

S1P 受体调节剂治疗复发型多发性硬化的有效性及安全性的真实世界研究

陈欣 张烁琪 宋文慧 秦川 田代实 潘邓记 肖君

【摘要】 目的 评估鞘氨醇 1-磷酸(Sphingosine 1-phosphate, S1P)受体调节剂在真实世界中对复发型多发性硬化(Relapsing multiple sclerosis, RMS)患者的有效性和安全性。**方法** 这是一项多中心、回顾性真实世界研究。本研究回顾性地收集和汇总了湖北省 2 年内(2020 年 5 月 1 日 0–2022 年 4 月 30 日)口服 S1P 受体调节剂(西尼莫德或芬戈莫德)的 RMS 患者的临床及影像学数据;主要终点为年化复发率(Annualized relapse rate, ARR),次要终点是末次随访时扩展残疾量表(Expanded disability status scale, EDSS)评分的变化、末次随访无复发患者的比例以及 S1P 受体调节剂的安全性和耐受性。**结果** 本研究共纳入 104 例 RMS 患者(芬戈莫德 31 例,西尼莫德 73 例),其中男 37 例(35.6%),女 67 例(64.4%),平均年龄(34.4 ± 1.2)岁,确诊多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)平均时间为(4.3 ± 0.4)年,中位随访时间为 10(2~24)个月,接受 S1P 受体调节剂治疗的中位时间为 7.5(1~24)个月,22 例患者(21.2%)既往有疾病修饰治疗(Disease modifying therapy, DMT)用药史。S1P 受体调节剂可以显著降低 RMS 患者的 ARR[治疗后(0.03 ± 0.17)%,治疗前(1.23 ± 1.13)%, $P < 0.001$],降幅达 97%。末次随访时患者 EDSS 评分较基线明显下降[末次随访(1.11 ± 1.67)分,治疗前(2.22 ± 2.13)分, $P < 0.001$]。97.1% 的患者在研究期间维持无复发。随访过程中 27 例患者出现不良反应,最常见的不良反应包括肝酶升高、淋巴细胞计数减少,无严重不良事件的发生。**结论** 本真实世界研究证实,S1P 受体调节剂能显著减少 RMS 患者的复发,延缓残疾进展,且安全性较好。

【关键词】 复发型多发性硬化 鞘氨醇 1-磷酸受体调节剂 年化复发率 扩展残疾量表评分

【中图分类号】 R744.5*1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)03-0297-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.03.013

Effectiveness and safety of S1P receptor modulators in patients with relapsing multiple sclerosis Chen Xin*, Zhang Shuoqi, Song Wenhui*, et al. *Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030

【Abstract】 Objective To assess the effectiveness and safety of S1P receptor modulators in a cohort of RMS patients in the real world. **Methods** It was a multicenter, retrospective, observational, real-world study. This study retrospectively collected and summarized the clinical and imaging data of RMS patients who took oral S1P receptor modulators (Siponimod and Fingolimod) within 2 years (2020. 5. 1 to 2022. 4. 30) in Hubei Province. The primary endpoint was evaluated by the change in annualized recurrence rate (ARR). The secondary endpoints were the change in EDSS scores, the proportion of relapse-free patients at the last follow-up visit and the safety and tolerability of S1P receptor modulators. **Results** A total of 104 patients with RMS (31 patients with Fingolimod and 73 patients with Siponimod) were enrolled in this study. There were 37 males (35.6%) and 67 females (64.4%), with an average age of (34.4 ± 1.2) years. The time since MS diagnosis was (4.3 ± 0.4) years. The median follow-up time was 10 (2~24) months and the median duration of S1P receptor modulator therapy was 7.5 (1~24) months. 22 persons (21.2%) had received previous disease modifying therapies (DMTs) at any time. The main ARR was significantly lower at the last follow-up visit compared to that before S1P receptor modulator treatment [post-treatment (0.03 ± 0.17)% vs pre-treatment (1.23 ± 1.13)%, $P < 0.001$] with a drop of 97 percent. At the last follow-up visit, the EDSS scores decreased significantly from baseline [(1.11 ± 1.67) points at last follow-up vs pre-treatment (2.22 ± 2.13) points, $P <$

0.001]. Up to 97.1% of patients remained recurrence-free during the data collection period. Among the 27 adverse events (AEs), the most common AEs were elevated liver enzymes and decreased lymphocyte count, and no serious adverse events occurred. **Conclusion** This real-world study confirmed that S1P receptor modulators could significantly reduce recurrence and delay the progression of disability in patients with RMS and they were well tolerated and no new safety findings were observed in this study.

【Key words】 Relapsing multiple sclerosis S1P receptor modulator Annualized recurrence rate EDSS score

多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎症性疾病,以脱髓鞘和轴突损伤为主要特征^[1-3]。MS具有时间多发和空间多发的特点,是一种重要的致残性疾病^[4-5]。目前该病仍无法治愈,疾病修饰治疗(Disease modifying therapy, DMT)可减少临床复发及改善患者预后,现已成为缓解期的标准治疗方案^[5-6]。目前已有十余种 DMT 药物被美国食品药品监督管理局批准用于治疗多发性硬化,其中包括鞘氨醇 1-磷酸(Sphingosine 1-phosphate, S1P)受体调节剂,芬戈莫德和西尼莫德^[7]。芬戈莫德于 2010 年被美国食品药品监督管理局批准为首个治疗复发缓解型 MS 的口服药,它通过选择或非选择性结合 S1P 受体,促使淋巴细胞回迁至淋巴组织,减少中枢神经系统淋巴细胞浸润^[8-9]。西尼莫德作为新一代的 S1P 受体调节剂除了外周抗炎作用外,同时还具有中枢抗炎的作用,具体表现为维持血脑屏障的稳定性,阻止外周单核细胞进入中枢结合 S1P₁受体,抑制小胶质细胞增生^[10-12]。此外,西尼莫德还可促进髓鞘再生,实现神经修复^[10]。由于该类药物在中国上市时间较晚,目前国内尚无复发型多发性硬化(Relapsing multiple sclerosis, RMS)患者使用 S1P 受体调节剂的有效性及安全性的真实世界研究。基于此,本研究在湖北省内开展了一项多中心、回顾性真实世界研究,通过回顾性地收集和汇总湖北省 9 个中心在 2020 年 5 月 1 日-2022 年 4 月 30 日内口服 S1P 受体调节剂(西尼莫德或芬戈莫德)的 RMS 患者的临床及影像学数据,并通过对年复发率(Annualized relapse rate, ARR)和末次随访时扩展残疾量表(Expanded disability status scale, EDSS)评分的变化及不良反应的记录,旨在评估 S1P 受体调节剂在真实世界中对 RMS 患者的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为多中心、回顾性研究,收集 2020 年 5

月 1 日 - 2022 年 4 月 30 日湖北省 9 个中心口服 S1P 受体调节剂(西尼莫德或芬戈莫德)的 RMS 患者。纳入标准:(1)符合 2017 年 McDonald 诊断标准^[13],明确诊断为 RMS;(2)观察期间服用西尼莫德或芬戈莫德;(3)能配合完成随访;(4)基线安全性指标(血常规、肝功能和肾功能)检测正常者。排除标准:没有明确的排除标准,以避免选择偏倚。

该研究获得了华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会的批准,所有纳入研究的患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 S1P 受体调节剂治疗方案

对于明确诊断为 RMS 的患者,根据患者病情选择合适的 S1P 受体调节剂。对于服用西尼莫德的患者,第 1 次给药前需完善 CYP2C9 基因型检测,根据 CYP2C9 基因型结果选择对应的治疗方案,进行个体化治疗。服用芬戈莫德的患者采用 0.5mg/d 的剂量治疗。所有患者给药前均需完善全血细胞数、肝功能、肾功能、眼科评估、心脏评估、水痘带状疱疹病毒(Varicella zoster virus, VZV)抗体检测等。基线安全性指标检测正常者给予 S1P 受体调节剂治疗。

1.2.2 临床资料评估

回顾性地收集入组患者的人口学信息(年龄、性别)、首发时间和症状以及入组前药物治疗情况(免疫抑制剂或其他 DMT 药物使用情况)、入组后复发时间及症状、用药前后年 ARR、用药起始及末次随访的 EDSS 评分以及用药相关不良反应记录和停药情况。此外,由经过培训的神经内科医生进行相关资料登记和量表评估,并由神经影像学方向的有经验的放射科医生进行影像学资料的判读。

1.2.3 结局指标

主要结局指标:治疗前后年复发率的变化。次要结局指标:末次随访无复发患者的比例;治疗前后 EDSS 评分的变化;S1P 受体调节剂的不良反应以及中断治疗情况。

复发:出现新的或恶化的运动、感觉及自主神经障碍症状,并且临床症状持续 24 h 以上^[13-15]。

1.2.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件。符合正态分布的定量资料使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布用中位数和范围 $[M(P25 \sim P75)]$ 表示,定性资料以频数(n)及百分比(%)表示;治疗前后年复发率及 EDSS 评分比较采用 Wilcoxon 符号秩检验进行比较。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基本资料分析

研究期间湖北省共纳入 104 例应用芬戈莫德($n = 31$)或西尼莫德($n = 73$)的患者,分布于华中科技大学同济医学院附属同济医院和协和医院、武汉大学人民医院和中南医院、荆州市中心医院等 9 个中心,辐射武汉市、荆州市、荆门市、恩施州等多个城市。其中男性患者 37 例(35.6%),女性患者 67 例(64.4%),平均年龄(34.4 ± 1.2)岁,确诊 MS 平均时间为(4.3 ± 0.4)年。初始中位 EDSS 评分为 2.0(0~7.0)分,其中 3.5 分以下占 69.2%。筛选前 2 年内平均复发次数为 1(0~5)次,筛选前 2 年内无复发 32 例,占 30.8%。54 例患者有基线磁共振资料, T_2 加权平均病灶数为 7(2~12)个,钆增强病灶数为 2(0~7)个。常见的 MS 临床症状为疲劳(31.7%)、膀胱功能障碍(12.5%)、认知功能减退(10.6%)、肌肉痉挛(10.6%)、抑郁(8.7%)及肌肉痉挛。患者的中位随访时间为 10(2~24)个月,接受 S1P 受体调节剂治疗的中位时间为 7.5(1~24)个月。22 例患者(21.2%)既往有 DMT 用药史,其中特立氟胺 19 例,干扰素 2 例,美罗华 1 例,换药原因包括疾病控制不佳(复发、残疾进展及病灶增加)、经济原因、追求更高效治疗及医生建议(表 1)。

2.2 S1P 受体调节剂疗效分析

S1P 受体调节剂可显著降低 ARR,末次随访时的平均 ARR 为(0.03 ± 0.17)%,治疗前的平均 ARR 为(1.23 ± 1.13)%($P < 0.001$),降幅达 97%(图 1)。此外,研究期间仅 3 例复发,高达 97.1%的患者维持无复发。EDSS 评分较基线有明显下降,末次随访的平均 EDSS 评分为(1.11 ± 1.67)分,治疗前的平均 EDSS 评分为(2.22 ± 2.13)分($P < 0.001$)(图 2)。

表 1 基线临床特征

基线特征	
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	34.4±1.2
性别[n(%)]	
男	37(35.6)
女	67(64.4)
MS 确诊时间($\bar{x} \pm s$,年)	4.3±0.4
EDSS 评分[M(P25~P75),分]	2(0~7.0)
EDSS 评分 0~3.5 分[n(%)]	72(69.2)
EDSS 评分>3.5 分[n(%)]	19(18.3)
筛查前 2 年的复发次数[M(P25~P75),次]	1(0~5)
筛查前 2 年无复发例数[n(%)]	32(30.8)
T_2 加权图像上的病灶数[M(P25~P75),个]	7(2~12)
T_1 加权图像 Gd ⁺ 的病灶数[M(P25~P75),个]	2(0~7)
临床症状[n(%)]	
疲劳	33(31.7)
膀胱功能障碍	13(12.5)
认知功能减退	11(10.6)
肌肉痉挛	11(10.6)
抑郁、失眠	9(8.7)
随访时间[M(P25~P75),月]	10(2~24)
S1P 受体调节剂应用时间[M(P25~P75),月]	7.5(1~24)
无 DMT 用药史[n(%)]	82(78.8)
既往 DMT 用药史[n(%)]	22(21.2)
特立氟胺	19(18.3)
干扰素	2(1.9)
美罗华	1(1.0)
换药原因[n(%)]	
疾病控制不佳	11(10.6)
医生建议	5(4.8)
追求更高效治疗	4(3.8)
经济原因	2(1.9)

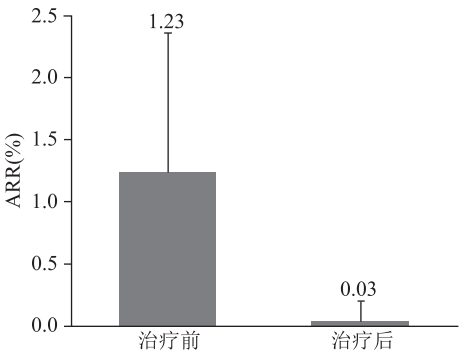


图 1 S1P 受体调节剂治疗前后 ARR 变化 治疗前后比较, $P < 0.001$

2.3 不良反应及治疗中断情况

随访期间共出现 27 例不良反应,最常见的不良反应包括肝酶水平升高(12 例,11.5%)、淋巴细胞计数减少(3 例,2.9%)。74%患者未经历任何不良事件,所有患者均无严重不良事件的发生。14 例

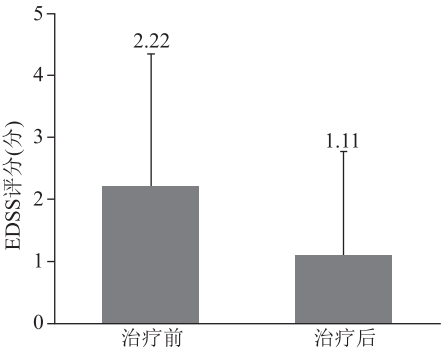


图2 S1P受体调节剂治疗前后EDSS变化 治疗前后比较, $P<0.001$

(13.5%)患者停药,其中5例因经济原因,5例后期随访发现非MS,2例依从性较差而自行停药,2例参加MS药物试验(表2)。

表2 S1P受体调节剂治疗后的不良事件

不良事件	例数	比例(%)
肝酶水平升高	12	11.5
淋巴细胞计数减少	3	2.9
头痛	2	1.9
皮疹	2	1.9
失眠	2	1.9
头晕	1	1.0
心动过缓	1	1.0
恶心	1	1.0
尿路感染	1	1.0
腹泻	1	1.0
抑郁	1	1.0

3 讨论

近年来伴随着DMT药物不断获批及应用,指南共识推荐不断更新,MS的治疗策略已经从传统进阶治疗逐步转变为早期高效治疗^[3,16]。关于全球MSBase队列的真实世界研究从病程、年龄、残疾程度3个方面,证实了“早期高效”的重要作用^[17]。S1P受体调节剂(芬戈莫德和西尼莫德)均作为高效DMT药物,获得国内外指南和专家共识的推荐,已被推荐用于RMS患者。

本研究观察并分析了104例RMS患者使用S1P受体调节剂的短期有效性及安全性。其中使用S1P受体调节剂的RMS患者无复发率高达97.1%,年复发率显著下降,降幅达97%,治疗后EDSS评分较治疗前降低,表明S1P受体调节剂能有效减少RMS患者的复发及残疾进展。BOLD研究表明,与安慰剂比较,西尼莫德2mg剂量有显著

疗效,可以降低RMS患者的疾病活动,其中年复发率降低66%,且此影响可持续至少2年;同时,西尼莫德可以显著减少RMS患者的新增病灶数量,减少每月新增或扩大的T₂病灶数量高达80%,并减少每月新增钆增强T₁病灶数量高达77%^[18]。既往荟萃分析也表明与安慰剂比较,S1P受体调节剂可以显著降低ARR及残疾进展^[19]。

所有DMT药物基于各自不同的作用机制具有相应的不良反应。EXPAND 3期研究显示西尼莫德和安慰剂组的大多数患者经历了不良事件(89% vs 82%),其中大多数为轻至中度,严重不良事件发生率分别为18%和15%,极少患者因此而停止治疗(8% vs 5%),最常见的不良事件为头痛(15% vs 13%)、跌倒(12% vs 11%)、高血压(10% vs 8%)、头晕(7% vs 5%)、恶心(7% vs 4%)、腹泻(6% vs 4%)、丙氨酸转氨酶水平升高(6% vs 4%)和肢体疼痛(6% vs 4%)^[20-21]。在3个关于芬戈莫德的第三阶段的试验中也发现了一些不良反应(FREEDOMS, FREEDOMS II and TRANSFORMS),常见的不良反应为首次剂量心动过缓或房室传导阻滞、黄斑水肿、头痛、高血压、咳嗽、呼吸困难、背痛、头痛、流感和腹泻^[22]。本研究结果显示仅有26%的患者出现不良事件,所有患者均无严重不良事件的发生,最常见的不良反应为肝酶水平升高、淋巴细胞计数减少,可能与入组患者药物选择及个体耐受性有关。

本研究中21.2%患者在治疗过程中因各种原因进行了DMT药物转换,均由其他类型的DMT药物转为S1P受体调节剂。EXCHANGE研究显示,当从其他DMT药物立即转换为西尼莫德普遍具有良好的安全性和耐受性,无意外不良事件^[23]。临床医生在考虑DMT药物转换前需要充分考虑患者的个体化情况,尤其是MS疾病特征、现存合并症、DMT的不良反应、是否需要妊娠及患者的意愿等。需要注意的是,对于不同DMT药物之间的转换可能需要1个洗脱期。对于洗脱期的时间长短,不同药物间有所差异,需考虑到以前DMT药物的半衰期和作用机制^[6]。

既往研究显示,MS患者的炎症活动随着年龄的增加而下降^[24]。近几年来,开始有研究评估在MS患者中停用DMT药物的可行性^[25-27]。根据2021年最新发表的研究结果显示,年龄<45岁的患者即使在疾病稳定后停用DMT治疗,再次发生疾病活动的风险也较高;年龄≥45~50岁、且实现无

疾病活动>5 年的患者停用 DMT 药物后疾病再次活动的风险较低。基于此,研究者不建议患者在 45 岁之前停药^[28]。是否可以停药尚需咨询临床医生,可根据患者的自身情况而定。

本研究是一项回顾性、观察性研究,样本量偏小、随访时间较短,且只比较了患者的 ARR,EDSS 评分等的变化,尚需更多的指标如认知功能、脑容量^[20]等评估患者的疾病进展情况,因此所得结论具有局限性。未来尚需进行更长观察时间、大样本的前瞻性研究来进一步明确 S1P 受体调节剂在真实世界中的安全性及有效性。

综上所述,本研究认为短期观察时间显示 S1P 受体调节剂有效减少了 RMS 患者的复发及疾病进展,同时安全性较好,未出现严重不良反应。

参 考 文 献

- [1] Kallmann BA, Tiel-Wilck K, Kullmann JS, et al. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419835077.
- [2] Olek MJ. Multiple sclerosis[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(6): ITC81-ITC96.
- [3] Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple sclerosis therapy consensus group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (White Paper)[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211039648.
- [4] Kamińska J, Koper OM, Piechal K, et al. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71(0): 551-563.
- [5] 刘翕然, 张星虎. 多发性硬化的疾病修正治疗研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(4): 284-292.
- [6] 陈涓涓, 邱伟. 多发性硬化疾病修饰治疗药物转换的证据与策略[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(3): 222-226, 230.
- [7] 蒋丽阳, 刘文东, 袁峰泉, 等. 多发性硬化症的药物治疗进展[J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(15): 2212-2214.
- [8] Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(4): 385-402.
- [9] McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions[J]. *Lancet*, 2021, 398(10306): 1184-1194.
- [10] Cohan SL, Benedict RHB, Cree BAC, et al. The two sides of siponimod: evidence for brain and immune mechanisms in multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(7): 703-719.
- [11] Spampinato SF, Merlo S, Sano Y, et al. Protective effect of the sphingosine-1 phosphate receptor agonist siponimod on disrupted blood brain barrier function[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114465.
- [12] Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of siponimod; anti-inflammatory and neuroprotective mode of action[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 24.
- [13] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(2): 162-173.
- [14] 邱伟, 徐雁. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(6): 387-394.
- [15] 王健丞, 石紫燕, 陈虹西, 等. 复发性缓解型多发性硬化患者特立氟胺治疗的有效性 & 安全性[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(4): 280-283.
- [16] Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211019574.
- [17] Kalincik T, Butzkueven H. The MSBase registry: informing clinical practice[J]. *Mult Scler*, 2019, 25(14): 1828-1834.
- [18] Selmaj K, Li DKB, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 756-767.
- [19] Tong JY, Zou Q, Chen YM, et al. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis[J]. *Neurological Sciences*, 2021, 42(5): 1687-1695.
- [20] Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1263-1273.
- [21] Scott LJ. Siponimod: a review in secondary progressive multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(11): 1191-1200.
- [22] Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(7): 565-575.
- [23] Bar OA, Weinstock GB, Mao DY, et al. Safety and tolerability of conversion to siponimod with and without titration in patients with advancing forms of relapsing multiple sclerosis: interim results of the phase 3b EXCHANGE study(P7-4, 007)[J]. *Neurology*, 2022, 98(18 Supplement): 3415.
- [24] Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(9): 1039-1043.
- [25] Yano HJE, Gonzalez C, Healy BC, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on clinical and MRI outcomes[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 119-127.
- [26] Miller AE. Switching or discontinuing disease-modifying therapies for multiple sclerosis[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2016, 22(3): 851-863.
- [27] D'Amico E, Ziemssen T, Cottone S. To stop or not to stop disease modifying therapies in secondary progressive multiple sclerosis, that is the question[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(9): 847-849.
- [28] Monschein T, Salhofer-Polanyi S, Altmann P, et al. Should I stop or should I go on? disease modifying therapy after the first clinical episode of multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(4): 1247-1253.