatment response

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性炎症性、免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病^[1]。针

对MS发病机制和诱因, 目前有很多假设, 包括EB病毒感染、低维生素D、高纬度、风险基因、吸烟

[文章编号] 1008-0678(2024)05-0545-06

[中图分类号] R744.5⁺1

[文献标识码] A

[作者简介] 谭红梅, 博士研究生, 主要从事为多发性硬化疾病的诊治研究。

[通信作者] 全超, E-mail: chao_quan@fudan.edu.cn

和肥胖, 等^[2]。然而, MS的确切诱因仍不清楚, 尚无治疗可逆转疾病进展。目前的治疗策略主要是预防复发和延缓残疾进展, 治疗药物被称为疾病修正治疗(disease-modifying therapies, DMT)药物^[3]。目前已获批的DMT药物主要通过作用于不同的信号通路发挥抗炎和神经保护作用^[4]。

2018年, MS被列入国家卫健委公布的“第一批罕见病目录”。此后, DMT药物的审批和纳入国家医保药品目录的速度显著加快^[5]。2018年之前, 干扰素 β (interferon- β , IFN- β)是中国唯一的DMT药物。此后短短5年内, 7种DMT药物(特立氟胺、富马酸二甲酯、芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德、奥法

妥木单抗和醋酸格拉替雷)和1种症状管理药物(氨吡啶)相继在中国上市并纳入医保报销范畴内(表1)^[6], 极大改善了MS患者的预后和药物支付能力。由于这些DMT药物通过加速批准流程获批, 除特立氟胺外, 其他DMT药物均为临床试验豁免批准^[7]。因此缺乏关于中国人群的数据和证据, 给神经科医生的临床用药选择带来困难。此外, 中国MS治疗起步晚, 临床DMT经验不足, 如何在临床决策时, 为不同的MS患者选择合适的DMT, 治疗过程中如何进行合理的药物转换, 是临床医生面临的主要挑战。Therapeutic Advances in Neurological Disorder (TAND)(2004)在线发表的“基于中国已获批疾病修

表1 中国已获批DMT药物临床用法用量及核心研究数据
Tab 1 Pivotal data of disease-modifying therapies approved in China

药物通用名 Drug generic name	用法用量 Usage and dosage	RCT核心数据 RCT core data	
		ARR降低 ^[9] ARR reduction ^[9]	核心研究期间的NEDA-3 NEDA-3 in core phase
干扰素 β -1b IFN β -1b	皮下注射, 0.25 mg, qod	对比安慰剂: 降低34%	-
醋酸格拉替雷 Glatiramer acetate	皮下注射, 1 mL: 40 mg规格: tiw, 间隔至少48 h; 或 1 mL: 20 mg规格: qd	对比安慰剂: 降低29%	19.4% ^[10]
特立氟胺 Teriflunomide	口服, 7 mg或14 mg, qd	对比安慰剂: 降低32%(14 mg)	23% ^[11]
富马酸二甲酯 Dimethyl fumarate	口服, 滴定: 120 mg, bid \times 7 d; 维持治疗: 240 mg, bid	对比安慰剂: 降低44%~53%	26% ^[12]
芬戈莫德 Fingolimod	口服, 0.5 mg, qd	对比安慰剂: 降低54%; 对比IFN β -1a: 降低38%(1.25 mg)和52%(0.5 mg)	33% ^[13]
西尼莫德 Siponimod	口服, qd 携带CYP2C9*1*1或*1*2或*2*2的患者 滴定治疗: 第1、2天, 0.25 mg, qd; 第3天, 0.50 mg, qd; 第4天, 0.75 mg, qd; 第5天, 1.25 mg, qd 维持治疗: 2 mg, qd 携带CYP2C9*2*3或*1*3的患者 滴定治疗: 第1、2天, 0.25 mg, qd; 第3天, 0.50 mg, qd; 第4天, 0.75 mg, qd 维持治疗: 1 mg, qd	对比安慰剂: 降低55%	
奥扎莫德 Ozanimod	口服 滴定治疗: 第1~4天, 0.23 mg, qd; 第5~7天, 0.46 mg, qd 维持治疗: 0.92 mg, qd	对比IFN β -1a: 降低48%和38%	24.6% ^[14]
奥法妥木单抗 Ofatumumab	皮下注射 负荷剂量: 第0、1、2周, 20 mg 维持剂量: 从第4周开始20 mg, 每月1次	对比特立氟胺: 降低51%和58%	37.7% ^[15]

注: RCT=随机对照试验; NEDA-3=无疾病活动证据; ARR=年复发率; [9]~[15]为参考文献

Notes: RCT=randomized controlled trial; NEDA-3=no evidence of disease activity; ARR=annualized relapse rate; [9]~[15]=literature

正治疗,探索复发型多发性硬化的治疗策略”针对上述问题做了详细解答^[8],旨在为中国RMS的治疗提供临床参考,尤其是对于治疗经验较少的非专科中心具有一定的临床指导意义。文中对该文章中的治疗策略部分进行解读,为国内同行提供参考。

1 TAND综述文章中的中国复发型MS (relapsing MS, RMS)的治疗策略

1.1 疾病活动定义

临床实践中,通常根据复发频率、新发MRI病变(主要是T2病灶)、扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分和其他临床特征将MS分为“轻度”至“中度”和“高度”活动性疾病。轻度至中度无明确定义,高度活动性疾病的定义也各不相同。“多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)”^[16]指出:推荐在初始DMT或转换DMT决策时引入分层治疗逻辑。结合“2013年美国国家多发性硬化学会MS分型”^[17]、“多发性硬化诊断与治疗德国指南(2021版)”^[18]、“多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)”^[16]将MS根据疾病活动划分为不活跃的、活跃的和高度活跃的,同时根据指南中对疾病活动的定义,结合中国临床实际情况细化了每一类疾病活动的定义:

1.1.1 高度活跃的MS定义

为初治患者出现以下一种或多种特征:①发病后5年内EDSS评分达到4分或以上;②发病第1年前2次复发恢复情况不佳,例如第2次复发后EDSS>1.5;③过去1年有≥2次未能完全缓解的复发;④发病第1年内锥体束受累,椎体功能系统评分EDSS≥2.0;⑤尽管接受DMT,过去1年超过2次MRI显示新发/扩大的T2病灶或钆增强病灶;⑥对于一种或多种DMT治疗1年以上仍病情进展。

1.1.2 活跃的MS定义

在过去6个月内的任何时间,无论是否接受DMT,患者出现以下一种或多种特征:①发生至少1次临床客观复发;②发生1次临床复发伴MRI显示≥1个新发MS病灶;③2年内,≥2次MRI显示新发病灶。

1.1.3 不活跃的MS定义

评估期间未出现复发、钆增强活动性或新发或扩大的T2病灶,且评估期内EDSS评分没有恶化。通常评估周期为每年至少1次。

1.2 早期启动治疗及初始治疗选择

MS患者应在疾病确诊后尽早开始接受DMT治疗,以降低疾病进展的风险。已有充足的证据证实,临床孤立

综合征(clinically isolated syndrome)患者接受DMT治疗后显著延迟至临床确诊MS(clinically definite MS)和“McDonald MS”的时间,早期接受DMT治疗可显著降低复发缓解型多发性硬化(relapsing-remitting MS, RRMS)转化为继发进展型多发性硬化(secondary progressive MS)的风险。

对RRMS患者进行早期高效治疗还是采用传统的进阶治疗策略,目前仍存在争议。正在进行的两项大型实用性临床试验DELIVER-MS(NCT03535298)和TREAT-MS(NCT03500328)旨在评估早期高效治疗和进阶治疗策略的长期结局。迄今为止,许多国家仍推荐进阶治疗策略。除非临床确认患者具有高活动性病程,所有患者均应从基础DMT开始治疗,在中国主要指干扰素β-1b,醋酸格拉替雷、特立氟胺和富马酸二甲酯。活跃的MS患者推荐使用富马酸二甲酯或鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂(包括芬戈莫德、奥扎莫德、西尼莫德)治疗。高度活跃的MS患者必须接受高效治疗,在中国主要指抗CD20s单抗类(奥法妥木单抗和利妥昔单抗)和S1PRMs。

1.3 治疗应答评估

目前已有的任何治疗方法均不能保证治愈MS。MS治疗最初的目标是延缓残疾进展,通常使用EDSS进行评估^[19]。Rio评分、改良版Rio评分、多发性硬化影像学诊断标准(Magnetic Resonance Imaging in MS, MAGNIMS)评分的制定目的在于评估MS患者接受DMT后的治疗应答情况。无疾病活动证据(no evidence of disease activity)是近年来在MS领域讨论比较多的治疗目标。对3种治疗应答的评估标准、使用范围及临床实用性进行综合评估比较后,认为MAGNIMS评分是一种相对比较实用且简化的评估工具,可用于评估患者对DMT的治疗应答(表2)。在进行DMT治疗转换时可参考MAGNIMS评分进行合理的药物转换。

1.4 治疗转换策略

目前可用的DMT均无法完全预防MS临床复发、MRI活动和残疾进展。当患者对当前治疗应答欠佳时,应考虑根据疾病活动度换用另一种具有不同作用机制或不同疗效的DMT,可采用MAGNIMS评分进行评估药物转换(图1)。如果患者无法耐受当前DMT或出现安全性问题,建议换用具有不同作用机制但疗效相似的DMT,以最大限度提高临床获益并避免过度治疗。

表 2 MAGNIMS评分及治疗建议

Tab 2 MAGNIMS score and treatment recommendations

MAGNIMS评分 MAGNIMS score	评分标准: 过去12个月内 ^[20] Criteria: In the previous 12 months ^[20]	3年残疾进展风险(%) ^[20] Risk of 3-year EDSS worsening (%) ^[20]	3年治疗失败风险(%) ^[20] Risk of 3-year treatment failure (%) ^[20]	治疗建议 ^[21] Treatment recommendation ^[21]
0	无复发且0~2个新发T2病灶	15	17	维持当前治疗
1	1次复发且0~2个新发T2病灶; 或无复发且≥3个新发T2病灶	22	27	转换为疗效相似但机制不同的DMT
2	≥2次复发; 或1次复发且≥3个新发T2病灶	29	48	转换为高效治疗

已验证DMTs 干扰素β、特立氟胺、富马酸二甲酯、芬戈莫德、那他珠单抗
Verified DMTs

注: EDSS=扩展残疾状态量表; DMTs=疾病修正治疗; MAGNIMS=多发性硬化影像学诊断标准; [20], [21]为参考文献

Notes: EDSS=Expanded Disability Status Scale; DMTs=disease-modifying therapies; MAGNIMS=Magnetic Resonance Imaging in MS; [20], [21]=literature

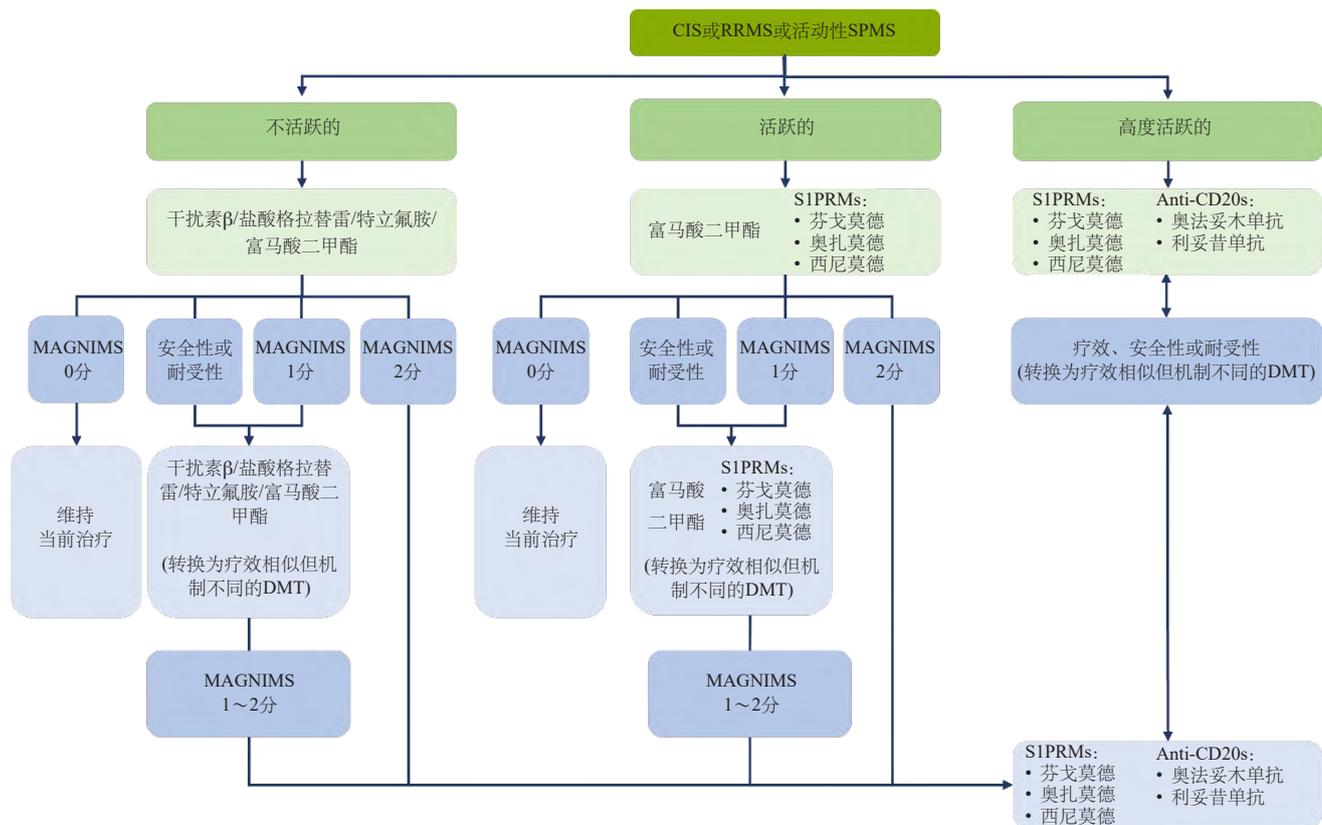


图 1 中国RMS的治疗策略^[8]

Fig 1 Treatment algorithms of RMS in China^[8]

注: CIS=临床孤立综合征; RRMS=复缓解型多发性硬化; SPMS=继发进展型多发性硬化

Notes: CIS=clinically isolated syndrome; RRMS=relapsing-remitting MS; SPMS=secondary progressive MS

MS超适应证用药是全球性医学问题。需要注意的是,中国口服DMT获批上市之前,MS患者在缓解期内主要使用低剂量皮质类固醇(22.5%)和非特异性免疫抑制剂(32.5%)。然而,尚无证据表明MS患者在缓解期接受皮质类固醇治疗具有长期获益;由于心脏毒性、严重感染、恶性肿瘤和染色体畸变等安全性问题,限制了非特异性免疫抑制剂的临床使

用。随着越来越多的DMT在中国获批,在缓解期接受皮质类固醇和非特异性免疫抑制剂治疗的MS患者应基于疾病活动转换为合适的DMT治疗。

1.5 其他影响临床决策的因素 MS是一种慢性疾病,需要长期管理。除了临床获益,在进行临床决策时还应综合考虑DMT的风险,如妊娠和哺乳期、进行性多灶性白质脑病、停药反弹、乙肝和结核感

染、中西医结合等进行综合评估。许多因素会影响治疗依从性,包括给药途径和频率、监测强度、费用和医保报销政策,等。进行治疗决策时,患者和医生之间应进行充分沟通,以最大限度提高临床获益和患者依从性。

2 TAND综述文章对中国RMS的意义

MS在中国属于罕见病,MS的标准化DMT起步较晚,因此神经科医生在临床实践中使用DMT的经验不足。TAND综述文章根据中国已获批的DMT首次提出了临床可行的、适合中国患者的治疗策略,为中国MS患者临床规范化治疗提供了可参考的临床治疗策略,为中国MS的规范化治疗迈出第一步,同时这一治疗策略对于其他国家和地区缺乏MS管理经验的医生也具有临床参考价值。TAND综述文章在国际上首次细化定义了MS不同疾病活动分型和定义,尽管该疾病分型和定义无法涵盖所有MS患者,且部分定义存在重叠,但是该分型和定义在一定程度上可在临床实际中解决临床医生用药选择中的困惑和困难。

TAND综述强调MS早期应尽早启动DMT,且建议根据患者的疾病活动选择合适的DMT药物,使临床获益最大化。在药物转换时,建议根据MAGNIMS评分进行合理的药物转换,以最大限度提高临床获益并避免过度治疗。针对中国MS患者特有的临床特征,比如乙肝和结核感染比例和风险较高、中医中药治疗等情况也纳入了讨论,强调并发症管理和合并用药过程中需要注意药物相互作用和不良反应管理。

从总体内容看,对患者分层、用药选择,治疗评估以及药物转换均给出了细化建议,对于临床实践和后续指南有一定的借鉴意义。但也存在一定的不足之处,比如存在患者分层部分重叠,仍有少部分患者在现有的分层和评估中无法清晰界定,未来仍有优化空间。不可否认的是,该综述内容对中国RMS患者合理用药、规范治疗具有重要意义。

3 总结

中国MS的合理用药和规范化治疗等临床实际问题需要更多的循证医学证据予以解答。现阶段,主要借鉴的仍是国外的循证医学证据和诊治指南,随

着DMT的不断获批,需要在临床实践中积累更多临床经验 and 数据,以指导中国MS的规范化诊治。

随着越来越多临床经验的累积,未来将根据预后因素考虑个体化治疗。多年前,有研究者提出高清医学这一新概念^[22],通过整合个体基线健康情况、遗传风险、基因组学、表观遗传学、分子生物学、免疫组学、饮食和营养学、影像学、药物遗传学和药物基因组学以及人工智能技术等大数据信息,将患者作为一个整体综合系统加以评估和治疗。这一概念有助于实现对MS患者的预防和高精准治疗。

致谢 感谢张宇博士提供的科学支持。

参考文献

- [1] Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(6): 752-759
- [2] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 169-180
- [3] McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review[J]. *JAMA*, 2021, 325(8): 765-779
- [4] Yong H, Chartier G, Quandt J. Modulating inflammation and neuroprotection in multiple sclerosis[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(6): 927-950
- [5] Jia D, Zhang Y, Yang C. The incidence and prevalence, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis in China: a narrative review[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(8): 4695-4700
- [6] 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》的通知: 医保发[2023]5号[EB]. 国家医疗保障局, 2023-01-18, http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art_104_10078.html
- [7] Qiu W, Huang DH, Hou SF, et al. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Chinese Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Subgroup Analysis of the Phase 3 TOWER Study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(23): 2776-2784
- [8] Guo J, Wu J, Wang L, et al. Treatment algorithms of relapsing multiple sclerosis: an exploration based on the available disease-modifying therapies in China[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241239117
- [9] Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2023, 13(1): 47-70
- [10] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(3): 327-340
- [11] Freedman M, O'Connor P, Wolinsky J, et al. Teriflunomide Increases the Proportion of Patients Free from Disease Activity in the TEMSO Phase III Study (PD5.007)[C]. *Neurology*, 2012, 78(1 Supplement): PD5.007-PD5.007
- [12] Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(5): 726-

733

[13] Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. Fingolimod treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis: results from a phase 3, placebo-controlled study (FREEDOMS)[C]. *Neurology*, 2011, 76(Suppl 4): A563

[14] Kappos L, Comi G, Selmaj K, et al. Evaluating No Evidence of Disease Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Post Hoc Analysis of the Phase 3 RADIANCE and Open-Label Extension Studies of Ozanimod (P7-4.012)[J]. *Neurology*, 2022, 98(18 Supplement): 839

[15] Kappos L, Fox E, Aungst A, et al. Long-term Efficacy of Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (eRresentations: EPR161)[C]. in *European Journal of Neurology*, 2023

[16] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(1): 10-23

[17] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions[J]. *Neurology*, 2014, 83(3): 278-286

[18] Mokry C, Warnke C, Gehring K, et al. Implementation study of the 2021 German guideline for diagnosis and treatment of multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 57: 103434

[19] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)[J]. *Neurology*, 1983, 33(11): 1444-1452

[20] Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS[J]. *Neurology*, 2016, 87(2): 1341-40

[21] Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis?[J]. *Rev Neurol*, 2018, 174(6): 449-457

[22] Torkamani A, Andersen KG, Steinhubl SR, et al. High-Definition Medicine[J]. *Cell*, 2017, 170(5): 828-843

(2024-05-13收稿 2024-07-30修回)

更正启事

《中国临床神经科学》2024年第32卷第4期391~399, 346刊出的“老年听力水平与认知功能的关联研究”文章, 作者: 肖朕旭^{1,2,3}, 梁小妞^{1,2,3}, 吴婉清^{1,2,3}, 马小茜^{1,2,3}, 赵倩华^{1,2,3,4}, 丁 玎^{1,2,3}; 作者单位: (1)复旦大学神经病学研究所, 上海200040; (2)复旦大学附属华山医院神经内科, 上海200040; (3)国家老年疾病临床医学研究中心, 上海200040; (4)复旦大学脑科学前沿中心, 上海200040)。应作者要求特将作者单位排序更正如下: (1)复旦大学附属华山医院神经内科, 上海200040; (2)复旦大学神经病学研究所, 上海200040; (3)国家老年疾病临床医学研究中心, 上海200040; (4)复旦大学脑科学前沿中心, 上海200040)。英文单位排序同样更改为: ¹Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Institute of Neurology, Fudan University, Shanghai 200040, China; ³National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Fudan University, Shanghai 200040, China; ⁴MOE Frontiers Center for Brain Science, Fudan University, Shanghai 200040, China.

《中国临床神经科学》编辑部
2024年9月