

• 专家共识 •

利妥昔单抗超说明书用药专家共识

利妥昔单抗超说明书用药编写专家组

摘要：利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是特异性作用于 B 细胞表面的 CD20 抗原的单克隆抗体，已被国家药品监督管理局批准用于治疗非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病。而在临床实践中，RTX 已用于多种自身免疫性相关疾病，如免疫性血小板减少症、干燥综合征、系统性红斑狼疮等，这些均属于超说明书用药。为科学指导 RTX 的超说明书用药，通过对国内外 RTX 的药品说明书、指南、专家共识、临床研究的循证医学证据进行分析和评价，制定本专家共识。

关键词：利妥昔单抗；超说明书用药；专家共识

中图分类号：R969.3 文献标志码：B 文章编号：1007-7693(2024)16-2298-13

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232050

引用本文：利妥昔单抗超说明书用药编写专家组. 利妥昔单抗超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(16): 2298-2310.

Expert Consensus on the Off-Label Use of Rituximab

Expert Group of the Off-label Use of Rituximab

ABSTRACT: Rituximab(RTX) is a monoclonal antibody specific for CD20 antigens on B cells and has been approved by the National Medical Products Administration for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. In the clinical, RTX has been used in a variety of autoimmune-associated diseases, such as immune thrombocytopenia, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus etc., all of which are beyond off-label drug use. The aim of this article is scientifically management of the off-label use of RTX based on international and domestic RTX medication instructions, guidelines, expert consensus, and trustworthy clinical trials.

KEYWORDS: rituximab; off-label drug use; expert consensus

在真实世界中，由于药物临床试验周期长、说明书修改审批程序复杂耗时等多种因素，使得药品说明书的信息更新往往滞后于临床实践，进而导致超药品说明书用药现象，尤其是对于某些特殊人群及难治性疾病。超说明书用药又称“药品说明书外用法”或“药品未注册用法”，是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[1]。

利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是特异性作用于 B 细胞表面 CD20 分子结合的人鼠嵌合单克隆抗体，已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准用于治疗滤泡性非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血

病。此外，FDA 尚批准 RTX 用于治疗类风湿关节炎、寻常型天疱疮、肉芽肿性多血管炎以及显微镜下多血管炎。近年来，RTX 已用于多种自身免疫性系统疾病，如免疫性血小板减少症、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等。本共识基于国内外关于 RTX 的药品说明书、指南、专家共识、临床研究的循证医学证据进行分析和评价，旨在为 RTX 的超说明书用药提供参考。

1 NMDA 批准的适应证及用法用量

1.1 滤泡性非霍奇金淋巴瘤

初始治疗：作为单一药物推荐剂量为 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，每周 1 次，共 4 次；联合化疗的推荐剂量为每疗程 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，共 8 个疗程。维持治疗：初治患者经 RTX 联合化疗完全或部分缓解后，可接受 RTX 单药维持治疗，推荐剂量为 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，每 8 周治疗 1 次，共 12 次。复发后再治疗：推荐

基金项目：浙江省自然科学基金项目 (YY22H300974)；浙江省中医药科技计划项目 (2013ZZ009)

剂量为 375 mg·m⁻²，每周 1 次，共 4 次。

1.2 弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

与环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)、多柔比星 (pirarubicin, ADM)、长春新碱 (vincristine, VCR)、泼尼松 (prednisone, PDN)(CHOP 方案) 联合，推荐剂量为 375 mg·m⁻²，每个化疗周期第 1 天使用。

1.3 慢性淋巴细胞白血病

与氟达拉滨 (fludarabine, A)、CTX(FC 方案) 合用，每 28 d 为 1 个周期，推荐剂量第一疗程为 375 mg·m⁻²，后续疗程为 500 mg·m⁻²，每 1 个化疗周期第 1 天使用。

2 超说明书用药专家共识制定流程

首先由执笔作者及专家团队人员检索已发表的临床研究证据、指南与专家共识，整理和撰写共识初稿，经多轮专家组会议讨论和修改，最终达成本共识。

检索策略：检索 PubMed、中国知网和万方医学数据库。PubMed 的检索式 Rituximab[Title/Abstract] 或 MabThera[Title/Abstract] 或 Anti-CD20 Monoclonal Antibodies[Title/Abstract]。在中国知网和万方医学数据库使用检索式为关键词：“利妥昔单抗”或“美罗华”，检索范围为建库至 2022 年 10 月。PubMed 检索得到并最终纳入的文献资料包括 II 期和 III 期临床试验、回顾性研究、系统评价和 meta 分析。中国知网和万方医学数据库纳入的文献资料包括 II 期和 III 期临床试验以及发表在中华医学系列杂志上的 meta 分析。检索流程见图 1。此外，检索美国国立实践技术指

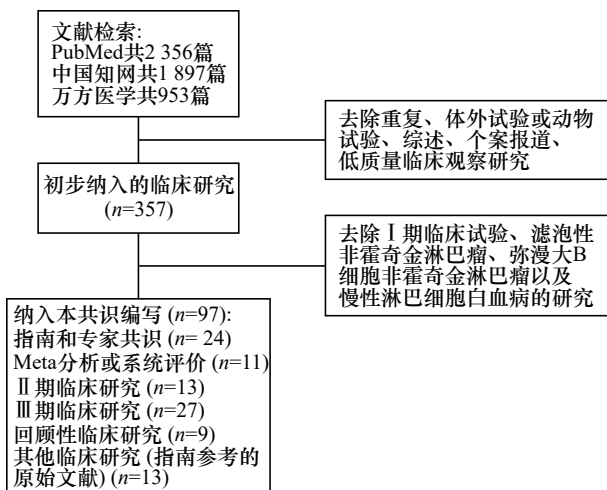


图 1 检索流程图

Fig. 1 Flow chart of trial selection process

南库、加拿大医学会临床实践指南库、苏格兰学院间指南库、美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 以及医脉通临床指南库，并对相关参考文献进行二次检索和筛选纳入，纳入文献的证据类别和推荐等级参考 Thomson 分级及 GRADE 标准系统，具体见表 1~2。

表 1 证据等级评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria of evidence category

等级	来源
Category A	随机对照试验的荟萃分析; 多个、设计良好、大规模的随机临床试验
Category B	结论冲突的随机对照试验的荟萃分析; 小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验; 非随机研究
Category C	专家意见或共识; 个案报道或系列案例
No Evidence	没有证据

表 2 证据推荐评价标准

Tab. 2 Evaluation criteria and recommend evidence level

等级	是否推荐	含义
Class I	推荐(Recommended)	药物治疗方案已被证实有效, 推荐使用
Class IIa	大多数情况下推荐 (Recommended, In Most)	药物治疗方案通常认为是 有用的, 在大多数情况下 推荐使用
Class IIb	在某些情况下推荐使用 (Recommended, In Some)	药物治疗方案可能有效, 在 某些情况下推荐使用, 但大多数情况下不推荐 使用
Class III	在某些情况不推荐使用 (Not Recommended)	药物治疗方案没有效果, 应 避免使用
Class Indeterminate	不明确	

3 超说明书用药

3.1 类风湿关节炎

推荐意见 1: 推荐 RTX 联合甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)，用于对一种或多种 TNF 抑制剂治疗效果欠佳的成人中重度类风湿关节炎 (证据级别 A; 推荐等级 I)。

在 1 项共纳入 520 例患者的随机双盲 III 期临床试验 (REFLEX) 中发现，RTX 可显著提高 TNF 抑制剂抵抗的类风湿关节炎患者的 ACR20/50/70 ($P < 0.0001$)，并可改善乏力、疲劳等症状^[2-3]。另一项共纳入 748 例患者的随机双盲 III 期临床试验 (IMAGE) 研究发现，在第 52 周，相比于 MTX 单药组，RTX(2×500 mg)+MTX 组和 RTX(2×1 000 mg)+MTX 组均可显著延缓早期活动性类风湿关节炎患者的关节损伤进展和提高生活质量^[4-5]。2 年结果分析表明，RTX(2×1 000 mg)+

MTX 组具有更好的影像学和临床表现^[6]。基于此, FDA 批准 RTX 联合 MTX 用于治疗对一种或多种 TNF 抑制剂反应欠佳的成人中重度活动性类风湿关节炎, 方案为 RTX 每次输注 1 g, 共 2 剂, 间隔 2 周, 随后每 24 周进行 1 个疗程, 或根据临床评估情况, 但不应早于 16 周 1 次。2019 EULAR 建议, 对于传统抗风湿药不能改善病情, 且存在不良预后因素时, 可加用生物制品-抗风湿药或靶向合成-抗风湿药, 其中, 生物制品-抗风湿药包括 RTX(证据等级 1a, 推荐强度 A)^[7]。美国 FDA 已批准 RTX 用于对一种或多种 TNF 拮抗剂疗效欠佳的成人中重度类风湿关节炎的治疗, 需与 MTX 联合。

3.2 抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关血管炎 (associated vasculitides, AAV)

推荐意见 2: 推荐 RTX 联合糖皮质激素, 用于 ≥ 2 岁患者肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) 和显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)(证据级别 A; 推荐等级 I)。

一项共纳入 197 例 GPA 和 MPA 患者的随机双盲非劣效性试验 (RAVE 研究) 对比 RTX 与 CTX 的疗效和安全性。以伯明翰系统性血管炎活动评分 (BVAS/WG) 为 0 且在 6 个月内完成激素减量为主要终点。RTX 组达到主要终点符合非劣效性标准 (64% vs 53%, $P < 0.001$); RTX 诱导缓解的疗效优于以 CTX 为基础的方案 (67% vs 42%, $P = 0.01$)。安全性方面 2 组间无差异^[8]。随访 6 个月时, RTX 治疗蛋白酶 3 (anti-proteinase 3, PR3)-AAV 的完全缓解率 (complete remission, CR) 优于 CTX 组 (65% vs 48%, $P = 0.04$)。RTX 治疗复发的 PR3-AAV 更易达到 CR^[9]。在 RITUXVAS 研究中亦发现 RTX 与 CTX 在诱导 ANCA-AAV 肾损害缓解方面具有相似的作用和安全性^[10]。而在一项多中心随机对照 III 期临床试验 (MAINRITSAN2) 研究中, 根据 ANCA 和 CD19⁺B 淋巴细胞计数水平调整的 RTX 给药方案与固定 RTX 给药方案在防止疾病复发上效果一致, 不良事件发生上也无明显差异, 但个体化给药所需 RTX 剂量较少^[11]。FDA 批准 RTX 联合糖皮质激素用于治疗 ≥ 2 岁儿童和成人的 MPA 和 GPA。2021 年美国风湿病学会/血管炎基金会针对 MPA/GPA 治疗建议中, RTX 可用于诱导缓解治疗、维持缓解治疗 (证据等

级: 极低—中)^[12]。

3.3 寻常型天疱疮

推荐意见 3: 推荐 RTX 用于成人中重度寻常型天疱疮 (证据级别 A; 推荐等级 I)。

1 项多中心开放标签的随机对照 III 期临床试验对 RTX 联合短期 PDN 治疗天疱疮进行研究。90 例首次治疗的天疱疮患者按 1:1 随机分为 RTX+短期 PDN 组 (1 g, d0、d14; 0.5 g, 第 12、18 个月; PDN 0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 3~6 个月逐渐减量; $n = 46$) 和 PDN 单药组 (1.0~1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 12~18 个月内逐渐减量; $n = 44$)。结果发现, 在第 24 个月, RTX+短期 PDN 组的完全缓解率优于 PDN 单药组 (89% vs 34%, $P < 0.001$)。安全性方面, PDN 单药组 3~4 级不良反应发生率高于 RTX+短期 PDN 组 ($P = 0.002$)^[13]。在另一项多中心随机双盲 III 期临床试验中发现, 相比于霉酚酸, 在中重度寻常型天疱疮治疗上 RTX 能获得更持久的完全缓解、更少的激素用量, 但严重不良反应发生率高^[14]。其他回顾性研究和 1 篇系统评价也发现 RTX 对难治性或复发天疱疮有治疗效果^[15-16]。FDA 亦批准 RTX 用于成人中重度寻常型天疱疮的治疗。2017 英国皮肤科医师协会指南中亦推荐使用 RTX (推荐强度 B, 证据等级 1+)^[17]。

3.4 视神经脊髓炎谱系障碍 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)

推荐意见 4: 推荐 RTX 用于血清 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD (证据级别 B; 推荐等级 II a)。

1 项多中心随机对照 II/III 期临床试验对 RTX 用于 NMOSD 的疗效和安全性进行评估。纳入 38 例血清水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体阳性且 EDSS 评分 ≤ 7 分的患者, 分为 RTX 组 ($n = 19$) 和安慰剂组 ($n = 19$)。在 72 周随访期间, RTX 组无复发, 安慰剂组有 7 例 (37%) 复发 (组间差异 36.8%, $P = 0.005$)。安全性方面, RTX 组共报道 4 例严重不良反应, 为腰椎压缩性骨折和右脚甲周感染 ($n = 1$)、复视 ($n = 1$) 和子宫癌 ($n = 1$)^[18]。在一项纳入 68 例 NMOSD 的非双盲 RCT 中发现, RTX 在降低年复发率和 EDSS 评分上优于硫唑嘌呤^[19]。一项纳入 46 项研究共涉及 438 例患者的系统评价发现, RTX 可导致年复发率平均降低 0.79 以及 EDSS 评分平均降低 0.64, 提示 RTX 可减少 NMOSD 复发频率和减缓神经功能障碍进展^[20]。2021 国内指南推荐 RTX 用于

NMOSD 的序贯治疗(预防复发治疗)^[21]。2018 法国实践指南推荐单用 RTX, 而不是联合使用糖皮质激素治疗 NMOSD^[22]。

3.5 SLE

推荐意见 5: 推荐 RTX 用于中重度活动性 SLE(证据级别 B; 推荐等级 II b)。

1 项随机双盲 II/III 期临床研究评估 RTX 治疗中重度活动性肾外 SLE 的疗效和安全性。共纳入 257 例患者, 以 2:1 随机分为 RTX 组 (1 g, d1、d15、d168、d182; $n=169$) 和安慰剂组 ($n=88$), 2 组均给予 PDN 并逐渐减量。结果, RTX 组和安慰剂在主要临床反应和部分临床反应上无差异 (12.4% vs 15.9%, 17.2% vs 12.5%)。而在以 MTX 为背景免疫抑制剂亚组分析中, RTX 组 ($n=44$) 相比于安慰剂组 ($n=22$) 在 52 周可提高 BILAG 评分 ($P=0.007$)。2 组间严重不良反应发生率无差异^[23]。在 2 项多中心回顾性研究中, RTX 用于难治性 SLE 可达较好的临床结局^[24-25]。2019EULAR 建议指出, 对于威胁器官的难治性 SLE 或对标准免疫抑制剂不耐受或有禁忌证时, 可考虑使用 RTX(2b/C)^[26]。国内指南中亦表明: 对出现血小板减少症或自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 的患者, 建议使用激素 (2D) 或静脉注射免疫球蛋白 (2D) 治疗, 效果不佳者可加用免疫抑制剂 (2D) 治疗; 上述治疗均无效者, 或出现危及生命的血液系统受累者, 可考虑使用 RTX(2C) 治疗^[27]。

3.6 狼疮肾炎

推荐意见 6: 推荐 RTX 用于顽固性狼疮肾炎 (证据级别 B; 推荐等级 II b)。

尽管在 1 项纳入 144 例 III 型或 IV 型狼疮肾炎患者的随机对照 III 期临床试验中, 并未证实 RTX 联合霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF)+激素的治疗效果优于 MMF+激素^[28]。但在一项对比 RTX、他克莫司、MMF 和 CTX 治疗狼疮肾炎的 meta 分析中, 4 种药物在部分缓解和感染方面无统计学差异, 而 RTX 的完全缓解率明显高于 MMF($OR=2.60$, 95%CrI=1.00~7.10), 且似乎比 CTX 更有效 ($OR=4.20$, 95%CrI=1.70~14.00), 但 RTX 的感染发生率高于其他药物^[29]。欧洲指南建议对于一线治疗无反应或难治性狼疮肾炎, 可考虑给予 RTX(1 g, d0、d14)(2b/C)^[30]。同样, 国内指南亦认为对于顽固性狼疮肾炎或反复复发狼疮

肾炎可联合使用 RTX^[31]。

3.7 膜性肾病

推荐意见 7: 推荐 RTX 用于至少有 1 个疾病进展危险因素膜性肾病 (证据级别 B; 推荐等级 II b)。

1 项多中心随机对照 III 期临床试验中, 病理证实的原发性膜性肾病和肾病综合征患者经 6 个月的非免疫抑制剂抗蛋白尿治疗 (nonimmunosuppressive antiproteinuric treatment, NIAT) 后随机分为 RTX+NIAT 组 ($375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、d1、d8; $n=37$) 和 NIAT 组 ($n=38$)。主要结局指标为第 6 个月蛋白尿完全缓解或部分缓解的联合终点。结果 RTX+NIAT 组在第 6 个月完全缓解和部分缓解率为 35.5%, 与 NIAT 组 (21.1%) 无差异 ($P=0.21$)。在第 3、6 个月, 2 组抗 PLA2R 抗体耗竭率分别为 56% vs 4.3% ($P<0.001$)、50% vs 12% ($P=0.004$)。至随访 17 个月, RTX+NIAT 组缓解率优于 NIAT 组, 分别为 64.9%、34.2% ($P<0.01$)^[32]。在一项前瞻性配对研究中, RTX 可持续减少对常规免疫抑制剂无应答或短暂应答的特发性膜性肾病患者的蛋白尿^[33]。另外, 一项对比 RTX 和环孢素的 II/III 期临床试验 (MENTOR) 表明, RTX 在第 12 个月蛋白尿缓解上非劣效于环孢素, 但在第 24 个月, RTX 有更好的蛋白尿缓解情况^[34]。而在另一项 III 期临床试验 (STARMEN) 中, 交替使用激素与 CTX 治疗原发性膜性肾病的蛋白尿缓解情况优于序贯使用他克莫司和 RTX^[35]。2021KDIGO 建议对至少有一个疾病进展危险因素膜性肾病患者, 考虑使用 RTX 或 CTX 和交替使用糖皮质激素治疗 6 个月, 或以他克莫司为基础治疗 6 个月 (B 级)^[36]。

3.8 局灶性节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 和微小病变肾病 (minimal change disease, MCD)

推荐意见 8: 推荐 RTX 用于成人频繁复发的或激素依赖的 FSGS(证据级别 B; 推荐等级 II b)。

推荐意见 9: 推荐 RTX 用于成人频繁复发的或激素依赖的 MCD(证据级别 B; 推荐等级 II b)。

1 项回顾性队列研究纳入 49 例 MCD 患者和 21 例 FSGS 患者, 所有患者均接受 4 剂 RTX ($375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$) 治疗, 在患者能达到并保持缓解 6 个月, 给予选择性的 RTX 巩固治疗 (1~2 剂, $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)。21 例 FSGS 患者中, 有 7 例部分缓解 (33.33%), 13 例完全缓解 (61.9%); 49 例 MCD

患者中,有8例部分缓解(16.33%),39例完全缓解(79.59%)。平均复发次数从RTX治疗前的(3.7±2.5)次降至治疗后的(0.8±1.8)次($P<0.001$)。年复发次数从治疗前的(1.3±1.2)次降至治疗后的(0.2±0.3)次($P<0.001$)。Cox比例风险模型显示,未接受RTX巩固治疗的患者复发风险显著高于接受RTX巩固治疗的患者($P<0.001$)^[37]。给予激素依赖性 or 频繁复发的MCD/FSGS患者1~2剂RTX亦可减少复发次数以及激素给药剂量^[38]。另有2项系统评价和meta分析亦支持该结论^[39-40]。国内专家共识亦推荐:①对激素抵抗的原发性FSGS患者,CNI治疗失败或不耐受,考虑使用CTX、RTX和MMF等方案治疗;②FSGS缓解后出现频繁复发或激素依赖可加用CNI、CTX或RTX^[41]。2021KDIGO推荐RTX用于治疗频繁复发或激素依赖的MCD(1C)^[36]。

3.9 难治性肾病综合征

推荐意见 10: 推荐 RTX 用于儿童频繁复发(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)或激素依赖性肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)(证据级别 B; 推荐等级 II a)。

1项多中心双盲随机对照Ⅲ期临床试验评估 RTX 用于≥2岁具有FRNS/SDNS的患者的有效性及安全性。纳入48例患者,发现 RTX 组的中位无复发时间显著长于安慰剂组(267 d vs 101 d; $P<0.0001$),且 RTX 组激素使用剂量明显下降。2组间严重不良反应发生率无差异^[42]。另一项儿童SDNS的非劣性随机对照研究中,相比PDN, RTX+PDN可显著降低24 h尿蛋白量,并显著减少PDN维持缓解剂量^[43]。一项纳入54例难治性SDNS患儿的开放标签随机对照研究中,分为 RTX+激素+CNI组 and 标准治疗组,治疗3个月后, RTX 可显著减少平均尿蛋白量(0.11 g·d⁻¹ vs 0.36 g·d⁻¹, $P<0.003$)。 RTX 组有50%患儿在9个月停药情况下仍保持缓解状态^[44]。基于此,2021KDIGO指南亦推荐 RTX 用于儿童FRNS/SDNS^[36]。

3.10 原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)

推荐意见 11: 推荐 RTX 用于 ITP(证据级别 B; 推荐等级 II b)。

在1项多中心随机对照Ⅲ期临床试验中, RTX 组(375 mg·m⁻², 每周1次,共4次; $n=55$)

相比于安慰剂组($n=54$),虽然在随访的72周时间里,总反应率和完全缓解率2组间无差异,但 RTX 组反应持续时间优于安慰剂组(36周 vs 7周, $P=0.01$)^[45]。另一项随机对照Ⅲ期临床试验对比地塞米松单药($n=71$)与 RTX+地塞米松($n=62$)治疗原发性ITP的有效性,至随访6个月,58%的联合组患者与37%单药组患者血小板可恢复至 $50\times10^9\cdot L^{-1}$ ($P=0.02$),且 RTX+地塞米松组具有更长的维持缓解期^[46]。在激素抵抗或复发ITP患者中,全反式维甲酸联合低剂量 RTX 相比低剂量 RTX 给药可提高总反应率(80% vs 59%)、完全缓解率(40% vs 25%)^[47]。1项Ⅱ期临床试验评估3种 RTX 给药方案治疗ITP的有效性,分别为方案A: 375 mg·m⁻²,每周1次,共4剂;方案B: 375 mg·m⁻²,每周1次,共2剂,若15 d内无反应或6周反应消失则额外给予2剂;方案C: 750 mg·m⁻²,每周1次,共2剂。70 d内总反应率分别为52%、47%、49%。提示低剂量高频次给药治疗ITP的可行性^[48]。而单剂 RTX(375 mg·m⁻²)与低剂量 RTX(100 mg, 每周1次,共4剂)相比,两者在总反应率和完全缓解率上无差异^[49]。另有一项纳入12项RCT研究的meta分析显示, RTX 在第6个月、12个月的总反应率、部分缓解率以及完全缓解率等均优于对照组^[50]。国内专家共识、ASH均推荐 RTX 用于成人ITP的二线治疗^[51-52]。

3.11 免疫性血栓性血小板减少性紫癜(immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP)

推荐意见 12: 推荐 RTX 用于 iTTP(证据级别 B; 推荐等级 II b)。

一项多中心开放标签的前瞻性队列研究对比 RTX 治疗严重 iTTP 的疗效和安全性。该研究分为 RTX+血浆置换组($n=22$)和对照组($n=53$),对照组采用方案为血浆置换±VCR(每周1.5 mg·m⁻²,最大剂量2 mg, 1~4次)±CTX(每月800 mg·m⁻², 4~6次)。结果 RTX 组虽然达到持续缓解所需血浆容量与对照组相比无显著差异,但达到持续缓解时间显著缩短($P=0.03$)。 RTX 组21例存活患者全部在35 d内恢复血小板计数,而对照组只有78%恢复($P<0.02$)^[53]。另一项非随机Ⅱ期临床试验证实 RTX 可显著减少非ICU患者的住院天数, RTX 亦可显著减少复发(10% vs 57%, $P=0.011$)^[54]。1篇系统评价亦表明 RTX 具有更高的预防复发率

和低死亡率^[55]。中国、日本指南均认为 RTX 通过选择性耗竭 B 淋巴细胞而降低 ADAMTS13 抑制物或 IgG 抗体滴度,有效恢复血浆 ADAMTS13 活性。iTTP 急性发作期使用 RTX 可提升治疗有效率,降低早期死亡率,减少复发率,延长缓解期推荐剂量为 375 mg·m⁻²,每周 1 次,连用 4 周^[56-57]。

3.12 AIHA

推荐意见 13: 推荐 RTX 用于 AIHA(证据级别 B; 推荐等级 II b)。

1 项多中心随机对照 III 期临床试验评估 RTX 在新发温抗体型 AIHA 患者中的疗效。64 例患者按 1:1 的比例随机分为 RTX+PDN 组组和 PDN 组。RTX 组予 375 mg·m⁻²,每周给药 1 次,共 4 次;PDN 组 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 给药 2 周后逐渐减量,以最低剂量维持血红蛋白正常。第 12 个月,RTX 联合组与单药组完全缓解率分别为 75%、36%($P<0.003$);RTX 联合组的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 高于 PDN 组 ($P=0.02$)^[58]。法国一项 III 期临床试验具有相同结论^[59]。1 项纳入 29 例慢性冷凝集素病患者的单臂临床试验,采用 RTX 375 mg·m⁻²(d1、d29、d57、d85)+FA40 mg·m⁻²(d1-5、d29-34、d57-61、d85-89) 治疗。结果 6 例 (21%) 达到完全缓解,16 例 (55%) 达到部分缓解,估计中位反应持续时间 >66 个月^[60]。1 项多中心回顾性研究发现,RTX-苯达莫司汀相比于 RTX-FA 治疗冷凝集素病具有更高的总缓解率和完全缓解率 (78% vs 62%; 53% vs 38%),且 RTX-FA 似乎具有较高的长期不良反应风险^[61]。国内外指南推荐 RTX 用于 AIHA 的二线治疗,如有克隆性疾病依据,可加用 FA^[62-63]。

3.13 重症肌无力 (myasthenia gravis, MG)

推荐意见 14: 推荐 RTX 用于难治性 MG(证据级别 B; 推荐等级 II a)。

1 项前瞻性多中心 II 期临床试验评估 RTX 治疗肌肉特异性受体酪氨酸激酶 (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 型 MG 的疗效。该研究分为 RTX 组 ($n=24$) 和对照组 ($n=31$),中位随访时间 >3.5 年,截至最后随访点,2 组达主要终点事件具有显著差异 (58% vs 16%, $P=0.002$),RTX 组 67% 的患者达到微小状态或更好的干预后状态 ($P=0.003$);29% 的患者需服用 PDN(平均剂量 4.5 mg·d⁻¹),对照组 74% 的患者需服用 PDN(平均剂量 13 mg·d⁻¹);RTX 组有 8% 的患者需叠加其他免疫抑制剂治疗,

对照组有 58% 的患者需叠加其他免疫抑制剂^[64]。对于难治性 MG(包括 AChR-MG、MuSK-MG),RTX 可显著降低 MMT 评分以及激素剂量、延长复发时间^[65-66]。1 项 meta 分析亦发现对于难治性 MG,RTX 可改善症状,降低 QMG 评分和减少激素和其他免疫抑制剂剂量^[67]。国内指南指出,RTX 用于对激素和免疫抑制剂疗效差的难治性全身型 MG,特别是 MuSK-MG,对部分 AChR-MG 有效^[68]。国外指南认同 RTX 是初始免疫抑制治疗效果欠佳的 MuSK-Ab+MG 的选择,但对 AChR-MG 疗效不确切^[69]。

3.14 激素耐药的慢性移植物抗宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD)

推荐意见 15: 推荐 RTX 用于激素耐药的 cGVHD(证据级别 B; 推荐等级 II a)

1 项多中心、前瞻性 II 期临床试验评估 RTX 用于激素耐药的 cGVHD 的有效性。RTX 给药方案为 375 mg·m⁻²,每周 1 次,共 4 周,随后每月 1 次,共 4 个月。37 例患者纳入此项研究,有 8 例患者达到完全缓解,24 例部分缓解,21 例 (56.8%) 患者缓解持续 1 年,达到中断激素治疗或减量^[70]。另一项 I/II 期研究结果相同^[71]。另一项 II 期临床试验发现 RTX 联合 MMF、他克莫司或西罗莫司三联疗法的总缓解率达 88%,估计 2 年总生存期 (overall survival, OS) 为 82%^[72]。1 项纳入 7 项研究 (3 篇前瞻性研究 4 篇回顾性研究,共 111 例患者) 的系统评价和 meta 分析表明,RTX 用于激素耐药的 cGVHD 的总应答率为 66%,皮肤、口腔黏膜、肝脏、肺的应答率分别为 13%~100%、0~83%、0~66% 以及 0~38%^[73]。2021NCCN 造血干细胞移植指南推荐 RTX 可用于激素耐药的 cGVHD,尤其是皮肤受累者^[74]。

3.15 原发性干燥综合征

推荐意见 16: RTX 用于伴有系统症状的严重、复发的原发性干燥综合征 (证据级别 B; 推荐等级 II b)。

1 项随机对照 I/II 期临床试验表明,相比于安慰剂组 ($n=10$),RTX($n=20$) 可改善刺激性全唾液流率 ($P=0.038$)、B 细胞以及 RF 因子水平、干燥症状的视觉模拟评分法 (VAS) 评分和泪腺功能^[75]。但另一项较大规模多中心随机对照 II/III 期临床试验发现,RTX 组 ($n=63$) 和安慰剂组 ($n=57$) 在 6 个月时 VAS 评分无显著差异,尽管早

期(6周)可观察到 RTX 对乏力和干燥症状有一定改善^[76]。另一项多中心随机对照Ⅲ期临床试验评估了 RTX 和安慰剂治疗乏力和干燥的效果,主要结局终点为第48周乏力和干燥症状改善30%的患者比例,结果为2组间无差异,但非刺激性唾液流率除外,安慰剂组患者的唾液流率相比 RTX 组轻微降低^[77]。此外,多数研究发现 RTX 至少在分析的一个系统结果中显示有效(ESSDAI降低、减少激素剂量等)^[78-80]。2019EULAR 指南仅建议 RTX 用于伴有系统症状的严重、复发原发性干燥综合征,尤其是冷球蛋白血症相关的系统性血管炎^[81]。

3.16 Graves 眼病

推荐意见 17: RTX 用于中重度活跃期 Graves 眼病的二线治疗(证据级别 B;推荐等级 II b)。

一项随机对照Ⅲ期临床试验比较 RTX(500 mg 1 剂或 1 000 mg 2 剂)与常规一线治疗(甲泼尼龙)对中重度活动性 Graves 眼病的治疗效果。结果 2 种方案均可改善 CAS 评分,在 24 周时,RTX 组治疗有反应率(100%)高于甲泼尼龙组(69%);第 52 周,31%的甲泼尼龙组患者有复发,而 RTX 组无^[82]。而另一项 RCT 比较 RTX(1 000 mg, 2 剂)与安慰剂(生理盐水)的疗效,结果 2 组在第 24 周、第 52 周的 CAS 评分并无差异,但该研究中,2 组均在开始治疗前接受激素治疗,因此安慰剂组的疾病改善可能源于激素的影响^[83]。一项 meta 分析认为 RTX 不能改善眼球突出和复视^[84]。2021EUGOGO 指南推荐 RTX 用于中重度活跃期 Graves 眼病的二线治疗(证据等级:低)^[85]。

3.17 伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)

推荐意见 18: RTX 联合化疗用于 BL 的治疗(证据级别 B;推荐等级 II b)。

一项随机对照Ⅲ期临床试验比较 RTX+化疗与常规化疗对 BL 的治疗效果。共纳入 260 例患者,平均随访 38 个月,主要结局终点为 3 年无事件生存率。至随访结束,RTX+化疗组与常规化疗组达主要结局终点分别为 75%和 62%($P=0.024$)^[86]。在一项纳入 25 例 BL(低危 5 例,高危 20 例)患者的Ⅱ期临床试验中,低危 BL 者给予 CODOX-M(CTX、VCR、ADM、PDN、MTX)+RTX 500 mg·m⁻²,高危者给予 CODOX-M+RTX 500 mg·m⁻²或异环磷酰胺(ifosfamide, IFO)+依托泊苷(Etoposide, VP-16)+阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)(IVAC 方案)+

RTX 500 mg·m⁻²交替。中位随访时间 34 个月,结果 2 年 PFS 和 OS 分别为 80%、84%;其中,高危 BL 的 2 年 PFS 和 OS 分别为 76%、81%^[87]。在一项纳入 34 例 HIV 相关性 BL 患者的Ⅱ期临床试验中,低危者给予 R-CODOX-M 3 次,高危者给予 RTX+CODOX-M/IVAC 交替 4 次,1 年 PFS 和 OS 分别为 69.3%、72.2%,2 年 OS 为 69.0%^[88]。一项纳入 5 篇回顾性研究和 1 篇 RCT 的 meta 分析比较了 RTX+化疗与单用化疗治疗 BL 的有效性,共涉及 646 例患者(RTX+化疗者 351 例,单用化疗者 295 例),RTX+化疗方案具有更高的 2 年 OS(HR 0.62, 95%CI 0.45~0.85, $P=0.003$)以及 2 年 PFS(HR 0.46, 95%CI 0.43~0.50, $P<0.001$)^[89]。2022CSCO 淋巴瘤诊疗指南推荐 RTX+化疗方案用于 BL 治疗,化疗方案有 CODOX-M、EPOCH(VCR、ADM、VP-16、CTX、PDN)、CODOX-M 与 IVAC(IFO、VP-16、Ara-C)交替方案等^[90]。

3.18 原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nerves system lymphoma, PCNSL)

推荐意见 19: RTX 用于 PCNSL 的治疗(证据级别 B;推荐等级 II b)。

一项多中心随机对照Ⅱ期临床试验分为 MTX-Ara-C 组($n=75$)和 MTX-Ara-C-RTX 组($n=69$),纳入人群为 HIV 阴性,年龄 18~70 岁,新诊断为 PCNSL 的患者,中位随访时间 30 个月,含 RTX 方案总缓解率较高(74% vs 53%, $P=0.010$),但完全缓解率 2 组无差异(30% vs 23%, $P=0.29$),2 年总生存率分别为 56%、42%^[91],7 年总生存率为 37% vs 21%^[92]。一项随机对照Ⅲ期临床试验评估 MBVP 方案(MTX+卡莫司汀+替尼泊苷+PDN)±RTX 治疗 PCNSL 的有效性。随机分为 MBVP 组($n=100$)和 R-MBVP 组($n=99$),中位随访 32.9 个月,1 年无事件生存率、1 年无进展生存率 2 组均无差异(49% vs 52%, $P=0.99$; 58% vs 65%, $P=0.18$)^[93]。仅纳入上述 2 篇随机对照试验的 meta 分析提示,RTX 改善了 PFS(HR 0.65, 95%CI 0.45~0.95),但 OS 无统计学差异(HR 0.76, 95%CI 0.52~1.12)^[94]。而一部分回顾性研究表明,与不含 RTX 方案相比,在基于 MTX 的方案中加入 RTX 具有良好的耐受性,且可改善结局^[95-98]。2022CSCO 淋巴瘤诊疗指南建议含 RTX 方案,如大剂量 MTX±RTX 方案、MTX+Ara-C±RTX 等^[90]。

3.19 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)
推荐意见 20: RTX 联合化疗用于 MCL 的治疗 (证据级别 B; 推荐等级 II b)。

一项随机对照 III 期临床试验纳入 447 例未经治疗的 MCL 患者 (74 例)、进展期滤泡淋巴瘤或其他惰性淋巴瘤患者, 随机分为 BR 方案组 (苯达莫司汀+RTX) 和 R-CHOP 或 R-CVP 方案组 (RTX+CTX+VCR+PDN), 对于 MCL 患者, BR 组获得了更好的 PFS(HR 0.40, 95%CI 0.21~0.75)、无事件生存 (event-free survival, EFS; HR 0.35, 95%CI 0.16~0.60)、缓解持续时间 (HR 0.47, 95%CI 0.24~0.91) 和完全缓解率 (50% vs 27%)^[99]。另一项随机

对照试验支持这一结论^[100]。2022CSCO淋巴瘤诊疗指南推荐 MCL 诱导治疗采用 RTX 联合化疗方案, 如大剂量 Ara-C 等 (I 级推荐)^[90]。国内指南推荐 RTX 联合化疗用于初始治疗和挽救治疗等^[101]。

4 总结

本共识参考国内外药品说明书、指南、专家共识以及临床研究结果, 从循证医学角度对 RTX 超说明书用药的证据进行分析和评价, 推荐 RTX 用于类风湿关节炎、ANCA 相关血管炎等疾病。相关的证据级别和推荐等级见表 3。对于 RTX 其他超说明书用药, 由于研究证据相对不足, 本共识暂无推荐意见。

表 3 利妥昔单抗超说明书用药概况

Tab. 3 Summary off-label use table of rituximab

序号	超适应证	超适应证内容	依据来源	证据类别	推荐等级
1	类风湿关节炎	联合 MTX, 用于对一种或多种 TNF 抑制剂治疗效果欠佳的成人中重度类风湿关节炎	① III 期临床研究 ② FDA 说明书 ③ 2019EULAR 建议: 应用合成或生物类改善病情抗风湿药物治疗类风湿关节炎	A	I
2	ANCA 相关血管炎	联合糖皮质激素, 用于 ≥2 岁患者肉芽肿性多血管炎 (GPA) 和显微镜下多血管炎 (MPA)	① 随机对照临床研究 ② FDA 说明书 ③ 2021ACR/VF 指南: 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的治疗	A	I
3	寻常型天疱疮	成人中重度寻常型天疱疮	① 随机对照临床研究、系统评价 ② FDA 说明书 ③ 2017BAD 指南: 寻常型天疱疮的管理	A	I
4	视神经脊髓炎谱系障碍	用于血清 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系障碍	① 随机对照临床研究 ② 系统评价和 meta 分析 ③ 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南 (2021 版) ④ 2018 实践指南: 利妥昔单抗治疗视神经脊髓炎谱系障碍建议	B	II a
5	系统性红斑狼疮	中重度活动性系统性红斑狼疮	① 多中心回顾性研究 ② 2019EULAR 建议: 系统性红斑狼疮的管理 (更新版) ③ 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南	B	II b
6	狼疮肾炎	顽固性狼疮肾炎	① Meta 分析 ② 2019EULAR/ER-EDA 建议: 狼疮肾炎的管理 ③ 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 (2019 年)	B	II b
7	膜性肾病	至少有 1 个疾病进展危险因素膜性肾病	① 随机对照试验 ② 2021KDIGO 临床实践指南: 肾小球疾病的管理	B	II b
8	局灶性节段性肾小球硬化	成人频繁复发的或激素依赖的局灶节段性肾小球硬化	① 回顾性分析 ② 成人局灶节段性肾小球硬化诊治专家共识 (2021)	B	II b
9	微小病变肾病	成人频繁复发的或激素依赖的微小病变肾病	① 回顾性分析	B	II b
10	难治性肾病综合征	儿童频繁复发或激素依赖性肾病综合征	① 随机对照试验 ② 2021KDIGO 临床实践指南: 肾小球疾病的管理	B	II a

续表 3

序号	超适应证	超适应证内容	依据来源	证据类别	推荐等级
11	免疫性血小板减少症	原发性免疫性血小板减少症	①随机对照试验 ②成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识 (2016) ③ASH2019免疫性血小板减少症	B	II b
12	血栓性血小板减少性紫癜	免疫性血栓性血小板减少性紫癜	①前瞻性队列研究 ②系统评价和 meta 分析 ③血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南 (2022 年版)	B	II b
13	自身免疫性溶血性贫血	自身免疫性溶血性贫血	①随机对照试验 ②自身免疫性溶血性贫血诊疗指南 (2022 年版)	B	II b
14	重症肌无力	难治性重症肌无力	①多中心临床试验 ②Meta 分析 ③中国重症肌无力诊断和治疗指南 (2020 版) ④2020 国际共识指南: 重症肌无力的管理 (更新版)	B	II b
15	激素耐药的慢性移植物抗宿主病	激素耐药的慢性移植物抗宿主病	①非随机对照临床试验 ②系统评价和 meta 分析 ②(2021.V3)NCCN 临床实践指南: 造血细胞移植—移植前受者评估以及移植物抗宿主病的管理	B	II a
16	干燥综合征	伴有系统症状的严重、复发的原发性干燥综合征	①随机对照试验 ②2019EULAR: 干燥综合征的局部和全身治疗	B	II b
17	Graves眼病	中重度活跃期Graves眼病的二线治疗	①随机对照试验 ②2021EUGOGO: Graves 眼病的药物治疗	B	II b
18	伯基特淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	①随机对照试验 ②2022CSCO 淋巴瘤诊疗指南	B	II b
19	原发中枢神经系统淋巴瘤	原发中枢神经系统淋巴瘤	①随机对照试验 ②2022CSCO 淋巴瘤诊疗指南	B	II b
20	套细胞淋巴瘤	套细胞淋巴瘤	①随机对照试验 ②套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南 (2022 年版) ③2022CSCO淋巴瘤诊疗指南	B	II b

起草专家组

组长:

张幸国 浙江大学医学院附属第一医院

副组长:

林能明 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

赵青威 浙江大学医学院附属第一医院

戴海斌 浙江大学医学院附属第二医院

黄 萍 浙江省人民医院

刘丽宏 中日友好医院

徐 珽 四川大学华西医院

陈亚敏 宁波市第二医院

王临润 浙江大学医学院附属第一医院

吴光亮 宁波市医疗中心李惠利医院

执笔专家:

朱潇冉 树兰 (杭州) 医院

专家组成员:

葛卫红 南京鼓楼医院

许东航 浙江大学医学院附属第二医院

管 燕 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

洪东升 浙江大学医学院附属第一医院

马葵芬 浙江大学医学院附属第一医院

董曦浩 浙江大学医学院附属第一医院

王贵发 浙江省人民医院

王建平 浙江中医药大学附属第一医院

项迎春 浙江医院

羊红玉 浙江大学医学院附属第一医院

叶子奇 浙江大学医学院附属第一医院

邬亚妙 宁波市第二医院

戴幼琴 宁波市第二医院

REFERENCES

- [1] YUE Y L, XU H R. Study on the legal realistic dilemmas and countermeasures of the clinical application of the off-label drug use[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2023, 40(14): 2003-2009.
- [2] COHEN S B, EMERY P, GREENWALD M W, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9): 2793-2806.
- [3] KEYSTONE E, BURMESTER G R, FURIE R, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6): 785-793.
- [4] RIGBY W, FERRACCIOLI G, GREENWALD M, et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(5): 711-720.
- [5] TAK P P, RIGBY W F, RUBBERT-ROTH A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: The IMAGE trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 39-46.
- [6] TAK P P, RIGBY W, RUBBERT-ROTH A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(3): 351-357.
- [7] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977.
- [8] STONE J H, MERKEL P A, SPIERA R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221-232.
- [9] UNIZONY S, VILLARREAL M, MILOSLAVSKY E M, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1166-1169.
- [10] JONES R B, TERVAERT J W C, HAUSER T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 211-200.
- [11] CHARLES P, TERRIER B, PERRODEAU É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1143-1149.
- [12] CHUNG S A, LANGFORD C A, MAZ M, et al. 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8): 1366-1383.
- [13] JOLY P, MAHO-VAILLANT M, PROST-SQUARCIONI C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): A prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10083): 2031-2040.
- [14] WERTH V P, JOLY P, MIMOUNI D, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with *Pemphigus vulgaris*[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(24): 2295-2305.
- [15] TAVAKOLPOUR S, MAHMOUDI H, BALIGHI K, et al. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 *Pemphigus vulgaris* patients: A systematic review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018(54): 131-138.
- [16] BOHELAY G, ALEXANDRE M, ROUX-VILLET C L, et al. Rituximab therapy for mucous membrane pemphigoid: A retrospective monocentric study with long-term follow-up in 109 patients[J]. *Front Immunol*, 2022(13): 915205.
- [17] HARMAN K E, BROWN D, EXTON L S, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of *Pemphigus vulgaris* 2017[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): 1170-1201.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] DAMATO V, EVOLI A, IORIO R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1342-1348.
- [21] 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.
- [22] CIRON J, AUDOIN B, BOURRE B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174(4): 255-264.
- [23] MERRILL J T, NEUWELT C M, WALLACE D J, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1): 222-233.
- [24] WITT M, GRUNKE M, PROFT F, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID)[J]. *Lupus*, 2013, 22(11): 1142-1149.
- [25] MCCARTHY E M, SUTTON E, NESBIT S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: Results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(3): 470-479.
- [26] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al.

- 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 736-745.
- [27] ZENG X F. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2020, 59(3): 172-185.
- [28] ROVIN B H, FURIE R, LATINIS K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1215-1226.
- [29] LI K, YU Y Q, GAO Y, et al. Comparative effectiveness of rituximab and common induction therapies for lupus nephritis: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022(13): 859380.
- [30] FANOIRIAKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 713-723.
- [31] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3441-3455.
- [32] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 348-358.
- [33] CRAVEDI P, SGHIRLANZONI M C, MARASÀ M, et al. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: A prospective, matched-cohort study[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(5): 461-468.
- [34] FERVENZA F C, APPEL G B, BARBOUR S J, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 36-46.
- [35] FERNÁNDEZ-JUÁREZ G, ROJAS-RIVERA J, VAN DE LOGT A E, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 986-998.
- [36] KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES GLOMERULAR DISEASES WORK GROUP. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [37] LIN L, WANG W M, WU Y F, et al. Consolidation treatment and long-term prognosis of rituximab in minimal change disease and focal segmental glomerular sclerosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021(15): 1945-1953.
- [38] RUGGENTI P, RUGGIERO B, CRAVEDI P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 850-863.
- [39] XUE C, YANG B, XU J, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult frequent-relapsing or steroid-dependent minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 14(4): 1042-1054.
- [40] HANSRIVIJIT P, CHEUNGPAITPORN W, THONGPRAYOON C, et al. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 134.
- [41] CHEN N. Expert consensus on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis in adults[J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2021, 60(9): 791-796.
- [42] IJIMA K, SAKO M, NOZU K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9950): 1273-1281.
- [43] RAVANI P, ROSSI R, BONANNI A, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9): 2259-2266.
- [44] RAVANI P, MAGNASCO A, EDEFONTI A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1308-1315.
- [45] GHANIMA W, KHELIF A, WAAGE A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9978): 1653-1661.
- [46] GUDBRANDSDOTTIR S, BIRGENS H S, FREDERIKSEN H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2013, 121(11): 1976-1981.
- [47] WU Y J, LIU H, ZENG Q Z, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP[J]. *Blood*, 2022, 139(3): 333-342.
- [48] ZWAGINGA J J, VAN DER HOLT B, TE BOEKHORST P A, et al. Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients[J]. *Haematologica*, 2015, 100(3): e90-e92.
- [49] NI X F, LI D Q, YUAN C L, et al. Single-dose versus low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP: A multicenter, randomized, controlled study[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(4): 440-447.
- [50] DONG Y, YUE M, HU M J. The efficacy and safety of different dosages of rituximab for adults with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021(2021): 9992086.
- [51] HOU M. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of adult primary immune thrombocytopenia (version 2016)[J]. *Chin J Hematol(中华血液杂志)*, 2016, 37(2): 89-93.
- [52] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23): 3829-3866[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(2): 252.
- [53] FROISSART A, BUFFET M, VEYRADIER A, et al.

- Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1): 104-111.
- [54] SCULLY M, MCDONALD V, CAVENAGH J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2011, 118(7): 1746-1753.
- [55] OWATTANAPANICH W, WONGPRASERT C, ROTCHANAPANYA W, et al. Comparison of the long-term remission of rituximab and conventional treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019(25): 1076029618825309.
- [56] WU D P. Chinese guideline on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura(2022)[J]. *Chin J Hematol*(中华血液学杂志), 2022, 43(1): 7-12.
- [57] MATSUMOTO M, FUJIMURA Y, WADA H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(1): 3-15.
- [58] BIRGENS H, FREDERIKSEN H, HASSELBALCH H C, 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.
- [59] MICHEL M, TERRIOU L, ROUDOT-THORAVAL F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study)[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(1): 23-27.
- [60] BERENTSEN S, ULVESTAD E, GJERTSEN B T, 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.
- [61] BERENTSEN S, BARCELLINI W, D'SA S, et al. Cold agglutinin disease revisited: A multinational, observational study of 232 patients[J]. *Blood*, 2020, 136(4): 480-488.
- [62] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2022年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2022, 29(5): 4-7.
- [63] HILL Q A, STAMPS R, MASSEY E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3): 395-411.
- [64] HEHIR M K, HOBSON-WEBB L D, BENATAR M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review[J]. *Neurology*, 2017, 89(10): 1069-1077.
- [65] BEECHER G, ANDERSON D, SIDDIQI Z A. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58(3): 452-455.
- [66] DÍAZ-MANERA J, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ E, QUEROL L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia[J]. *Neurology*, 2012, 78(3): 189-193.
- [67] ZHAO C, PU M, CHEN D W, et al. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: A systematic review and single-arm meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2021(12): 736190.
- [68] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1): 1-12.
- [69] NARAYANASWAMI P, SANDERS D B, WOLFE G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update[J]. *Neurology*, 2021, 96(3): 114-122.
- [70] KIM S J, LEE J W, JUNG C W, et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: Results from a prospective, multicenter, phase II study[J]. *Haematologica*, 2010, 95(11): 1935-1942.
- [71] CUTLER C, MIKLOS D, KIM H T, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2006, 108(2): 756-762.
- [72] SOLOMON S R, SIZEMORE C A, RIDGEWAY M, et al. Corticosteroid-free primary treatment of chronic extensive graft-versus-host disease incorporating rituximab[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(9): 1576-1582.
- [73] KHARFAN-DABAJA M A, MHASKAR A R, DJULBEGOVIC B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(9): 1005-1013.
- [74] AYMAN, SAAD, et al. Hematopoietic cell transplantation, version 2.2020, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Ne*, 2020, 18(5): 599-634.
- [75] MEIJER J M, MEINERS P M, VISSINK A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 960-968.
- [76] DEVAUCHELLE-PENSEC V, MARIETTE X, JOUSSE-JOULIN S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(4): 233-242.
- [77] BOWMAN S J, EVERETT C C, O'DWYER J L, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(7): 1440-1450.
- [78] GOTTENBERG J E, CINQUETTI G, LARROCHE C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: Results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1026-1031.
- [79] SEROR R, SORDET C, GUILLEVIN L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3): 351-357.
- [80] GOTTENBERG J E, GUILLEVIN L, LAMBOTTE O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(6): 913-920.

- [81] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, BOMBARDIERI S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 3-18.
- [82] SALVI M, VANNUCCHI G, CURRÒ N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 422-431.
- [83] STAN M N, GARRITY J A, CARRANZA LEON B G, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 432-441.
- [84] LI H X, YANG L H, SONG Y, et al. Comparative effectiveness of different treatment modalities for active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(6): e1189-e1198.
- [85] BARTALENA L, KAHALY G J, BALDESCHI L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4): G43-G67.
- [86] RIBRAG V, KOSCIELNY S, BOSQ J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2402-2411.
- [87] EVENS A M, CARSON K R, KOLESAR J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 3076-3081.
- [88] NOY A, LEE J Y, CESARMAN E, et al. AMC 048: Modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 126(2): 160-166.
- [89] NIE M, WANG Y, BI X W, et al. Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(1): 19-26.
- [90] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [91] FERRERI A J M, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: Results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(5): e217-e227.
- [92] FERRERI A J M, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1870-1878.
- [93] BROMBERG J E C, ISSA S, BAKUNINA K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 216-228.
- [94] SCHMITT A M, HERBRAND A K, FOX C P, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-a systematic review and meta-analysis[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(5): 548-557.
- [95] GREGORY G, ARUMUGASWAMY A, LEUNG T, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(8): 1068-1073.
- [96] HOLDHOFF M, AMBADY P, ABDELAZIZ A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. *Neurology*, 2014, 83(3): 235-239.
- [97] KANSARA R, SHENKIER T N, CONNORS J M, et al. Rituximab with high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(12): 1149-1154.
- [98] MOCIKOVA H, PYTLIK R, SYKOROVA A, et al. Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma: A retrospective analysis of the Czech lymphoma study group registry[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(12): 2777-2783.
- [99] FLINN I W, VAN DER JAGT R, KAHL B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 984-991.
- [100] RUMMEL M J, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1203-1210.
- [101] QIU L G. The guideline of the diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma in China (2022)[J]. *Chin J Hematol(中华血液学杂志)*, 2022, 43(7): 529-536.

收稿日期: 2023-07-20
(本文责编: 陈怡心)