

小剂量利妥昔单抗治疗12例难治/复发原发性自身免疫性溶血性贫血患者疗效分析

高清妍 刘晨曦 李园 彭广新 李建平 李洋 叶蕾 樊慧慧 宋琳
张莉 井丽萍 周康 赵馨 杨文睿 武志洁 杨洋 熊佑祯 张凤奎

A monocentric retrospective study of low-dose rituximab in the treatment of 12 cases refractory or relapsed idiopathic autoimmune hemolytic anemia patients Gao Qingyan, Liu Chenxi, Li Yuan, Peng Guangxin, Li Jianping, Li Yang, Ye Lei, Fan Huihui, Song Lin, Zhang Li, Jing Liping, Zhou Kang, Zhao Xin, Yang Wenrui, Wu Zhijie, Yang Yang, Xiong Youzhen, Zhang Fengkui

Corresponding author: Zhang Fengkui, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: zhfk@hotmail.com

除支持治疗外,自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的治疗方法包括糖皮质激素(GC)治疗、脾切除术及免疫抑制治疗等。GC治疗是温抗体型AIHA(wAIHA)的一线治疗方案,绝大多数患者可获治疗反应。然而,仍有10%~20%的AIHA患者对GC治疗无反应,获得血液学反应者溶血复发也较常见,且近一半患者需GC长期维持治疗^[1-2],发生如骨质疏松、糖尿病等GC相关不良反应较为普遍,患者生活质量明显下降。因此,AIHA患者常需二线治疗。以往,AIHA二线治疗首选脾切除术,血液学反应率约为60%,疗效肯定但难于接受;传统免疫抑制剂如环磷酰胺、环孢素A等疗效不一(血液学反应率为40%~60%),且不良反应较大^[1-4]。利妥昔单抗(RTX)是靶向CD20抗原的鼠/人嵌合型IgG1κ单克隆抗体,通过特异性结合B淋巴细胞表面CD20抗原引起B细胞耗竭发挥免疫抑制作用,并兼具免疫调节活性^[5],用于相应恶性血液病及自身免疫病治疗取得良好疗效。近年,我们应用小剂量RTX治疗12例难治/复发原发性AIHA患者,现将其疗效及安全性报告如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2012年8月至2016年7月中国医学科学院血液病医院贫血诊疗中心接受小剂量RTX治疗的12例难治/复发原发性AIHA患者。所有患者均符合AIHA诊断标准^[6],并除外继发性AIHA。难治性AIHA:规范应用GC治疗至少3周无反应[HGB<80 g/L或HGB上升<20 g/L、

网织红细胞比值(Ret)>5%],或需GC长期治疗,维持血液学反应剂量超过等效泼尼松15 mg/d^[4]。复发性AIHA:规范应用GC治疗获得完全或部分血液学反应的患者,停药或维持治疗过程中HGB再下降和Ret进一步升高,需要再次治疗者。本研究复发患者复发≥2次。妊娠、哺乳期患者以及活动性病毒性肝炎、丙肝和HIV携带者不纳入本研究。

2. 治疗方案:利妥昔单抗每次100 mg,静脉滴注,每周1次,连用4周,为1个疗程。每次用药前30 min予盐酸异丙嗪25 mg、马来酸氯苯那敏8 mg口服,氢化可的松100 mg静脉输注。RTX输注期间观察并记录不良反应情况。患者均按计划接受治疗并进行随访,定期检查血常规和血生化。

3. 疗效评价:1个疗程RTX治疗后,参照《血液病诊断及疗效标准》^[7]及文献^[5,8]标准并略加修改评价疗效。①血液学完全缓解(CR):临床症状消失,HGB、Ret正常;②血液学部分缓解(PR):临床症状基本消失,无输血需求,HGB>80 g/L或较治疗前上升≥20 g/L,Ret≤5%;③无缓解(NR):治疗后仍有不同程度贫血或溶血症状,实验室检查结果未能达到PR标准。CR与PR均为有效。

结果

1. 患者基本情况:全部12例患者中男3例,女9例,中位年龄49.5(12~65)岁。wAIHA 8例,冷凝集素综合征(CAS)1例,温冷双抗体型2例,直接Coombs试验阴性AIHA 1例。Evans综合征患者4例。11例直接Coombs试验阳性患者抗体类型:IgG+C3型2例、IgG型3例、IgA型1例、IgG+IgA型2例、C3型1例、IgG+IgM+C3型2例。9例为难治性AIHA,3例为复发性AIHA。9例难治性患者中5例还曾接受免疫抑制剂、静脉丙种球蛋白等治疗,均未获血液学反应。RTX治疗前患者外周血中位HGB为69.5(23~102)g/L,中位RBC为1.93(0.37~2.66)×10¹²/L,中位Ret为11.48%(5.80%~40.50%),具体血细胞参数及血生化指标见表1。

2. 治疗结果:1个疗程RTX治疗后4周,3例患者获得疗效反应;治疗后8周,4例获得疗效反应;治疗后12周,8例获得疗效反应。至末次随访,12例难治/复发AIHA患者中9例获得血液学反应,中位获得血液学反应时间为12(4~16)周。其中CR 2例,PR 7例,总有效率为75.0%(9/12)。患者1个疗程RTX治疗后4周及12周外周血细胞参数及溶血相关指标变化详见表1。

3. 不同类型AIHA治疗效果:9例原发难治性AIHA患

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.016

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

者中7例获得疗效反应,3例复发性AIHA患者中2例获得疗效反应。8例wAIHA患者中,CR 2例,PR 5例,NR 1例。1例CAS患者疗效为PR,HGB波动于110~126 g/L,随访9个月无黄染、尿色异常,但遇冷手足仍有发绀症状。2例温冷双抗体型AIHA患者中,PR 1例,NR 1例。评估为NR的患者治疗前HGB 23 g/L,PLT $5 \times 10^9/L$,表现为Evans综合征。治疗后8周HGB 86 g/L,Ret 16.3%、PLT $11 \times 10^9/L$ 。此后该患者再接受2个疗程RTX治疗,至末次随访HGB 97 g/L,Ret 13.33%、PLT $114 \times 10^9/L$ 。1例直接Coombs试验阴性患者RTX治疗后连续观察16周末获缓解(第1个疗程RTX治疗NR),后因胆石症、胆囊炎,行脾脏+胆囊切除术治疗,达PR。4例非单纯温抗体型AIHA第1个疗程RTX治疗后,有效2例,均为PR。

4. 随访及复发再治疗:中位随访7(1~51)个月,第1个疗程RTX获得疗效反应的9例患者中3例分别于治疗后5、8、9个月复发。复发患者均接受二次RTX治疗,2例于治疗后4个月再获CR,现分别随访5和6个月,仍呈CR状态;另1例治疗后随访2个月NR。

5. 不良反应:全部12例患者共接受17个疗程RTX治疗,其中5个疗程中发生口腔或呼吸道感染,1个疗程中出现四肢水肿,1个疗程中合并室间隔缺损患者偶感心前区不适。经对症积极处理后均较快获得改善。

讨 论

本研究中,我们报告小剂量RTX治疗难治/复发原发性AIHA 1个疗程总有效率为75.0%(9/12),中位起效时间12周。12例患者共计接受17个疗程RTX治疗,5个疗程中出现轻度感染不良反应,总体治疗耐受良好。疗效反应率与文献[5,8-10]报道小剂量RTX治疗包含初治性AIHA患者总有效率(82.6%~100.0%)结果相近,而中位反应时间12周明显长于文献[5]报道(温抗体型治疗后16 d,冷抗体型治疗后19 d)。可能的原因有:①本组患者难治性AIHA更多;②三分之一为非单纯温抗体型AIHA;③未联合GC治疗,仅单用RTX治疗。

难治/复发原发性AIHA对小剂量RTX的疗效反应与自身红细胞抗体特征和疾病类型相关^[3,10]。本组8例wAIHA患者中7例有效,其中2例CR;而4例非单纯温抗体型AIHA患者第1个疗程RTX治疗后,2例有效,且均为PR。提示wAIHA疗效可能优于非单纯温抗体型AIHA。难治/复发原

发性AIHA患者对GC治疗敏感性不同,前者治疗无效或免疫抑制不充分,后者虽敏感但疗效维持不长久。二线应用小剂量RTX治疗,本研究结果显示原发难治性AIHA有效率77.8%,而复发患者66.7%,提示前期的GC治疗敏感性不能预测RTX疗效反应。鉴于非单纯温抗体型和难治性AIHA一线GC疗效欠佳,是否更早采用RTX治疗或可使患者更早获益;且对于复发AIHA患者,考虑到小剂量RTX单药治疗获得疗效反应所需中位时间长达12周,既往其GC治疗有效,是否采用GC联合小剂量RTX治疗更为合适,值得我们在今后的研究中进一步探讨。

RTX治疗难治/复发原发性AIHA获得血液学反应者仍可能再复发,多发生在治疗后1年内^[10]。本组9例获得疗效反应患者中3例复发,均在获得血液学反应后1年内发生。3例复发性AIHA患者再次RTX治疗,2例获得CR。提示小剂量RTX并非AIHA根治性治疗手段,获得疗效反应者是否需适时加以巩固维持治疗或联合其他免疫抑制剂以延长疗效持续时间,需进一步研究。

标准剂量RTX(每周375 mg/m²×4周)治疗高负荷B淋巴细胞增殖性疾病获得较好疗效,已达临床共识。对于B淋巴细胞负荷较小的AIHA、原发免疫性血小板减少症(ITP)等疾病来说,应用小剂量RTX(每次100 mg)可获得良好疗效^[9,11-12]。文献报道标准剂量RTX治疗AIHA总有效率为77%~87%^[13-15],其中温抗体型总有效率为71%~87%^[16-18],冷抗体型为45%~54%^[19-20]。小剂量RTX与标准剂量相比,总有效率大致相当,但其疗效维持时间相对较短,患者更易近期复发^[10,13-21]。因而,有关RTX治疗剂量疗效比较及治疗经济学等问题也仍需进一步研究。

综上,小剂量RTX治疗难治/复发原发性AIHA患者有效可靠,且患者耐受良好。本研究为回顾性分析,样本量小,随访时间也相对较短,结果应审慎采用。RTX作为新型强力B细胞免疫抑制剂,其对正常免疫功能的影响及更长期并发症的发生情况仍需评估,用于治疗难治/复发原发性AIHA是否需维持或联合其他免疫抑制剂等问题尚需进一步前瞻性研究。

参 考 文 献

[1] Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies[J]. Blood Rev, 2008, 22 (1):17- 31. DOI: 10.1016/j.blre.2007.08.001.
 [2] Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias[J]. Curr

表1 12例难治/复发原发性自身免疫性溶血性贫血患者小剂量利妥昔单抗治疗前后外周血细胞参数及血生化指标变化 [M(范围)]

时间	RBC($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	ARC($\times 10^9/L$)	Ret(%)	IBIL($\mu\text{mol}/L$)	LDH(U/L)
治疗前	1.93(0.37~2.66)	69.5(23~102)	260.1(94.1~700.7)	11.48(5.80~40.50)	63.4(25.0~232.5)	743.5(272~1676)
治疗后4周	2.61(1.27~4.79)	100(59~165)	207.0(93.9~471.9)	7.62(1.96~18.08)	32.6(7.3~57.9)	371(256~486)
治疗后12周	3.11(1.94~3.97)	105(55~165)	123.4(72.3~264.3)	4.13(1.96~9.79)	40.4(18.3~72.3)	291(276~397)

注:ARC:网织红细胞绝对计数;Ret:网织红细胞比值;IBIL:间接胆红素

- Opin Hematol, 2001, 8(6):411-416.
- [3] Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14 (4):304-313. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.014.
- [4] Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults [J]. *Blood*, 2010, 116(11):1831-1838. DOI: 10.1182/blood-2010-03-259325.
- [5] Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies [J]. *Blood*, 2012, 119(16):3691-3697. DOI: 10.1182/blood-2011-06-363556.
- [6] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学 [M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 1277.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007:69-70.
- [8] Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91 (6):546-551. DOI: 10.1111/ejh.12199.
- [9] 张小坤, 孙杰. 小剂量利妥昔单抗治疗老年自身免疫性溶血性贫血的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(3):236-238. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.012.
- [10] Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients [J]. *Blood*, 2014, 124 (19):2930-2936. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583021.
- [11] Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85 (4):329-334. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01486.x.
- [12] Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(9):886-889. DOI: 10.1002/ajh.23272.
- [13] Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study [J]. *J Intern Med*, 2009, 266(5):484-491. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02126.x.
- [14] Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children [J]. *Blood*, 2003, 101 (10):3857-3861. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3547.
- [15] Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martín JL, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89 (11):1073-1080. DOI: 10.1007/s00277-010-0997-y.
- [16] Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163 (3):393-399. DOI: 10.1111/bjh.12541.
- [17] Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(1):118-122. DOI: 10.1111/bjh.12486.
- [18] Laribi K, Bolle D, Ghnaya H, et al. Rituximab is an effective and safe treatment of relapse in elderly patients with resistant warm AIHA [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95 (5):765-769. DOI: 10.1007/s00277-016-2605-2.
- [19] Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients [J]. *Blood*, 2004, 103 (8):2925-2928. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3597.
- [20] Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47 (2):253-260. DOI: 10.1080/10428190500286481.
- [21] Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2015, 125(21):3223-3229. DOI: 10.1182/blood-2015-01-588392.

(收稿日期:2017-04-24)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部