

奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础的联合方案治疗复发性免疫性血栓性血小板减少性紫癜 4 例

何海菊 李云 田竑 徐晓燕 苏健 葛鑫鑫 吴德沛 余自强 殷杰

苏州大学附属第一医院血液内科, 江苏省血液研究所, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室, 血液学协同创新中心, 苏州 215006

通信作者: 殷杰, Email: yinjie@suda.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20241107-00437

【摘要】 目的 探索奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础的联合方案在复发性免疫性血栓性血小板减少性紫癜(iTTP)患者中的疗效与安全性。**方法** 回顾性分析 2023 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日苏州大学附属第一医院血液内科收治的 4 例经过奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础联合治疗的复发性 iTTP 患者。**结果** 4 例复发 iTTP 患者均接受过利妥昔单抗和硼替佐米治疗, 3 例存在其他自身抗体。4 例患者经过奥妥珠单抗和糖皮质激素为基础的联合治疗后均获得临床缓解, ADAMTS13 活性恢复正常, 抑制物转阴。中位随访 11 (3 ~ 17) 个月, 4 例患者均为持续缓解状态。所有患者治疗及随访期间未出现严重不良反应。**结论** 奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础的联合方案治疗复发性 iTTP 具有良好的疗效和安全性。

【关键词】 免疫性血栓性血小板减少性紫癜; 复发; 奥妥珠单抗; 临床缓解

基金项目: 国家自然科学基金(82400275); 江苏省自然科学基金资助(BK20230213); 国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题(2021ZKMA02); 江苏高校优势学科建设工程(临床医学)

The combined regimen based on obinutuzumab plus glucocorticoid for 4 cases of relapsed iTTP

He Haiju, Li Yun, Tian Hong, Xu Xiaoyan, Su Jian, Ge Xinxin, Wu Depei, Yu Ziqiang, Yin Jie

Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, NHC Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Yin jie, Email: yinjie@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab combined with glucocorticoid-based therapy in patients with relapsed immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP). **Methods** This study analyzed the efficacy and adverse reactions of four patients with relapsed iTTP who were treated with a combination of obinutuzumab and glucocorticoids to assess the effectiveness and safety of the treatment. **Results** All four patients had a history of multiple relapses and had previously undergone treatment with rituximab and bortezomib. Three patients exhibited additional autoantibodies. Following the combined therapy, all patients achieved clinical remission, with ADAMTS13 activity returning to normal levels and inhibitors testing negative. During a median follow-up period of 11 months (range: 3 - 17 months), all patients maintained sustained remission. No severe adverse events were reported during treatment or follow-up. **Conclusion** The combination of obinutuzumab and glucocorticoid-based therapy is effective and safe for treating relapsed iTTP.

【Key words】 Immune thrombotic thrombocytopenic purpura; Relapse; Obinutuzumab; Clinical remission

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82400275); Young Scientists Fund of the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20230213); Translational Research Grant of NCRCH (2021ZKMA02); Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institution

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种罕见且危重的血栓性微血管病,发病机制主要是由各种原因导致的血管性血友病因子(VWF)裂解酶 ADAMTS13 活性降低,血浆中大分子量 VWF 不能被降解,进一步诱发血小板的黏附、激活和聚集,从而形成广泛的微血栓。临床特征包括微血管病性溶血性贫血、消耗性血小板减少和靶器官损害。多数的 TTP 是由于免疫因素介导产生 ADAMTS13 酶的自身抗体,导致 ADAMTS13 酶获得性缺乏,即免疫性血栓性血小板减少性紫癜(iTTP);少部分患者是由于 ADAMTS13 基因突变引起的遗传性缺乏。

对于 iTTP,目前一线的治疗包括糖皮质激素、血浆置换、利妥昔单抗和卡普赛单抗。随着这些治疗方案的应用,难治/复发率已经由 40% 降至 10% 以下^[1]。但是对于复发或难治的 iTTP,尚无明确的推荐治疗方案。我中心在内的一些中心使用蛋白酶抑制剂硼替佐米治疗复发/难治的 iTTP,获得较好的疗效^[2],但仍存在少部分患者不能耐受、治疗无反应或缓解后再复发等问题^[2]。奥妥珠单抗是人源化糖基化的 II 型 CD20 单抗,相较于 I 型 CD20 单抗(如利妥昔单抗),其直接细胞杀伤作用(DCD)作用更强,因 Fc 端经过糖基化修饰,与效应细胞结合增强,从而增强抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)和抗体依赖的细胞吞噬作用(ADCP)。在治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)、滤泡淋巴瘤(FL)以及边缘区淋巴瘤(MZL)时,奥妥珠单抗相较于利妥昔单抗诱导缓解率更高,缓解程度更深,且无进展生存期更长^[3-4]。然而奥妥珠单抗在自身免疫性疾病中的应用值得进一步探索,目前有个别临床试验及少数个案报道,取得了较好的疗效^[5-11]。我们近期应用奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础的联合方案治疗 4 例复发性 iTTP 患者并获得较好的临床疗效。

病例与方法

一、病例

本研究为回顾性研究,纳入自 2023 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日在我中心接受奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础联合方案治疗的 4 例复发性 iTTP 患者。所有患者均符合国际血栓与止血学会 TTP 诊断指南^[12]及《血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022 年版)》^[13]中 iTTP 的诊断标准。iTTP 临床复发:在获得临床缓解后,再次出现血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 且 ADAMTS13 活性 $<10\%$,伴

或不伴脏器缺血损伤临床证据;ADAMTS13 复发:ADAMTS13 活性为 0%、抑制物检测阳性,不伴血小板减少、贫血、器官损伤等临床表现。本研究中 ADAMTS13 活性的测定采用改良残余胶原结合实验。

二、治疗方案

奥妥珠单抗 1 000 mg 第 1、15 天各 1 次;甲泼尼龙 80 mg/d,达到临床缓解后逐渐减停。奥妥珠单抗输注前及过程中常规给予预防过敏措施。临床复发急性期患者加用血浆置换,血小板计数恢复正常后停止,血浆受限时使用蛋白 A 免疫吸附清除抑制物。本组患者中 2 例进行了血浆置换,1 例接受蛋白 A 免疫吸附(PAI)治疗,2 例患者因存在风湿性疾病自身抗体加用硫酸羟氯喹 0.4 g/d 口服。

三、疗效评估和随访

疗效评估标准参照《血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022 年版)》。通过查阅患者住院/门诊病历及电话联系方式进行随访。末次随访时间为 2024 年 9 月 30 日。

结 果

一、临床特征

本组 4 例患者中,男 1 例,女 3 例,中位年龄为 30(24~70)岁。中位复发次数 3(2~7)次,中位病程 95(47~137)个月,既往使用免疫抑制剂种类中位数为 2(2~4)种,均包括利妥昔单抗及硼替佐米。利妥昔单抗剂量以标准方案为主;硼替佐米 1.3 mg/m^2 皮下注射,第 1、4、8、11 天,28 d 为 1 个疗程,共 2 个疗程。例 1 前期免疫抑制治疗不充分,除糖皮质激素和血浆置换外,仅使用过环孢素 A,缓解时间短且多次复发;近期复发后使用硼替佐米、利妥昔单抗治疗,缓解时间延长,但仍再次复发,病程中共复发 7 次。患者具体临床资料见表 1。3 例患者因皮肤瘀点瘀斑或牙龈出血就诊,完善检查后确诊 iTTP 临床复发,1 例在定期随访中发现 ADAMTS13 复发。4 例患者中有 1 例伴有系统性红斑狼疮,1 例合并未分化结缔组织病。

二、实验室检查

3 例临床复发患者均有血小板减少,2 例患者有贫血,3 例均有乳酸脱氢酶(LDH)升高,肾功能均正常。1 例患者随访过程中发生 ADAMTS13 活性降低,抑制物转为阳性,不伴发热、出血、神经系统异常等临床表现,PLT、HGB、LDH、肌酐均在正常范围

内,诊断为 ADAMTS13 复发。4 例患者中 3 例检出抗核抗体、抗心磷脂抗体、甲状腺相关抗体、红细胞抗体等其他自身抗体,1 例临床复发患者头颅磁共振成像(MRI)示亚急性脑梗死及微出血灶。详见表 1。

三、治疗方案和疗效评估

所有患者入院即开始甲泼尼龙 80 mg/d 治疗,3 例临床复发患者中 2 例在急性期进行了血浆置换,另外 1 例因血浆供应受限,进行了 PAI 治疗。4 例患者中,1 例(例 1)因经费原因仅使用 1 剂奥妥珠单抗 1 000 mg,其余 3 例均接受 2 剂奥妥珠单抗 1 000 mg 治疗一个疗程(第 1、15 天各 1 剂)。联合治疗后,4 例患者均获得临床缓解,ADAMTS13 活性恢复正常、抑制物转阴,获得临床缓解的中位时间为 10(3 ~ 21)d(表 2)。

四、不良反应及复发

例 2 在初次使用奥妥珠单抗过程中出现 2 级输液相关反应(IRR),表现为血压短暂下降,予调整输注速度后血压恢复。该例患者在既往利妥昔单抗

治疗过程中曾出现严重的过敏反应,表现为皮疹、呼吸困难,血压下降,需要血管活性药物维持血压。其余 3 例患者在奥妥珠单抗使用期间均未发生过敏反应。4 例患者在使用后均未出现中性粒细胞减少、血小板减少。例 2 患者分别在用药后 5、12 个月发生上呼吸道感染,口服抗生素治疗后好转。至 2024 年 9 月 30 日随访截止,4 例患者中位随访 11(3 ~ 17)个月,均处于持续缓解状态(表 2),2 例患者已减停糖皮质激素,2 例患者小剂量糖皮质激素维持中。

讨 论

TTP 是罕见的危重症,难治复发的 iTTP 目前尚无标准的治疗方案。本研究中我们尝试了使用奥妥珠单抗治疗有多次复发、既往使用过利妥昔单抗和硼替佐米的 iTTP,患者均获得缓解,随访至今仍未复发。

奥妥珠单抗获批应用于 FL 和 CLL,在头对头的临床试验研究中,其疗效优于利妥昔单抗^[3]。在风

表 1 4 例复发性免疫性血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征及实验室检查

例号	年龄(岁)	性别	病程(月)	伴随疾病	PLT($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)	LDH(U/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	ADAMTS13(%)	ADAMTS13抑制物	其他自身抗体
1	24	女	131	无	15	105	681.7	62.0	0	阳性	TgAb
2	70	女	59	系统性红斑狼疮	6	104	432.4	62.2	0	阳性	ANA, anti-SSA/RO52KD, anti-Histone, anti-ds-DNA, anti-SSB, TgAb, TPOAb
3	34	女	47	结缔组织病	30	118	293.7	50.1	0	阳性	ANA, anti-U1-snRNP, aCL
4	26	男	137	无	152	145	231.0	49.0	0	阳性	-

注 LDH:乳酸脱氢酶;Cr:肌酐;Tg-Ab:甲状腺球蛋白抗体;ANA:抗核抗体;SSA/RO52KD:抗干燥综合征 A 抗体(RO52KD);anti-histones:抗组蛋白抗体;anti-ds-DNA:抗双链 DNA 抗体;anti-SSB:抗干燥综合征 B 抗体;TPO-Ab:甲状腺过氧化物酶抗体;anti-U1-snRNP:抗 U1 核糖蛋白抗体;aCL:抗心磷脂抗体

表 2 4 例复发性免疫性血栓性血小板减少性紫癜患者的复发、治疗及随访结果

例号	既往治疗	复发次数	本次复发	奥妥珠用量	不良反应	伴随治疗	治疗反应	随访时间(月)	随访截止状态	随访截止用药
1	糖皮质激素,CsA,TPE,硼替佐米,雷帕霉素,RTX	7	临床复发	1 000 mg \times 1	无	甲泼尼龙,TPE	CR	17	CR	泼尼松 10 mg/d
2	糖皮质激素,TPE,RTX,硼替佐米	2	临床复发	1 000 mg \times 2	2 级 IRR,上呼吸道感染	甲泼尼龙,TPE,羟氯喹	CR	14	CR	羟氯喹 0.4 g/d
3	糖皮质激素,TPE,RTX,硼替佐米	2	临床复发	1 000 mg \times 2	无	甲泼尼龙,蛋白 A 免疫吸附,羟氯喹	CR	8	CR	羟氯喹 0.4 g/d
4	糖皮质激素,TPE,RTX,硼替佐米	4	ADAMTS13 复发	1 000 mg \times 2	无	甲泼尼龙	CR	3	CR	甲泼尼龙 4 mg/d

注 TPE:治疗性血浆置换;RTX:利妥昔单抗;CR:临床缓解;IRR:输液相关反应。例 2 使用 RTX 过程中出现严重过敏反应

湿免疫系统疾病中,奥妥珠单抗应用仅有少量个案报道,包括膜性肾病、系统性红斑狼疮、IgG4 相关性眼病、ANCA 相关血管炎等,均获得良好的初步疗效^[6-7,10-11]。Robertz 等^[9]报道应用奥妥珠单抗治疗 2 例利妥昔单抗不耐受的 iTTP 患者,均获得持续缓解。一项英国多中心的回顾性研究总结了对利妥昔单抗不耐受 iTTP 患者应用其他 CD20 单抗(奥法木单抗和奥妥珠单抗)治疗,其中 8 例经奥妥珠单抗治疗后均获得缓解,随访中仅 1 例复发^[8]。本研究中的 iTTP 患者均为多次复发,既往治疗过程中都使用过利妥昔单抗及硼替佐米,治疗难度大,药物选择有限。2 例患者合并其他自身免疫性疾病,3 例患者存在其他自身抗体。我们既往研究也发现,患者的这种自身免疫紊乱状态可能与 iTTP 的多次复发有关^[2]。因此使用更强的 B 细胞清除治疗可能会使这部分患者获益。本研究中 4 例 iTTP 患者经奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础的联合方案治疗,均获得持续缓解。

奥妥珠单抗是 II 型 CD20 单抗,且 Fc 端经过了糖基化修饰。作为 II 型 CD20 单抗,奥妥珠单抗和细胞表面 CD20 结合后可引起更强的直接细胞杀伤作用(DCD);同时增强了同质黏附作用,使靶细胞黏附聚集,增强了免疫系统对其识别和杀伤。糖基化修饰后的 Fc 端能够增强效应细胞对靶细胞的识别和吞噬,从而引起更强的 ADCC 和 ADCP 作用;同时也能提高抗体本身在体内的稳定性,延长半衰期。而利妥昔单抗作为 I 型 CD20 单抗,与 CD20 抗原结合使 CD20 抗原重新定位到脂筏中,其引起的 DCD 作用很弱,主要是能诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。但实际上,因为体内存在补体抗性因子或者补体耗竭,I 型抗 CD20 单克隆抗体激活 CDC 的能力在体内可能是有限的^[14]。综上所述,奥妥珠单抗和利妥昔单抗作用有所不同,且奥妥珠单抗有更强的 B 细胞清除作用,这可能是本研究中患者使用利妥昔单抗后复发,继续使用奥妥珠单抗仍然有效的原因。其他一些研究也有类似的发现,比如在对利妥昔单抗反应不佳的狼疮肾炎患者中显示了很好的疗效,这可能跟奥妥珠单抗有更强的 B 细胞清除作用有关,可清除肾脏组织中未被利妥昔单抗清除的 B 淋巴细胞,因而可能会达到更深的缓解^[5,7,15]。治疗 CLL 和 FL 的临床研究中,奥妥珠单抗除了诱导缓解率更高以外,缓解程度也更深,表现为奥妥珠单抗治疗后缓解的病例中 MRD 阴性率较高^[14,16]。

奥妥珠单抗在治疗 CLL 和非霍奇金淋巴瘤(NHL)时最常见的不良反应是 IRR^[3],而在治疗免疫相关疾病时,IRR 发生率却明显降低^[5,7-11]。本研究中也仅 1 例发生 II 级 IRR。CD20 单抗治疗 CLL 和 NHL 时 IRR 的发生主要考虑与 B 细胞清除引起的细胞因子释放有关,发生 IRR 的患者比未发生的患者释放更多的 IL-8、IL-6 和 TNF- α ,循环中 B 细胞负荷高的患者发生 IRR 的风险也更高^[17-19]。而自身免疫相关疾病患者循环中并无显著增高的 B 细胞负荷,这可能是严重 IRR 发生率不高的原因^[5]。本研究中例 2 患者在既往使用利妥昔单抗时出现严重的皮疹、呼吸困难、休克,考虑为 I 型过敏反应。该患者使用奥妥珠单抗时,给予常规预防过敏措施,仅在初次输注时出现了 II 级输液反应。一项体外研究发现,产生利妥昔单抗抗体的患者血清与奥妥珠单抗并无交叉过敏反应^[20]。在两个关于不耐受利妥昔单抗的 iTTP 患者治疗报道中,患者对利妥昔单抗有严重的过敏反应(包括输注相关/过敏反应、血清病),转而使用 II 型 CD20 单抗(奥法木单抗或奥妥珠单抗)后均能够完成治疗,28 例次治疗中仅 2 例有轻微 IRR^[8-9]。一些不能耐受利妥昔单抗的血液系统恶性肿瘤患者转为使用奥妥珠单抗治疗,也基本能耐受^[21]。因此,对利妥昔单抗有过敏反应的患者,奥妥珠单抗仍可选择使用。

除了过敏反应,感染也是 CD20 单抗常见的不良反应,奥妥珠单抗治疗 B 淋巴细胞恶性肿瘤时感染率有所增加^[3]。B 淋巴细胞恶性肿瘤患者本身体液免疫受损,奥妥珠单抗联合化疗治疗进一步抑制免疫并产生骨髓抑制,这可能是该类患者感染发生率高的原因。但奥妥珠单抗治疗自身免疫性疾病,目前尚无重症感染的报道,一方面可能与病种相关,另一方面也不排除研究病例数有限的影响。但在本研究中,仅有 1 例患者在用药后用药后 5 个月和 12 个月各发生 1 次上呼吸道感染,口服抗感染药物后好转。今后需要开展更多大规模临床试验来评估奥妥珠单抗治疗自身免疫性疾病的安全性。

综上所述,本研究结果初步显示奥妥珠单抗、糖皮质激素为基础的联合方案治疗复发性 iTTP 可获得持续缓解且具有良好的安全性。本研究为回顾性研究且例数有限,奥妥珠单抗在复发性 iTTP 中的疗效尚需要前瞻性随机对照研究进一步证实。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 何海菊:病例资料收集,文献查询,文章撰写;殷杰:诊疗方案制订及执行,文章审核;其他作者:参与临床病例管理

参考文献

- [1] Lemiale V, Valade S, Mariotte E. Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): challenges and solutions[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 577-587. DOI: 10.2147/term.s205632.
- [2] Yin J, Tian H, Kong D, et al. Bortezomib, a promising alternative for patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab treatment[J]. *Br J Haematol*, 2022, 199(4): 619-622. DOI: 10.1111/bjh.18430.
- [3] Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 29-45. DOI: 10.1111/bjh.15232.
- [4] Herold M, Hoster E, Janssens A, et al. Immunochemotherapy and maintenance with obinutuzumab or rituximab in patients with previously untreated marginal zone lymphoma in the randomized GALLIUM trial[J]. *Hemasphere*, 2022, 6(3): e699. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000699.
- [5] Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 100-107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.
- [6] Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3814-3817. DOI: 10.1093/rheumatology/keab916.
- [7] Arnold J, Dass S, Twigg S, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(12): 4905-4909. DOI: 10.1093/rheumatology/keac150.
- [8] Doyle AJ, Stubbs MJ, Lester W, et al. The use of obinutuzumab and ofatumumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(2): 391-396. DOI: 10.1111/bjh.18192.
- [9] Robertz J, Andres M, Mansouri Taleghani B, et al. Obinutuzumab in two patients suffering from immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura intolerant to rituximab[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10): E259-E261. DOI: 10.1002/ajh.25583.
- [10] Sethi S, Kumar S, Lim K, et al. Obinutuzumab is effective for the treatment of refractory membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(9): 1515-1518. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.030.
- [11] Sun H, Zeng X, Li Y, et al. Successful remission induction of IgG4-related ophthalmic disease by obinutuzumab therapy: a retrospective study of 8 patients[J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(4): 723-729. DOI: 10.1038/s41433-023-02758-8.
- [12] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10): 2486-2495. DOI: 10.1111/jth.15006.
- [13] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1): 7-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.002.
- Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (2022) [J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(1): 7-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.002.
- [14] Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 29-45. DOI: 10.1111/bjh.15232.
- [15] Reddy VR, Pepper RJ, Shah K, et al. Disparity in peripheral and renal B-cell depletion with rituximab in systemic lupus erythematosus: an opportunity for obinutuzumab? [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(7): 2894-2904. DOI: 10.1093/rheumatology/keab827.
- [16] Pott C, Hoster E, Kehden B, et al. Minimal residual disease in patients with follicular lymphoma treated with obinutuzumab or rituximab as first-line induction immunochemotherapy and maintenance in the phase 3 GALLIUM study[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 613-613. DOI: 10.1182/blood.V128.22.613.613.
- [17] Winkler U, Jensen M, Mancke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8) [J]. *Blood*, 1999, 94(7): 2217-2224.
- [18] Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(3): 791-795. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.791.
- [19] Freeman CL, Morschhauser F, Sehn L, et al. Cytokine release in patients with CLL treated with obinutuzumab and possible relationship with infusion-related reactions[J]. *Blood*, 2015, 126(24): 2646-2649. DOI: 10.1182/blood-2015-09-670802.
- [20] Rispens T, Kuijpers TW, Killestein J, et al. Cross-reactivity of antibodies to rituximab with other therapeutic anti-CD20 antibodies[J]. *J Immunol*, 2024, 212(4): 529-533. DOI: 10.4049/jimmunol.2300647.
- [21] Schieber T, Li A, Lundberg J, et al. Successful obinutuzumab administration after rituximab discontinuation due to intolerance in patients with hematologic disorders[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3431-3434. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009548.

(收稿日期: 2024-11-07)

(本文编辑: 徐茂强)