

## **A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anemia**

Henrik Birgens , Henrik Fredriksen , Hans C Hasselbach

British Journal of Haematology 2013, 163 393-399

### **Úvod:**

Tepelná autoimunitní hemolytická anemie (WAIHA) je jedna z nejčastějších získaných hemolytických anemií. Patogeneze onemocnění spočívá v produkci autoprotilátek s teplotním optimem 37 stupňů Celsia proti epitopům na membráně erytrocytů. Onemocnění je možno rozdělit na primární a sekundární formu. U sekundární formy nemoci je přítomna kauzální příčina, jako je například chronická lymfocytární leukemie či systémový lupus erytematódes. Standardní terapie WAIHA spočívá v podávání kortikosteroidů v první linii léčby. Tato terapie dosahuje dlouhodobou remisí v cca 30% pacientů . V případech selhání kortikoidů je indikováno podání II. linie léčby, jako je splenektomie či podání imunosupresivní terapie léky. Používány jsou cyklofosamid, ciclosporin, azatioprin. Rituximab je chimérická humánní monoklonální protilátka zaměřená proti CD20 antigenu, jež je exprimován na povrchu B lymfocytů. Rituximab je v současnosti schválen pro léčbu maligních B lymfomů či revmatoidní artritidy. Použití rituximabu bylo s úspěchem zkoumáno i u jiných onemocnění s autoimunitní etiopatogenezí jako je imunitní trombocytopenie nebo chladová hemolytická anemie.

### **Pacienti a metodika**

Jedná se o klinickou studii fáze III. pro pacienty s nově diagnostikovanou symptomatickou tepelnou WAIHA s pozitivitou přímého antiglobulinového testu.(pozitivní anti IgG samotné či kombinace anti IgG a anti C3d). Do studie byli zahrnuti i pacienti s AIHA a jiným autoimunitním onemocněním jako jsou níže maliní B lymfoproliferace. Pacienti byli v rámci studie rozděleni na základě randomizace do dvou větví, první větev byla léčena monoterapií kortikosteroidy (prednisolon v dávce 1.5mg/kg po dobu 2 týdnů), celkově 32 pacientů s následným postupným snížením dávky kortikoidů, druhá větev 32 pacientů byla léčena kombinovanou terapií kortikoidy( ve stejné dávce jako první větev) a navíc rituximabem dávce 375 mg /m<sup>2</sup>, celkově 4 dávky ve 4 po sobě jdoucích týdnech. Primárním cílem studie byla analýza rozdílů v léčebné odpovědi mezi oběma skupinami. Hodnocení léčebné odpovědi bylo provedeno v měsíci 3,6,12 po zahájení terapie. Kompletní remise byla definovaná jako normalizace hladiny hemoglobinu bez podávání souběžné imunosupresivní terapie. Parciální odpověď byla definovaná jako normalizace hladiny hemoglobinu při přetrvávající léčbě nízkodávkovaným prednisonem.

### **Výsledky**

Po 3 měsících od zahájení terapie byla kompletní remise –(CR) či parciální remise (PR) zjištěna u cca 50% pacientů v obou skupinách. Po 6 měsících většina reagujících pacientů splnila kritéria kompletní remise, s tím že ve skupině pacientů léčených kombinovanou terapií byla signifikantně vyšší četnost dosažení CR. Po 12 měsících od zahájení terapie byla uspokojivá léčebná odpověď zjištěna u 75% pacientů léčených kombinací rituximab a prednisolon oproti 36% léčených pouze prednisonem (P=0.003) Přežití bez relapsu onemocnění bylo jednoznačně lepší ve skupině kombinované léčby než

při monoterapii. Po 36 měsících je 70% pacientů v kombinované větvi stále v remisi onemocnění oproti 45% pacientů ve větvi s kortikoidy.

**Bezpečnost :**

V oblasti nežádoucích účinků nebyly ve sledovaných větvích rozdíly.

**Závěr:**

Publikovaná randomizovaná studie prokázala superioritu kombinované terapie rituximabem s prednisolonem nad monoterapií prednisolonem u pacientů s tepelnou hemolytickou anémií v první léčebné linii.

Zpracoval MUDr. Libor Červínek