5种单克隆抗体预防视神经脊髓炎谱系疾病复发的有效性网状Meta分析及安全性评价Δ

关茗元[1*]，王　婷[1]，段冉冉[2]，李　莹[1#]（1.郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052；2.郑州大学第一附属医院神经内科，郑州　450052）

中图分类号　R744.5；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）05-0607-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.18

摘　要　目的　间接比较利妥昔单抗、托珠单抗、依库珠单抗、伊奈利珠单抗及萨特利珠单抗预防视神经脊髓炎谱系疾病复发的有效性并评价其安全性，为临床用药提供参考。**方法**　计算机检索Embase、Medline、PubMed、中国知网和临床试验注册数据库ClinicalTrials.gov、UMIN Clinical Trials Registry、中国临床试验注册中心，收集5种单克隆抗体（试验组）对比安慰剂或其他治疗方案（对照组）的随机对照试验，检索时限为各数据库建库起至2022年4月。由2位研究者独立筛选文献、提取资料，并采用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入文献的质量进行评价；采用OpenBUGS软件进行网状Meta分析。安全性方面，对报告中试验组与对照组不良事件发生情况的差异进行χ^2检验。**结果**　共纳入7项随机对照试验，涉及793例患者。各指标的累积排序概率曲线下面积（SUCRA）排序结果显示，在降低复发风险方面，依库珠单抗＞利妥昔单抗＞伊奈利珠单抗＞萨特利珠单抗；在降低年复发率方面，依库珠单抗＞萨特利珠单抗；在改善残疾进展方面，依库珠单抗＞萨特利珠单抗＞伊奈利珠单抗＞利妥昔单抗＞托珠单抗。安全性评方面的χ^2检验结果显示，各项研究总体不良事件及严重不良事件的发生风险与对照组比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），但利妥昔单抗组患者输液反应、恶心呕吐及依库珠单抗组患者上呼吸道感染发生率显著高于安慰剂组（$P<0.05$）。**结论**　依库珠单抗在上述3种结局指标上的效果均为最优；在改善残疾进展方面，依库珠单抗、萨特利珠单抗及伊奈利珠单抗效果优于其他2种药物；安全性方面，部分不同分级及单项不良事件存在显著性差异，但未发现其与已有的文献及药品说明书的报告结果不一致。

关键词　利妥昔单抗；托珠单抗；依库珠单抗；伊奈利珠单抗；萨特利珠单抗；视神经脊髓炎谱系疾病；预防复发；网状Meta分析

Efficacy and safety of five monoclonal antibodies in preventing relapse of neuromyelitis optica spectrum disorders: network meta-analysis

GUAN Mingyuan[1], WANG Ting[1], DUAN Ranran[2], LI Ying[1] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To indirectly compare and evaluate the efficacy and safety of rituximab, tocilizumab, eculizumab, inebilizumab and satralizumab in preventing the relapse of neuromyelitis optica spectrum disorders, so as to provide reference for clinical drug use. **METHODS** Retrieved from Embase, Medline, PubMed, CNKI, ClinicalTrials.gov, UMIN Clinical Trials Registry and Chinese Clinical Trial Registry, randomized controlled trials (RCTs) about five monoclonal antibodies (trial group) versus placebo or other therapeutic scheme (control group) were collected during the inception to Apr. 2022. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the quality of included literature with Cochrane risk bias assessment tool. OpenBUGS software was used for network meta-analysis. In terms of safety, Chi-square test was performed for adverse events (AEs) in trial group and control group. **RESULTS** A total of 7 RCTs were included, involving 793 patients. The results of surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) showed the order of capabilities decreasing relapse risk was: eculizumab＞rituximab＞inebilizumab＞satralizumab; the order of capabilities reducing the annual recurrence rate was: eculizumab＞satralizumab; the order of capabilities improving the progress of disability was: eculizumab＞satralizumab＞inebilizumab＞rituximab＞tocilizumab. In terms of safety, the results of χ^2 test showed that there were no statistically significant differences in the risk of total AEs and serious AEs in each study between trial groups and control groups ($P>0.05$); the incidence of infusion reaction, nausea and vomiting in rituximab group, and that of upper respiratory tract infection in eculizumab group were significantly higher than placebo group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The effect of eculizumab is more optimal in three outcomes; in terms of improving the progress of disability, eculizumab, satralizumab and inebilizumab are more effective than the other two drugs; in terms of safety, there are significant differences in some AEs with different grades and individual AEs, but it is not found that they are inconsistent with the reported results of the existing literature and drug instructions.

Δ**基金项目**　河南省科技发展计划项目（No.182102310169）

＊**第一作者**　药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：goldenmoonsp@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。E-mail：liyingpds@126.com

KEYWORDS rituximab; tocilizumab; eculizumab; inebilizumab; satralizumab; neuromyelitis optica spectrum disorder; preventing relapse; network meta-analysis

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)是一种发作于中枢神经系统,由免疫介导的严重脱髓鞘及轴突损伤累及视神经和脊髓导致的炎性疾病,其临床特征包括急性发作的双侧或短时间内相继出现的视神经炎或横贯性脊髓炎[1]。一项2021年的研究搜集了33篇相关领域文献,发现NMOSD在不同地域及人群中的发病率为每年0.037/100 000～10/100 000,符合WHO关于罕见病发病率0.65‰～1‰的标准[2]。NMOSD的自然病程是反复发作和累积残疾所致的逐步恶化,将给患者带来不可逆的残疾,并可造成其生命质量的下降[3]。可见,选用适宜的药物治疗方案对于预防疾病复发、减少疾病反复发作致神经功能障碍累积、有效改善患者生命质量有着十分积极的作用。

本研究纳入的5种预防NMOSD复发的药物选自《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021年版)》,分别为:(1)萨特利珠单抗,一种人源化免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)2亚型重组抗白细胞介素6受体(interleukin-6 receptor,IL-6R)单克隆抗体,为A级推荐;(2)利妥昔单抗,一种人鼠嵌合型白细胞分化抗原20(cluster of differentiation 20,CD20)单克隆抗体,为A级推荐;(3)托珠单抗,一种以IL-6R为靶点的单克隆抗体,为B级推荐;(4)伊奈利珠单抗:一种人源化的IgG亚型CD19单克隆抗体,为A级推荐;(5)依库珠单抗:一种人源化的IgG2/4单克隆抗体,用作终端补体蛋白C5抑制剂,为A级推荐[4]。

就罕见病而言,能够纳入临床研究的受试者非常有限,“头对头”研究或以安慰剂为对照的直接比较研究开展难度较高;同时,由于结局指标及分析方法的不一致,间接比较的应用亦存在一定难度。基于Gibbs采样的贝叶斯网状Meta分析是一种较为可靠的间接比较方法,可通过参数取样迭代来获取效应量及其他相关参数的后验分布[5]。基于此,本研究拟通过该方法实现对上述5种单克隆抗体预防NMOSD复发有效性的间接比较,并进行安全性评价,以期为医疗决策提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

根据PICOS(population,intervention,comparison,outcomes and study)方法定义文献的纳入标准,并结合国际药物经济学与结果研究学会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research,ISPOR)的方法学指导原则[6]来判断纳入文献是否能够开展间接比较研究。

1.1.1 研究对象 本研究纳入诊断为NMOSD的患者,诊断标准参考文献[1,7－8]。

1.1.2 干预措施 本研究纳入使用上述5种单克隆抗体作为干预措施的研究。

1.1.3 对照措施 本研究纳入使用安慰剂或其他可进行间接比较的治疗方案。

1.1.4 结局指标 参考抗多发性硬化(multiple sclerosis,MS)药物的无疾病活动证据3(no evidence of disease activity-3,NEDA-3)治疗目标[9]和已有研究的结局设计,采用以下4个指标作为本研究纳入文献的结局提取和间接比较对象:(1)复发风险评价方面,选用以首次复发为结局指标得到的风险比(hazard ratio,HR);(2)复发率评价方面,选用年复发率(annualized relapse rate,ARR);(3)残疾进展评价方面,选用治疗前后扩展残疾状态量表(expanded disability status scale,EDSS)评分变化;(4)安全性评价方面,选用不良事件(adverse event,AE)与严重不良事件(serious adverse event,SAE)报告情况。

1.1.5 研究类型 本研究纳入随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)。

1.1.6 排除标准 本研究的排除标准包括:(1)结局数据不完整或不能纳入统计分析的文献;(2)重复发表的文献及会议摘要;(3)非中、英文文献。

1.2 文献检索策略

英文文献通过检索Embase、Medline、PubMed数据库获取,并结合检索临床试验注册数据库ClinicalTrials.gov、UMIN Clinical Trials Registry进行补充;中文文献通过检索中国知网获取,并结合检索中国临床试验注册中心进行补充。检索时限为各数据库建库起至2022年4月。采用主题词与自由词结合的方式进行检索。中文检索词包括:视神经脊髓炎、利妥昔单抗、托珠单抗、伊奈利珠单抗、萨特利珠单抗、依库珠单抗、临床试验等;英文检索词以Embase数据库为例,具体检索策略见图1。

```
#1  "Neuromyelitis Optica"/exp
#2  "optic spinal multiple sclerosis"/exp
#3  SATRALIZUMAB/exp
#4  RITUXIMAB/exp
#5  TOCILIZUMAB/exp
#6  INEBILIZUMAB/exp
#7  ECULIZUMAB/exp
#8  "randomi*ed controlled trial*"
#9  random?
#10 rct/exp
#11 clinical NEXT/2 (trial OR study)
#12 phase AND (ii OR iii OR iv)
#13 phase AND (2 OR 3 OR 4)
#14 "multicenter study"
#15 "Double Blind"
#16 ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim)
#17 #1 OR #2
#18 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#19 #8 OR#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#20 (#17 AND#18 AND #19) NOT #16
```

图1 Embase数据库检索策略(示例)

1.3 文献筛选、资料提取

2位研究者从数据库中将文献标题、摘要、作者等信息导出至EndNote 20软件，并独立对文献进行筛选、资料提取及交叉核对，如产生分歧则咨询第3位研究者协助判断。如有多项文献对同一研究进行报告，则仅保留涵盖所有指标的文献。若数据有缺失则发送邮件咨询通信作者。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

根据Cochrane风险偏倚评估工具对各项研究的随机序列产生、分配隐藏、参与者与受试者盲法、结果评估盲法、结局完整性、是否选择性报告以及其他偏倚共7个维度进行评估[10]。

1.5 统计学方法

1.5.1 数据的转换 对于仅报告Kaplan-Meier曲线的研究，使用Machin等[11]发表的方法进行适宜的数据转换，以获取HR及相应的95%置信区间（confidence interval，CI）。

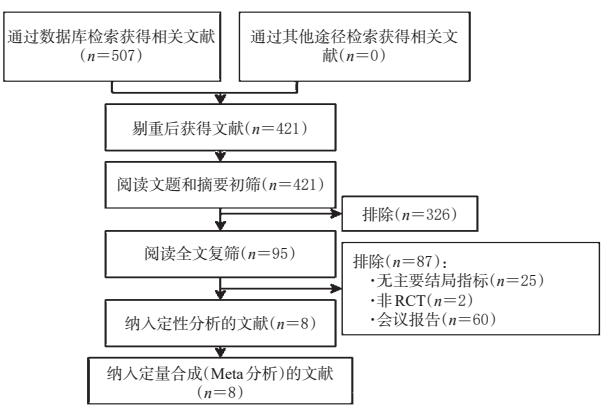
1.5.2 模型的选取及应用 应用OpenBUGS（3.2.3 rev1012版本）软件进行统计分析，模型代码来自Dias等[12]和Woods等[13]研究中的随机效应模型。视输入变量的取值范围对研究间模糊先验标准差（SD）进行调整。通过监控总残差（totresdev）评价模型的拟合水平，并通过监控SD评价研究间差异。根据Salanti等[14]描述的方法绘制累积概率曲线图（cumulative ranking probability plots）并计算累积排序概率曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve，SUCRA），从而获得各干预措施对结局指标的干预效果排序，其值越大，说明干预效果越具有优势。模型使用3条马尔可夫链进行模拟，迭代次数为100 000次，退火次数为50 000次，通过Auto Cor图形监控链的收敛水平，以图形末端趋向于0且视觉观察不能识别任一条链的迭代过程表示收敛水平较高，收敛性良好。同时，计算结局指标的比较结果及95%可信区间（credible interval，CrI）。

1.5.3 安全性评价 不良反应发生风险方面，如文献提供了统计学检验结果则以文献的报告为标准，如未提供则应用SPSS 25软件计算AE及SAE的RR及95%CI，并进行χ^2检验，如观察输出双侧$P<0.05$则说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出相关文献507篇，经过逐层筛选后，最终纳入文献8篇[15—22]，涉及7项RCT，793例患者。在研究Cree等[21]中，EDSS评分指标取自Marignier等[22]的研究成果，其余指标取自Cree等[21]的研究，后文以Cree等表示。检索流程及结果如图2所示。



注：所检索的数据库及检出文献数为PubMed（n=70）、Embase（n=374）、Medline（n=62）、中国知网（n=1）

图2 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表1，偏倚风险评价结果见表2。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数（ITT）（T/C）/例	AQP4-IgG$^+$率（T/C）	干预措施		伴随用药		随访时间/周	结局指标
			T	C	T	C		
Nikoo 2017[15]	46/40	42.5%/54.3%	利妥昔单抗1 g，静脉注射，2周后按同样剂量静脉注射，6个月为1个周期	硫唑嘌呤片每次50 mg，每天2次。逐渐加量至淋巴细胞计数降至1 500 μL^{-1}	甲基泼尼松龙100 mg+氯苯那敏10 mg+对乙酰氨基酚500 mg，静脉注射	使用全剂量口服泼尼松龙作为辅助用药，以初始剂量维持3～5个月，直至硫唑嘌呤达到全剂量，随后逐渐减量	52	②③④
Tahara 2020[16]	19/19	74%/68%	利妥昔单抗375 mg/m^2，静脉滴注，4周1次	安慰剂，静脉滴注，4周1次	口服相关药物以减弱输液相关反应，口服泼尼松龙并按试验方案逐步减量，避免使用其他口服免疫抑制剂	口服相关药物以减弱输液相关反应，口服泼尼松龙并按试验方案逐步减量，避免使用其他口服免疫抑制剂	72	①③④⑤
Zhang 2020[17]	59/59	85%/90%	托珠单抗8 mg/kg，静脉注射，4周1次	硫唑嘌呤口服剂型以日剂量25 mg为初始剂量，逐步递增至2～3 mg/kg	强的松或苯海拉明可用作预防输液相关反应，前12周允许患者延续使用免疫抑制剂	在24周前根据方案允许患者在部分情况下延续使用免疫抑制剂	90	①③④⑤
Yamamura 2019[18]	41/42	66%/67%	萨特利珠单抗120 mg，皮下给药，每周期第0，2，4周给药，4周为1周期	安慰剂，方案同T	允许患者维持使用入组时已确定的治疗方案	允许患者维持使用入组时已确定的治疗方案	216	①②③④⑤
Traboulsee 2020[19]	63/32	65%/72%	萨特利珠单抗120 mg，皮下给药，每周期第0，2，5周给药，4周为1周期	安慰剂，方案同T	禁止伴随的免疫抑制剂的使用	禁止伴随的免疫抑制剂的使用	216	①②③④⑤
Pittock 2019[20]	96/47	100%/100%	依库珠单抗在前4周每周900 mg静脉注射，之后每2周维持1 200 mg静脉注射	安慰剂，方案同T	维持患者在入组时接受的免疫抑制治疗	维持患者在入组时接受的免疫抑制治疗	211	①②③④⑤
Cree 2019[21]/[22]	174/56	92%/93%	伊奈利珠单抗随机对照期第1天及第15天予300 mg静脉注射	安慰剂，方案同T	第1～21天口服强的松20 mg或等效药物，之后禁止使用其他免疫抑制剂	第1～21天口服强的松20 mg或等效药物，之后禁止使用其他免疫抑制剂	28	①③④⑤

ITT：意向性分析（intention-to-treat）；T：试验组；C：对照组；AQP4-IgG$^+$：水通道蛋白4-IgG抗体阳性（aquaporin-4 immunoglobulin G-positive）；①：以首次复发为结局指标的HR；②：ARR；③：治疗前后EDSS评分变化；④：AE；⑤：SAE

表2　纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	对受试者采用盲法	对数据分析者采用盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
Nikoo 2017[15]	随机数字表法	奇偶分配	无	无	无ITT结果	无	不清楚
Tahara 2020[16]	电脑生成随机化	密钥隐藏	盲法	盲法	完整	无	不清楚
Zhang 2020[17]	电脑生成随机化	中心随机	无	盲法	完整	无	不清楚
Yamamura 2019[18]	电脑生成随机化	中心随机	盲法	盲法	完整	无	不清楚
Traboulsee 2020[19]	电脑生成随机化	密封信封	盲法	盲法	完整	无	不清楚
Pittock 2019[20]	电脑生成随机化	中心随机	盲法	盲法	完整	无	不清楚
Cree 2019[21][22]	置换区组随机化	中心随机	盲法	盲法	完整	无	不清楚

2.3　网状Meta分析结果

2.3.1　链的收敛性评估及一致性检验　纳入研究的3项结局指标经100 000次迭代后，Auto Cor图形曲线末端趋向于0并到达稳定，提示马尔可夫链收敛性良好。各项干预措施间缺乏直接比较，未能形成闭环，故采用一致性模型进行比较[23—24]。

2.3.2　各指标直接比较结果　直接比较结果表明，5种单克隆抗体与其对照组比较，在降低复发风险、减缓残疾进展和降低ARR方面差异均有具有统计学意义。对Yamamura等[18]和Traboulsee等[19]进行直接Meta分析，结果显示，两组患者的复发风险[HR=0.42，95%CI(0.25，0.72)，P=0.76]和ARR[MD=−0.22，95%CI(−0.36，−0.08)，P=0.84]两项指标的定量合成无统计学异质性；在残疾进展指标上则异质性较大(P=0.02)，遂采用随机效应模型，结果显示，试验组与对照组比较，差异无统计学意义[MD=−0.26，95%CI(−0.73，0.21)，P=0.270 3]。

2.3.3　复发风险的网状Meta分析结果　共6项RCT[16—21]报告了以复发为结局指标的Kaplan-Meier曲线，其中Tahara等[16]仅报告了Log-rank检验的结果，使用Mantel-Haenszel法进行数据转换得到HR为0.12，SE(lgHR)为0.76。Zhang等[17]的结果由于缺乏一致的对照所以无法进行间接比较。网状关系图如图3A所示。计算SUCRA(图4A)得到以下排序：依库珠单抗(92.00%，为SUCRA，下同)＞利妥昔单抗(72.84%)＞伊奈利珠单抗(50.29%)＞萨特利珠单抗(33.36%)。网状Meta分析结果如图5所示。

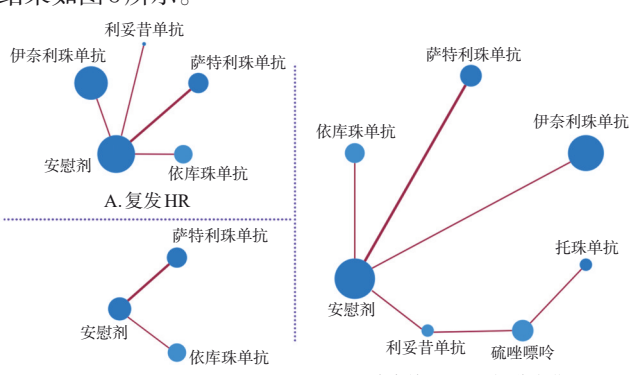


图3　纳入研究复发HR、ARR、EDSS评分的网状关系图

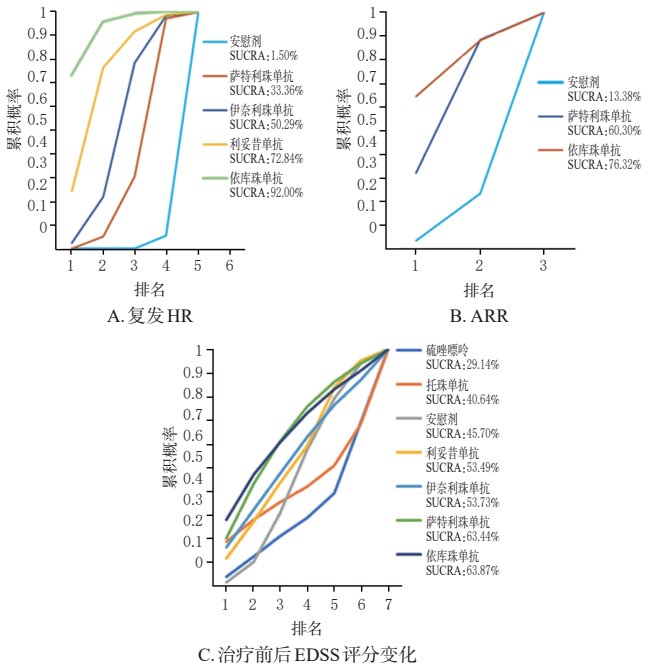


图4　各结局指标的累积概率排序图

依库珠单抗				
1.00(0.04，5.07)	利妥昔单抗			
0.36(0.03，1.55)	0.86(0.05，4.01)	伊奈利珠单抗		
0.21(0.02，0.82)	0.50(0.03，2.2)	0.86(0.13，2.91)	萨特利珠单抗	
0.07(0.01，0.27)	0.18(0.02，0.73)	0.32(0.07，0.9)	0.46(0.16，1.03)	安慰剂

SD=0.40(0.01，0.95)；totresdev=5.00(0.83，12.84)；参与比较的臂数=5；比较结果：列 vs. 行

图5　4种单克隆抗体预防NMOSD复发风险的网状Meta分析结果[HR(95%CrI)]

2.3.4　ARR的网状Meta分析结果　共4项RCT[15，18—20]报告了试验组与对照组患者的ARR及CI，其中Nikoo等[15]的结果由于缺乏一致的对照组无法进行间接比较。网状关系图如图3B所示，网状Meta分析结果如图6所示。计算SUCRA(图4B)得到以下排序：依库珠单抗(76.32%)＞萨特利珠单抗(60.30%)。

依库珠单抗		
−0.11(−1.26，1.06)	萨特利珠单抗	
−0.34(−1.28，0.62)	−0.23(−0.90，0.44)	安慰剂

SD=0.31(0.01，0.93)；totresdev=5.72(1.13，14.05)；参与比较的臂数=3；比较结果：列 vs. 行

图6　2种单克隆抗体预防NMOSD复发ARR的网状Meta分析结果[MD(95%CrI)]

2.3.5　EDSS评分的网状Meta分析结果　共7项RCT[15—21]报告了试验组与对照组的EDSS评分变化均值及标准差，其中有关萨特利珠单抗的2项研究选取了其所报告的第72周结局同基线的EDSS差值，其余均使用研究结局时采集的EDSS差值。网状关系图如图3C所示，网状Meta分析结果如图7所示。计算SUCRA(图4C)得到以下排序：依库珠单抗(63.87%)＞萨特利珠单抗(63.44%)＞伊奈利珠单抗(53.73%)＞利妥昔单抗(53.49%)＞托珠单抗(40.64%)。

依库珠单抗						
−0.04(−2.65,2.59)	萨特利珠单抗					
−0.19(−3.22,2.85)	−0.16(−2.8,2.47)	伊奈利珠单抗				
−0.23(−3.32,2.87)	−0.2(−2.88,2.48)	−0.05(−3.14,3.02)	利妥昔单抗			
−0.30(−2.44,1.86)	−0.27(−1.79,1.25)	−0.11(−2.26,2.02)	−0.07(−2.29,2.14)	安慰剂		
−0.59(−5.03,3.92)	−0.55(−4.73,3.66)	−0.40(−4.83,4.08)	−0.36(−3.57,2.89)	−0.29(−4.17,3.63)	托珠单抗	
−0.77(−4.55,3.04)	−0.74(−4.2,2.73)	−0.59(−4.37,3.22)	−0.54(−2.7,1.63)	−0.48(−3.59,2.64)	−0.19(−2.59,2.2)	硫唑嘌呤

SD=0.81(0.08,1.90)；totresdev=14.16(5.70,26.33)；参与比较的臂数=7；比较结果：列 vs. 行

图7　5种单克隆抗体预防NMOSD复发EDSS评分的网状Meta分析结果[MD(95%CrI)]

2.4　不良反应发生情况

纳入的7项RCT[15−21]均报告了AE。其中，Nikoo等[15]仅报告了AE个案，无法进行统计分析；Tahara等[16]将AE分为3个等级；Zhang等[17]将AE分为5个等级；Pittock等[20]将AE分为4个等级；Cree等[21]报告了总体AE及SAE的发生情况；2项萨特利珠单抗相关研究均报告了总体AE及SAE的发生情况[18−19]。

对总体AE及SAE的发生情况进行χ^2检验，结果显示，利妥昔单抗组与安慰剂组、托珠单抗组与硫唑嘌呤组、依库珠单抗组与安慰剂组、伊奈利珠单抗组与安慰剂组、萨特利珠单抗组与安慰剂组患者总体AE及SAE发生风险比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

对于不同分级和单项AE，先计算RR再进行χ^2检验。结果显示，试验（托珠单抗）组患者第3级AE发生率显著低于对照（硫唑嘌呤）组[RR=0.42，95%CI(0.20，0.89)，$\chi^2=5.81$，$P=0.02$]，该分级意义为“严重或具有医学意义但不会立即危及生命；导致住院或延长住院时间；致残；自利性生活活动受限”。试验（利妥昔单抗）组患者输液反应[RR=8.00，95%CI(1.10，58.46)，$\chi^2=8.58$，$P=0.01$]、恶心呕吐[RR=6.00，95%CI(0.79，45.63)，$\chi^2=5.76$，$P=0.05$]的发生风险均显著高于对照（安慰剂）组；试验（托珠单抗）组患者白血球减少症[RR=0.17，95%CI(0.06，0.47)，$\chi^2=17.34$，$P<0.01$]、恶心[RR=0.42，95%CI(0.20，0.89)，$\chi^2=5.81$，$P=0.02$]的发生风险均显著低于对照（硫唑嘌呤）组；试验（依库珠单抗）组患者上呼吸道感染[RR=2.29，95%CI(1.02，5.14)，$\chi^2=4.68$，$P=0.03$]的发生风险显著高于对照（安慰剂）组。

3　讨论

NMOSD曾被认为是MS的一种亚型。随着研究的深入，根据其免疫学特征，学者将其归纳为独立的临床疾病，而病理生理学的研究则证实，NMOSD与MS的细胞免疫介导不同，其为体液免疫介导[7]。研究指出，约70%～80%的NMOSD患者呈AQP4-IgG阳性，约20%～25%的AQP4-IgG阴性患者血清中存在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein，MOG）抗体[4]。

本研究结果显示，与参与间接比较的其他单克隆抗体相比，依库珠单抗在降低NMOSD患者复发风险、降低ARR及改善残疾进展这3项指标上的SUCRA值均为最高。在降低EDSS评分方面，3种以NMOSD为适应证的药物（依库珠单抗、萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗）的SUCRA值均高于托珠单抗、利妥昔单抗。安全性方面，总体AE及SAE的发生风险与对照组比较，差异均无统计学意义。对于不同分级与单项AE中有显著性差异的项目，对比药品说明书与已有文献报告，未发现有不一致。

本研究有以下几项局限性：(1)已有研究证明，NMOSD的发病与人种及性别相关，但本研究未能基于人种和性别进行亚组分析。(2)NMOSD的治疗常会伴随甾体类药物及其他免疫抑制剂的使用，且纳入研究对随机分配后的伴随用药所采取的措施存在差别，但本研究并未采用对患者进行进一步分层的方法。现已有Wingerchuk等[25]对依库珠单抗、萨特利珠单抗和伊奈利珠单抗按伴随用药措施进行分层，并以复发HR为主要指标开展了一项网状Meta研究，但此方法进一步稀释了受试人群，加大了组内偏倚。(3)本研究未能根据患者的免疫学特征进行分层级的讨论。(4)暂时难以根据长期随访结果对药品安全性进行全面评估。

本研究可能存在以下偏倚：(1)部分研究未进行适宜的随机化及盲法处理；(2)纳入的研究数及受试者群体总量较少；(3)未能进行进一步的敏感性分析及亚组分析；(4)部分数据转换可能会降低间接比较的效力；(5)部分指标的基线水平（如入组时的EDSS评分）并不均衡，且由于指标定义不一致，未能就确认残疾进展（confirmed disability progression，CDP）进行间接比较。

综上所述，根据现有RCT结合间接比较方法可得，依库珠单抗用于预防NMOSD复发在复发HR、ARR、EDSS评分变化3种结局指标上的效果均为最优；在改善残疾进展方面，依库珠单抗、萨特利珠单抗和伊奈利珠单抗效果优于托珠单抗、利妥昔单抗。安全性方面，部分不同分级及单项AE存在显著性差异，但未发现其与已有的文献及药品说明书的报告结果不一致。但受研究数量以及质量所限，上述结论仍须通过纳入更多高质量的临床试验进一步验证。

参考文献

[1] WINGERCHUK D M，BANWELL B，BENNETT J L，et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology，2015，85(2)：177-189.

[2] PAPP V, MAGYARI M, AKTAS O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review[J]. Neurology, 2021, 96(2): 59-77.
[3] SELLNER J, BOGGILD M, CLANET M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(8): 1019-1032.
[4] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南: 2021版[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6): 423-436.
[5] LUNN D, SPIEGELHALTER D, THOMAS A, et al. The BUGS project: evolution, critique and future directions[J]. Stat Med, 2009, 28(25): 3049-3067.
[6] JANSEN J P, TRIKALINOS T, CAPPELLERI J C, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report[J]. Value Health, 2014, 17(2): 157-173.
[7] WINGERCHUK D M, LENNON V A, LUCCHINETTI C F, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(9): 805-815.
[8] WINGERCHUK D M, LENNON V A, PITTOCK S J, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2006, 66(10): 1485-1489.
[9] LU G, BEADNALL H N, BARTON J, et al. The evolution of "No Evidence of Disease Activity" in multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 20: 231-238.
[10] GREEN S, HIGGINS J P. Preparing a cochrane review [M]//Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2008: 11-30.
[11] MACHIN D, CHEUNG Y B, PARMAR M K B, et al. Survival analysis : a practical approach[M]. 2nd ed. Chichester, Hoboken, NJ: Wiley, 2006: 1-25.
[12] DIAS S, SUTTON A J, ADES A E, et al. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5): 607-617.
[13] WOODS B S, HAWKINS N, SCOTT D A. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial[J]. BMC Med Res Methodol, 2010, 10: 54.
[14] SALANTI G, ADES A E, IOANNIDIS J P A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(2): 163-171.
[15] NIKOO Z, BADIHIAN S, SHAYGANNEJAD V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial[J]. J Neurol, 2017, 264(9): 2003-2009.
[16] TAHARA M, OEDA T, OKADA K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(4): 298-306.
[17] ZHANG C, ZHANG M N, QIU W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(5): 391-401.
[18] YAMAMURA T, KLEITER I, FUJIHARA K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. N Engl J Med, 2019, 381(22): 2114-2124.
[19] TRABOULSEE A, GREENBERG B M, BENNETT J L, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet Neurol, 2020, 19(5): 402-412.
[20] PITTOCK S J, BERTHELE A, FUJIHARA K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7): 614-625.
[21] CREE B A C, BENNETT J L, KIM H J, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10206): 1352-1363.
[22] MARIGNIER R, BENNETT J L, KIM H J, et al. Disability outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(3): e978.
[23] DIAS S, WELTON N J, SUTTON A J, et al. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials[J]. Med Decis Making, 2013, 33(5): 641-656.
[24] VAN VALKENHOEF G, DIAS S, ADES A E, et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis[J]. Res Synth Methods, 2016, 7(1): 80-93.
[25] WINGERCHUK D M, ZHANG I, KIELHORN A, et al. Network meta-analysis of food and drug administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurol Ther, 2022, 11(1): 123-135.

(收稿日期: 2022-08-01 修回日期: 2023-01-10)
(编辑: 刘明伟)