



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.016

• 临床诊治经验与教训 •

小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素无效/复发成人原发免疫性血小板减少症的临床观察

樊凤娇 何继祥 黄月婷 徐兵 姜义荣

[关键词] 利妥昔单抗; 艾曲波帕; 原发免疫性血小板减少症

[中图分类号] R558+.2 [文献标识码] B

原发免疫性血小板减少症 (ITP) 是一种获得性自身免疫性出血性疾病, 主要发病机制是机体对自身抗原免疫耐受, 导致免疫介导的血小板破坏增多及产生不足^[1]。ITP 治疗首选糖皮质激素, 近期有效率约 80%, 但长期有效率较低, 80% 的患者在激素减量后反复发作^[2], 目前临床上尚无根治 ITP 的治疗方案, 对于糖皮质激素一线治疗无效或复发/依赖的患者, 如何维持其长期缓解或血小板计数处于相对安全水平是治疗的关键及难题。二线治疗方案中, 艾曲波帕作为二代口服的血小板生成素 (TPO) 受体激动剂 (TPO-Ras), 具有起效快 (1~2 周) 的特点, 但停药后疗效不能维持^[1]; 利妥昔单抗 (RTX) 通过与 CD20 结合达到清除 B 淋巴细胞、降低血小板抗体产生, 从而减少对血小板破坏的目的^[3], RTX 的应用使 ITP 患者可推迟脾切除术的时间, 甚至可避免行脾切除术, 但 RTX 起效时间需 4~8 周, 有效率约 47%~57%, 且用于成年人 ITP 的治疗剂量迄今尚无统一标准^[1]。脾切除术疗效可靠, 但其为有创治疗, 存在血栓、感染等手术相关风险, 同时近年来随着 TPO-Ras 及 RTX 的应用, 接受脾切除治疗的患者比例较前下降^[3]。本研究通过观察小剂量 RTX 联合艾曲波帕治疗糖皮质激素无效或复发 ITP 患者的疗效及安全性, 以期探寻维持长期疗效的可靠方案。

对象与方法

1. 对象: 2018 年 12 月~2020 年 4 月在东莞市人民医院血液内科经糖皮质激素治疗无效或复发的 ITP 患者 14 例。纳入标准: (1) 符合 2020 年成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗的中国专家共识^[1]; (2) 既往应用糖皮质激素治疗无效或复发。排除标准: (1) 重度感染; (2) 免疫功能缺陷; (3) 妊娠或哺乳期; (4) 乙肝、丙肝或 HIV 感染; (5) 重要脏器病变。本研究经东莞市人民医院伦理委员会审查同意, 所有患者在治疗前均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 治疗方案: 小剂量 RTX (罗氏公司) 100 mg 每周 1 次静脉滴注, 连续 4 周, 分别于第 1、8、15、22 天进行; 同时每周使用 5 g 人免疫球蛋白增强免疫力。艾曲波帕 (诺华公司) 初始剂量 25~50 mg/d 空腹口服给药, 根据患者的病情、PLT 计数及药物

使用说明书调整给药剂量, 最大剂量为 75 mg/d。若患者在治疗期间出现 PLT 计数 $<10 \times 10^9/L$ 和 (或) 活动性出血, 应及时采取对症支持治疗, 必要时给予 PLT 输注。

(2) 观察指标: 收集纳入患者的一般资料 (性别、年龄、病程) 及临床资料 (疾病类型、治疗情况等)。在艾曲波帕剂量调整期间每周至少检测 1 次血常规, 每 2 周至少检测 1 次肝肾功能; 剂量稳定后视病情延长检测间隔时间。主要观察指标: 患者治疗前后 PLT 计数变化、治疗后首次 PLT 计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的时间、治疗的总有效率 (ORR) 及起效时间; 次要观察指标: 患者治疗前后出血评分^[1]变化情况、随访期复发情况及不良反应的发生情况。药物不良反应根据 NCI (CTCAE 5.0) 标准进行严重程度分级。

(3) 随访及疗效评价: 对所有患者进行电话及查阅门诊、住院病历资料进行随访, 随访截止时间为 2020 年 7 月。疗效判定标准^[1]: 完全反应 (CR): PLT 计数 $>100 \times 10^9/L$ 且无出血; 有效 (R): PLT 计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加 2 倍且没有出血; 无效 (NR): PLT 计数 $<30 \times 10^9/L$ 或血小板计数增加不到基础值的 2 倍或有出血。ORR (%) = (CR + R) / 总例数 $\times 100\%$ 。复发: 治疗有效后, PLT 计数降至 $30 \times 10^9/L$ 以下或不到基础值的 2 倍或出现出血症状; 持续有效: 患者疗效维持至开始治疗后 6 个月及以上; 早期反应: 治疗开始 1 周达到有效标准。初步反应: 治疗开始 1 个月达有效标准。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 不符合正态分布的计量资料以 $M(\min \sim \max)$ 表示, 组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料和临床资料: 纳入的 14 例患者中, 男 10 例, 女 4 例, 年龄 24~83 岁, 中位年龄 53 岁, 病程 1 个月~4 年, 中位病程 3 年。4 例为新诊断 ITP, 10 例为慢性 ITP, 均伴有出血倾向, 其中 2 例新诊断 ITP 患者为重型 ITP。治疗前中位 PLT 计数为 $6(2 \sim 15) \times 10^9/L$, 中位骨髓巨核细胞基线计数为 31 (22~108) 个。全部患者既往均接受过 ≥ 2 种治疗方案, 均有糖皮质激素治疗史, 其中 6 例为糖皮质激素治疗无效患者, 8 例为复发患者。艾曲波帕的中位起始剂量为 25 (25~50) mg/d, 中位随访时间为 240 (35~368) d。具体情况见表 1。

2. 疗效: 全部患者接受治疗的中位时间为 95 (35~249) 天,

表 1 14 例小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕的 ITP 患者的一般资料及临床资料

序号	性别	年龄 (岁)	病程	合并症	骨髓巨核 细胞计数(个)	既往治疗方案	激素 疗效	治疗前出血 评分(分)	治疗前 PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	治疗前 B 淋巴细胞 百分比(%)
1	男	37	1 个月	HBP	108	GC、IVIg、rhTPO	无效	4	2	18.42
2	男	30	1 个月	无	50	GC、IVIg、rhTPO	无效	2	7	13.71
3	男	50	3 年	无	25	GC、IVIg、rhTPO、RTX、DAC	依赖	3	3	21.18
4	男	64	3 年	无	32	GC、rhTPO	依赖	1	5	19.31
5	男	83	3 年	HBP	22	GC、IVIg	无效	7	2	11.32
6	女	74	4 年	DM、CAP	32	GC、IVIg	依赖	6	15	17.53
7	女	24	3 年	无	22	GC、IVIg、艾曲波帕、rhTPO	依赖	3	11	22.20
8	女	32	3 年	无	35	GC、IVIg、艾曲波帕、rhTPO	依赖	5	7	17.76
9	男	58	3 年	HBP	21	GC、IVIg	无效	4	3	18.54
10	男	25	2 月	无	44	GC、IVIg、rhTPO	无效	6	3	21.42
11	男	56	4 年	DM、HBP	17	GC、IVIg、rhTPO、RTX	依赖	1	13	20.50
12	男	49	3 年	HBP	65	GC、IVIg、rhTPO	无效	5	8	19.31
13	女	64	1 个月	无	27	GC、IVIg、rhTPO	依赖	2	9	13.98
14	男	76	3 年	DM、HBP	30	MP、IVIg	依赖	3	5	14.72

序号	RTX 剂量 (mg/周 $\times 4$ 周)	艾曲波帕剂量 (mg/d)			治疗时间 (天)	随访时间 (天)	出血 评分(分)	PLT 计数 \geq 50 $\times 10^9/L$ 时间(天)	最高 PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	PLT 维持水平 ($\times 10^9/L$)	治疗后 B 淋巴细胞 百分比(%)	疗效	是否 停药
		起始	最高	维持									
1	100	25	50	25q. o. D.	249	249	0	25	256	100	0.1	CR	否
2	100	25	75	25	95	240	2	61	79	34	0.1	R	是
3	100	50	50	50	76	368	0	23	210	150	0.0	CR	是
4	100	25	50	25	187	187	0	18	81	49	0.0	R	否
5	100	50	75	75	35	35	7	21	41	10	0.0	R	是
6	100	25	50	25	135	135	1	26	226	110	0.0	CR	否
7	100	50	50	50	62	315	0	20	466	260	0.1	CR	是
8	100	25	50	75	85	326	0	31	89	75	0.1	R	是
9	100	25	50	25	116	116	3	54	312	109	0.1	CR	否
10	100	25	75	25q. o. D.	116	116	2	21	251	106	0.1	CR	否
11	100	25	50	25	95	307	0	34	389	172	0.0	CR	是
12	100	50	75	25	57	216	0	20	255	112	0.1	CR	是
13	100	25	50	25	81	185	1	27	81	23	0.0	R	是
14	100	50	50	25	105	105	3	22	71	46	0.0	R	否

注:HBP:高血压病;DM:糖尿病;CAP:社区获得性肺炎;GC:糖皮质激素;IVIg:静脉注射人免疫球蛋白;rhTPO:重组人血小板生成素;DAC:地西他滨;q. o. D.:隔日 1 次

治疗后 PLT 最高值中位数为 $218(41 \sim 466) \times 10^9/L$,明显高于基线 PLT 水平($Z = -3.297, P = 0.001$);PLT 计数达到 $50 \times 10^9/L$ 的中位时间为 24(18~61)天。14 例患者均治疗有效,其中 CR 患者 8 例(57.14%,新诊断 2 例+慢性 ITP 6 例),R 患者 6 例(42.86%,新诊断 2 例+慢性 ITP 4 例),2 例 NR;随访截止时有 8 例患者停药,其中 6 例患者成功停药,2 例停药后复发。动态监测患者 PLT 波动水平,PLT 维持中位数约 $103(10 \sim 260) \times 10^9/L$,高于基线 PLT 水平($Z = -3.296, P = 0.001$)。随访截止时出血评分中位数为 0(0~7)分,与治疗前的 3(1~7)分相比较明显降低($Z = -2.958, P = 0.003$)。6 例未停药患者根据血小板水平将艾曲波帕逐渐减量,其中 4 例为 25 mg/d,2 例减量至 25 mg 隔日 1 次。

3. 治疗相关不良反应:2 例患者在首次输注 RTX 时出现畏寒、发热,减慢输液速度,给予抗过敏治疗后症状逐渐消失,考虑为输液反应;上呼吸道感染、轻度转氨酶升高、乏力+肌肉酸痛各 2 例。治疗后有 8 例复查骨髓活检,均未见骨髓纤维化;全部患者均无静脉血栓栓塞发生。按 NCI(CTCAE 5.0)分级标准,所有不良反应均为 I~II 级,经对症支持处理后缓解,无因不良反应中止治疗病例。

讨 论

成人 ITP 的一线治疗用药首选糖皮质激素,约 60%~80% 的初诊 ITP 患者在治疗初期有反应,其中仅 20%~40% 持续有效^[5];约 80% 的患者进展为慢性 ITP。2019 年美国血液学会年会(ASH)建议,对于 ITP 病程持续 ≥ 3 个月且存在激素依赖或激素无效时,采用 TPO-Ras、RTX,而脾切除术应在诊断至少 1 年后采用^[5]。

艾曲波帕作为口服的小分子非肽类二代 TPO-Ras,可刺激巨核细胞分化成熟、产生 PLT,从而提升外周血 PLT 数量,已被作为 ITP 患者的二线治疗药物^[7-9]。其作用位点是 c-Mpl 跨膜区域,它与 rhTPO 相比无内源性 TPO 分子同源序列,不会产生 TPO 中和性抗体和交叉反应,无发生持久性 PLT 减少的风险^[10-11]。国外相关临床试验结果显示,艾曲泊帕治疗 ITP 的有效率高达 80% 左右,安全性与安慰剂相似,耐受性良好^[12-13],但有一项关于艾曲波帕治疗慢性 ITP 患者的临床研究认为,使用艾曲波帕能使 PLT 短时间内达到正常水平,但停药后 PLT 中位计数和出血症状分别在 2 周和 6 周后才能恢复到基线水平^[14]。艾曲波帕在国内 III 期第 1 阶段临床试验的结果亦肯定了其治疗中国成人慢性 ITP 的疗效^[15],并于 2017 年 12 月被中

国药品监督管理局批准上市作为 ITP 的治疗用药。但是艾曲波帕停药后疗效维持时间短,需长期用药维持疗效。

RTX 是针对 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原的嵌合单克隆抗体,通过补体和抗体依赖的细胞毒作用和诱导细胞凋亡途径,将患者体内 B 淋巴细胞破坏、溶解,阻碍其对 PLT 的破坏作用^[3]。Chugh 等^[16]发表的 Meta 分析结果显示,使用 RTX 标准剂量 375 mg/m²每周 1 次连续 4 周治疗成人 ITP 的 ORR 为 57%,1 年持续缓解率为 38%,5 年持续缓解率为 21%。小剂量 RTX(100 mg 每周 1 次共 4 次)治疗 ITP 的研究报道显示有效率为 60.5%^[17],与 RTX 标准剂量相近,但起效时间略延长^[18-19]。国外一项临床研究随访了 248 例经 RTX 治疗的 ITP 患者,从开始治疗起随访 60 个月,73 例(29.4%)患者有持续反应,其中有 24 例初始治疗有效后复发并再次接受 RTX 治疗的患者对 RTX 总体反应率达 92%,且 54% 患者具有长期反应^[20]。

本研究综合以上两种药物的特性共纳入 14 例患者进行小样本研究分析,结果显示全部患者均治疗有效,其中 CR 达 57.14%,仅 2 例患者治疗无效;起效时间约 7 天。至随访截止时间,共有 8 例患者停用艾曲波帕,其中 6 例成功停药,成功停药的 6 例患者中有 4 例既往分别单独应用艾曲波帕、RTX 治疗,均在停药后 3 个月内 PLT 计数复降至 $<20 \times 10^9/L$ 。采用本研究方案治疗后,其中 1 例在 95 天后成功停用艾曲波帕,并在随访时间 >10 个月的情况下 PLT 水平仍维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上。2 例患者曾使用 rhTPO 联合 RTX 治疗,PLT 计数不能较长时间维持在安全水平,调整为艾曲波帕联合 RTX 后随访近 1 年时间,PLT 计数仍维持在 $150 \times 10^9/L$ 以上。6 例未停药患者的艾曲波帕减量,仍维持有效;由此提示二者联合治疗的有效率较高,并可更好获得停药后的长期缓解。对于艾曲波帕后续的维持治疗,应根据患者的有效剂量来调整,如 50 mg/d 有效,应从 50 mg 每周 7 天用药改为每周 6 天,如果 PLT 计数仍能维持,则可将每周 6 天用药调整为每周 5 天,以此类推。减量时应遵循减天数、减间隔的原则,但如果出现 PLT 上升过快有血栓形成风险时,应立即停药,预防血栓发生。同时,本研究中发生的药物治疗相关不良反应均为 I ~ II 级,且可自行缓解或经对症处理后恢复,全部患者均未因不良反应中止治疗。

综上,艾曲波帕与 RTX 联合用药可以充分发挥二者作用机制互补的优势,在促进血小板生成的同时减少血小板的过度破坏。二者可在起效时间及疗效维持方面达到互补,既缩短起效时间,又保证长期的疗效,且在 RTX 起效后,可成功将艾曲波帕减量甚至停药,以降低治疗费用及减少长期用药不良反应的发生。但本研究样本量较小,此结论仍有待多中心、大样本的研究来进一步证实。

参 考 文 献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板

- 减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020,41(8):617-623
- [2] 刘祥祥,王健红,梁蓉. 小剂量利妥昔单抗联合地塞米松治疗成人原发免疫性血小板减少症的 Meta 分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(12):860-864.
- [3] 刘俊秀,张焕新,李德鹏,等. 利妥昔单抗联合治疗不同激素敏感性的 ITP 患者的疗效比较[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(5):1602-1606.
- [4] Chaturvedi S,Arnold DM,McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia:down but not out[J]. Blood,2018,131(11):1172-1182.
- [5] Zaja F,Carpenedo M,Baratè C,et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations[J]. Blood Rev,2020,41:100647.
- [6] Neunert C,Terrell DR,Arnold DM,et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Advances, 2019,3(23):3829-3866.
- [7] Gómez-Almaguer D. Eltrombopag-based combination treatment for immune thrombocytopenia[J]. Ther Adv Hematol,2018,9(10):309-317.
- [8] 张晓琳,侯明. 原发免疫性血小板减少症的诊疗进展[J]. 临床内科杂志,2020,37(1):5-7.
- [9] 刘莉,黎伟明,黄知平,等. 艾曲泊帕治疗酪氨酸激酶抑制剂相关性血小板减少症 5 例临床分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(12):886-887.
- [10] Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists[J]. Int J, Hematol,2013,98(1):10-23.
- [11] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors [J]. Clin Lymphoma Myeloma,2009,9 Suppl 3:S347-S356.
- [12] Cheng G,Saleh MN,Marcher C,et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study[J]. Lancet,2011,77(9763):393-402.
- [13] Saleh MN,Bussell JB,Cheng G,et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study[J]. Blood,2013,121(3):537-545.
- [14] Gonzalez-Porras JR,Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety[J]. Ther Adv Drug Saf,2018,9(6):263-285.
- [15] Yang R,Li J,Jin J,et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol,2017,176(1):101-110.
- [16] Chugh S,Darvish-Kazem S,Lim W,et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Haematol,2015,2(2):e75-e81.
- [17] Arnold DM,Dentali F,Crowther MA,et al. Systematic review; efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Intern Med,2007,146(1):25-33.
- [18] Zaja F,Battista ML,Pirrotta MY,et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Haematologica,2008,93(6):930-933.
- [19] Zhou H,Xu M,Qin P,et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP[J]. Blood,2015,125(10):1541-1547.
- [20] Deshayes S,Khellaf M,Zarour A,et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux[J]. Am J Hematol, 2019,94(12):1314-1324.

(收稿日期:2020-12-27)

(本文编辑:张一冰)