

利妥昔单抗治疗儿童重症慢性免疫性血小板减少症2例并文献复习

王玉言*, 姜 健, 李学荣#

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘 要

目的: 探讨利妥昔单抗(rituximab, RTX)治疗儿童重症慢性免疫性血小板减少症(chronic immune thrombocytopenia, CITP)的疗效及安全性。方法: 回顾分析2020~2023年间青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科收治的2例重症慢性ITP患儿利妥昔单抗治疗的临床资料, 并文献复习。结果: 病例1, 男性患儿, 13岁, 病史2年7月, 反复皮肤粘膜出血点, 严重时伴有血尿, 骨髓巨核细胞数正常, 成熟障碍; 病例2, 女性患儿, 15岁, 病史3年, 反复皮肤粘膜出血点瘀斑、月经量大, 病程中出现血尿、血便、卵巢出血, 失血性贫血, 骨髓增生活跃, 巨核细胞明显增多, 成熟障碍。均排除其他疾病, 血小板反复低于 $10 \times 10^9/L$, 诊断为重症慢性ITP, 反复糖皮质激素、丙种球蛋白以及联合艾曲波帕治疗, 均不能持续有效。病例1应用血浆置换及RTX治疗, 持续有效超过6个月; 病例2应用RTX治疗, 达完全反应8个月, 持续有效超过2年2月。均无严重不良反应及严重感染发生。结论: 重症慢性ITP患儿应用利妥昔单抗治疗是安全有效的。

关键词

慢性免疫性血小板减少, 重症, 儿童, 利妥昔单抗

Rituximab Treatment for Severe Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: A Report of 2 Cases and Literature Review

Yuyan Wang*, Jian Jiang, Xuerong Li#

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

*第一作者。

#通讯作者 Email: lxr0060@163.com

文章引用: 王玉言, 姜健, 李学荣. 利妥昔单抗治疗儿童重症慢性免疫性血小板减少症 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15523-15529. DOI: 10.12677/acm.2023.13102171

Abstract

Objective: This study aims to explore the effectiveness and safety of rituximab (RTX) treatment in children with severe chronic immune thrombocytopenia (CITP). **Methods:** We retrospectively analyzed clinical data from two cases treated with rituximab in the Pediatric Hematology-Oncology Department at Qingdao University Affiliated Hospital between 2020 and 2023, and conducted a literature review. **Results:** Case 1 involves a 13-year-old boy with a medical history of 2 years and 7 months. He had recurring bleeding spots on the skin and mucous membranes, sometimes accompanied by blood in the urine. The bone marrow showed a normal number of megakaryocytes but with maturation issues. Case 2 features a 15-year-old girl with a medical history of 3 years. She experienced recurring bleeding spots, ecchymosis, and heavy menstrual bleeding. During the course of the disease, she had episodes of hematuria, bloody stools, and ovarian bleeding, leading to hemorrhagic anemia. Increased bone marrow activity and significant megakaryocyte proliferation with maturation issues were observed in her case. Other diseases were ruled out, both cases had platelet counts repeatedly lower than $10 \times 10^9/L$, leading to a diagnosis of severe chronic ITP. Despite repeated treatment with corticosteroids, intravenous immunoglobulin, and combination therapy with eltrombopag, no sustained improvement was achieved. In Case 1, treatment with plasma exchange and RTX led to sustained effectiveness for over 6 months. In Case 2, RTX treatment achieved complete response within 8 months and remained effective for over 2 years and 2 months. No severe adverse reactions or infections occurred in either case. **Conclusion:** The use of rituximab in children with severe chronic ITP proves to be a safe and effective approach.

Keywords

Chronic Immune Thrombocytopenia, Severe, Children, Rituximab

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性免疫性血小板减少症是儿童时期最常见的出血性疾病，可见于各年龄段，3~6岁为高发年龄；年幼儿中以男性为主，学龄期男女发病相同，年长后以女性居多；临床以皮肤粘膜出血点、瘀斑或瘀点为主要表现，可见内脏出血(如消化道、泌尿道等)，颅内出血等严重出血少见，现有报道颅内出血的发生率多低于1% [1]。失血过多时，可有贫血表现。大多数患儿可自行缓解或对一线治疗反应良好，但仍有约20% [2]的患儿，病情反复或持续，病史长达1年以上，成为慢性ITP，治疗效果往往不理想[3]。本研究对2例重症慢性ITP患儿应用RTX治疗的疗效及安全性进行报导。

2. 临床资料

2.1. 病例 1

患儿男，13岁，2年7月前患儿双下肢出现针尖大小出血点，无其他出血征象，当地医院查血小板 $19 \times 10^9/L$ ，骨髓增生活跃，巨核细胞成熟障碍，泼尼松治疗8周末达完全反应，于2年4月前就诊于青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科，查体：肥胖体型，双下肢散在出血点，余查体阴性。骨髓巨核细胞14

个,产板巨1个;TPO 59 pg/ml,抗核抗体滴度 1:100,血小板放散液及循环血浆 GPIIb/IIIa、GPIa/IIa、GPIb/Ix 抗体阳性,EB 病毒 DNA 6.42×10^3 拷贝/ml (正常参考范围 $\leq 5 \times 10^3$ 拷贝/ml),余化验检查未见异常。更昔洛韦抗病毒 2 周,复查血小板最高 $103 \times 10^9/L$,好转出院。出院定期复查,血小板波动于 $22 \times 10^9/L \sim 47 \times 10^9/L$,无明显出血倾向,观察随访。1 年 6 月前患儿反复出现皮肤瘀点,血小板 $15 \times 10^9/L$,复查抗核抗体滴度 1:100,EB 病毒 DNA $1.95 \times 10^2/L$,骨髓巨核细胞成熟障碍,先后应用泼尼松 3 周、泼尼松联合艾曲波帕 50 mgqd 10 周无效;将艾曲波帕加量至 75 mgqd,10 天后血小板升至 $66 \times 10^9/L$,持续有效 6 月余,期间随着泼尼松减量,患儿血小板计数下降;10 月余前复发,血小板降至 $9 \times 10^9/L$;复发后加用他克莫司(2 mg bid),并泼尼松联合 IVIG 治疗无效,地塞米松 40 mgqd 冲击治疗 4 天,血小板升至 $65 \times 10^9/L$;间隔 8 天患儿出现发热,合并新冠病毒感染,全身皮肤散在出血点,伴有血尿,血小板 $3 \times 10^9/L$,重复一线治疗无效,于 8 月前行血浆置换 3 天后应用小剂量 RTX 治疗(200 mg/周,4 周),2 周后出血症状消失,3 周后血小板 $56 \times 10^9/L$,持续有效 6 月余,目前血小板波动于 $66 \times 10^9/L \sim 91 \times 10^9/L$;期间合并支气管炎。治疗过程中及治疗后 B 细胞缺乏,多次应用 IVIG 支持治疗。病例 1 治疗及随访过程中血小板计数变化见图 1。

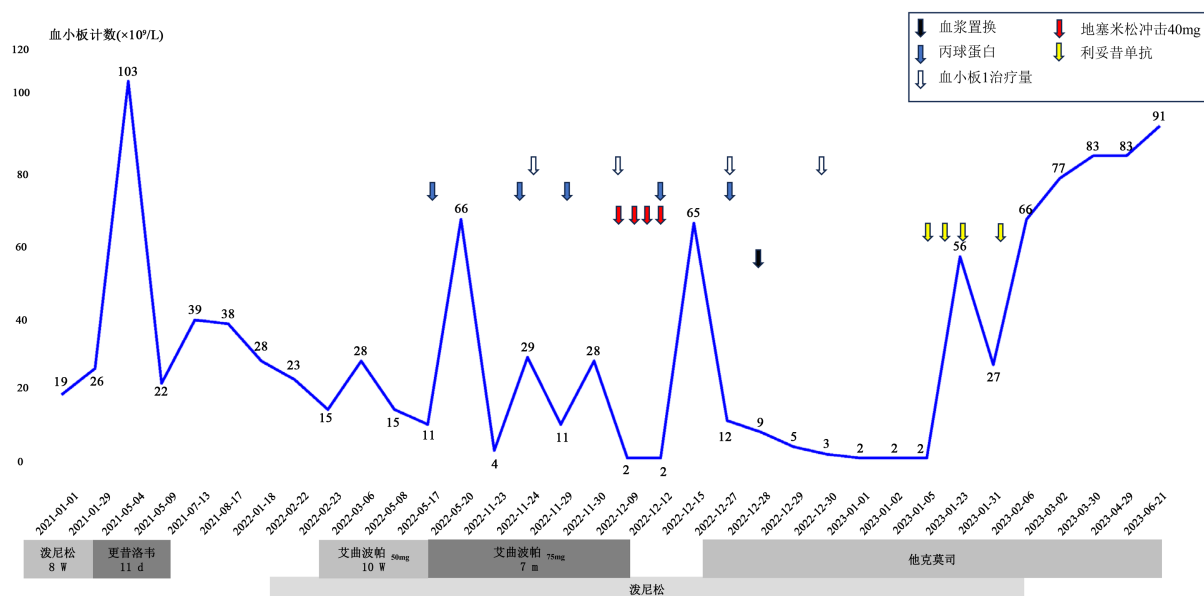


Figure 1. Platelet count variations during treatment and follow-up in Case 1

图 1. 病例 1 患儿治疗及随访过程中血小板计数变化

2.2. 病例 2

患儿,女,15 岁,3 年前患儿双下肢出现皮肤瘀斑,月经来潮后月经量多,无其他出血征象,病初伴有发热 1 天,当地医院查血小板 $4 \times 10^9/L$,骨髓增生活跃,巨核细胞 150 个,产板型巨核细胞少见。TPO6 0.17 pg/ml,直接抗人球蛋白试验阳性,网织红细胞比率 5.18%,抗核抗体弱阳性滴度 1:100,流感病毒 B 型 IgM 弱阳性,肺炎支原体 IgM 弱阳性,嗜肺军团菌 IgM 弱阳性,腹部 CT 及盆腔 CT 不除外腹盆腔积血;头颅 MR:垂体微腺瘤待排;余化验检查未见异常。应用 IVIG 并输注血小板后行卵巢囊肿剥除术 + 卵巢成形术,术中盆腔内暗红色积血约 800 ml,病理示卵巢组织出血性梗死。术后甲泼尼龙治疗 6 周,达完全反应 8 天,随着甲泼尼龙减停,血小板下降;2 年 10 月前复发,就诊于青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科,血小板 $0 \times 10^9/L \sim 1 \times 10^9/L$,合并 3 级出血,加用艾曲波帕 50 mg·qd, IVIG

(50 mg/d)联合甲泼尼龙治疗 3 天无效，甲泼尼龙 1000 mg·qd 冲击治疗 3 天后达完全反应，之后多次复发，多次重复一线治疗，均短暂有效后复发；2 年 5 月前患儿血小板降至 $0 \times 10^9/L$ ，皮肤较多出血点及瘀斑，月经量多，伴有失血性贫血，常规剂量甲泼尼龙联合 IVIG、大剂量甲泼尼龙联合 IVIG 及输注血小板治疗，患儿血小板一过性升高至 $43 \times 10^9/L$ 后迅速降至 $1 \times 10^9/L$ ，并出现口腔粘膜血疱，血尿、血便，于 2 年 4 月前应用 RTX (200 mg 2 周，100 mg 1 周)治疗，并加用环孢素，RTX 治疗 4 周后达完全反应，完全反应时间 8 个月，持续有效 2 年 2 月余，目前血小板波动于 $41 \times 10^9/L \sim 65 \times 10^9/L$ ，无明显出血倾向。应用 RTX 过程中患儿 IgG 下降，并合并微小病毒 B19 感染，治疗过程中及治疗后 B 细胞缺乏，多次输注 IVIG 支持治疗。整个治疗过程中应用雌孕激素调节月经周期。病例 2 治疗及随访过程中血小板计数变化见图 2。

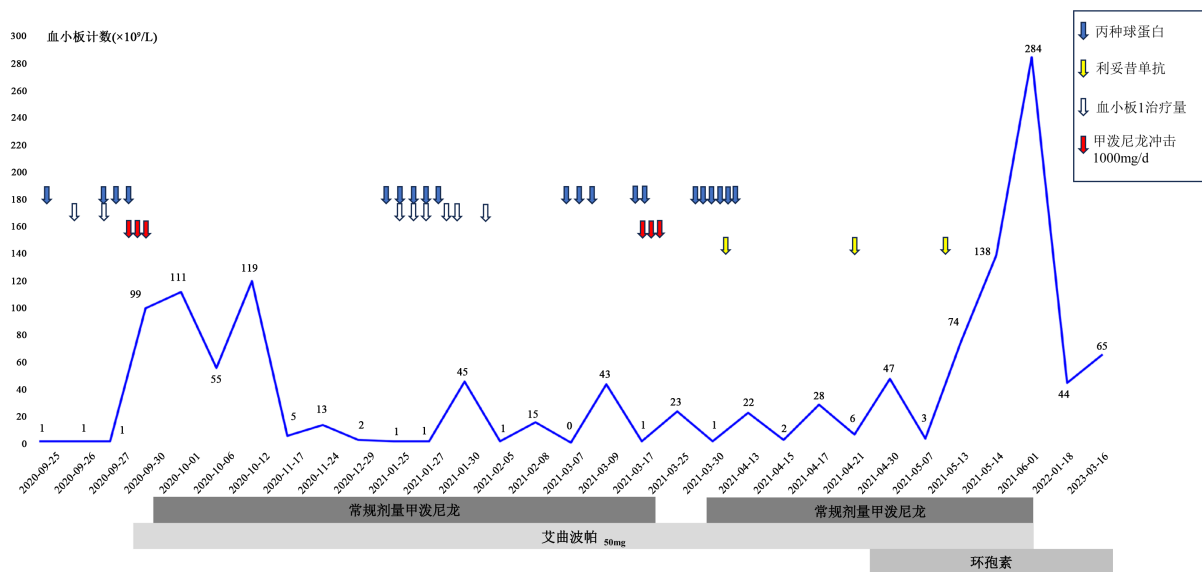


Figure 2. Platelet count variations during treatment and follow-up in Case 2

图 2. 病例 2 患儿治疗及随访过程中血小板计数变化

3. 讨论及相关文献复习

目前儿童慢性 ITP 的治疗仍较困难，患儿反复出血和就医，生活质量下降，家庭经济负担加重。ITP 患儿是否需要治疗，主要考虑因素是患儿的出血情况和生活是否受到疾病干扰，0~2 级出血生活未受到干扰时，随访观察，3 级出血采取紧急治疗，4 级出血进行抢救性治疗；次要考虑因素是血小板计数，但血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 列入治疗的决策因素[4]。首选一线治疗，主要为糖皮质激素和人免疫球蛋白；二线治疗如利妥昔单抗、血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs)和脾切除术等，主要用于对一线治疗无效、减量或停药后反复复发但仍需治疗的慢性、难治性 ITP [5]，约 20%的患儿需启用二线治疗[6]。2019 年美国血液学学会[ASH] [7]及国际共识报告[8]指出，血小板生成素受体激动剂(TPO-Ras)为二线治疗的首选，其次是 RTX，脾切除常常不作为儿童难治性 ITP 的治疗选择，治疗的主要目的是减轻出血症状，降低出血风险，改善生活质量。对于何时启用二线治疗，2021 年中国儿童原发性 ITP 诊疗规范建议：对于儿童慢性/难治性 ITP，在病情不能观察和等待的情况下，针对性应用二线治疗[4]。Bussel 等人[9]首次对成人难治性慢性 ITP 应用艾曲波帕治疗的疗效及安全性进行了评价，增加艾曲波帕剂量可使血小板计数上升。关于儿童 ITP 的多中心研究中[10] [11]，艾曲波帕可增加血小板计数，降低出血严重程度，减少辅助治疗。但目前对于 ITP 患者何时停用艾曲波帕并没有达成共识。大剂量地塞米松(high-dose of

dexamethasone, HDDex)冲击治疗与长期应用常规剂量糖皮质激素相比,副作用小、效果佳,也已应用于儿童慢性难治性 ITP 的治疗[12]。

目前普遍认为免疫失耐受[13]是 ITP 的发病机制, ITP 患者体内产生针对血小板和骨髓巨核细胞的自身抗体,导致血小板破坏过多;同时,骨髓巨核细胞成熟障碍,导致血小板生成减少。B 淋巴细胞在其中起着重要作用[14]。RTX 是抗 CD20 单克隆抗体,可与 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原特异性结合,从而使 B 淋巴细胞数目减少、活性降低,减少血小板的破坏。本研究中 2 例患儿病史均超过 1 年,血小板反复低于 $10 \times 10^9/L$,伴有 3 级~4 级出血,符合重症慢性 ITP;应用常规剂量糖皮质激素、IVIG、大剂量糖皮质激素冲击、艾曲波帕治疗后仍不能持续有效,考虑应用 RTX 治疗。治疗方案分为标准剂量方案和小剂量方案[15] [16],起效时间约为 4~8 周。多项研究显示[15] [17] [18] [19],RTX 治疗慢性 ITP 患者的总反应率为 62%~69%,完全缓解率 46.4%,总有效率 63%。Matsubara 等[20]对 22 例儿童难治性 ITP 应用 RTX 治疗的研究显示,总反应率 50%,其中完全反应 9 例,部分反应 2 例;这 11 例反应者中,2~26 个月内复发的 8 例,5 年无复发率 14%。一项小剂量利妥昔单抗治疗 90 例儿童 ITP 的国内研究中[21],总有效率为 35.6%,持续有效率为 31.3%。国内一项单中心研究中[22],小剂量 RTX 治疗 27 例重症难治性 ITP,持续缓解率为 40.7%,其中持续反应时间大于 16 周的患儿占 82%。Arnold 等[23]的荟萃分析显示 RTX 治疗的中位持续反应时间为 11 个月。本研究 2 例患儿应用 RTX 治疗均有效,病例 1 应用 RTX 后 3 周起效,未达完全反应,持续有效 6 月余;病例 2 应用 RTX 4 周后达完全反应,完全反应 8 个月,持续有效 2 年 2 月余。

RTX 治疗的常见不良反应为首次输注时的输液反应,主要与炎症因子释放有关;血清病为严重的不良反应,发生率 6%~20%,使用糖皮质激素可以预防;低丙种球蛋白血症较为少见,可导致严重或反复感染。小剂量方案与标准剂量方案相比,疗效相似,但不良反应、花费比标准剂量方案少[24] [25] [26],故本研究 2 例患儿均应用小剂量 RTX 治疗方案。Levy 等[27]的研究显示,低丙种球蛋白血症的发生率在单用 RTX 时约为 1.1%~2.5%,RTX 与糖皮质激素联用时发生率为 4%。应用 RTX 后,病例 2 出现免疫球蛋白 IgG 及 B 淋巴细胞降低,病例 1 仅出现 B 细胞降低,及时输注 IVIG 进行免疫支持;Deshayes 等[28]对 RTX 治疗的 248 例 ITP 患者随访 34 个月,感染发生率为 23.8%,其中 8.5%出现严重感染。病例 1 和病例 2 均在应用第三剂 RTX 前出现感染,病例 1 合并支气管炎,病例 2 合并微小病毒 B19 感染,延迟应用 RTX,病例 1 行抗感染治疗、病例 2 行 IVIG 免疫支持治疗后继续应用 RTX,后续未再发生感染,整个过程无严重感染事件发生。结合国内外研究,本研究提示,对于一线治疗无效的重症慢性 ITP 患儿应用利妥昔单抗治疗是安全有效的。

参考文献

- [1] 朱筱旌,谷昊,马静瑶.原发性免疫性血小板减少症患儿并发颅内出血:单中心临床数据分析[J].血栓与止血学,2020,26(5):721-724.
- [2] 王丽媛,刘亢亢,储金华,杨林海,谢志伟,张坤龙,蔡华菊,吴正玉,王宁玲.儿童免疫性血小板减少症病程慢性化影响因素的研究[J].中国实验血液学杂志,2021,29(3):881-886.
- [3] 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.
- [4] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)[J].中华儿科杂志,2021,59(10):810-819.
- [5] Palandri, F., Polverelli, N., Catani, L., et al. (2014) The Choice of Second-Line Therapy in Steroid-Resistant Immune Thrombocytopenia: Role of Platelet Kinetics in a Single-Centre Long-Term Study. *American Journal of Hematology*, 89, 1047-1050. <https://doi.org/10.1002/ajh.23823>

- [6] Evim, M.S., Baytan, B. and Güneş, A.M. (2014) Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-Term Follow-Up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turkish Journal of Haematology*, **31**, 32-39. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2012.0049>
- [7] Neunert, C., Terrell, D.R., Arnold, D.M., et al. (2019) American Society of Hematology 2019 Guidelines for Immune Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **3**, 3829-3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
- [8] Provan, D., Arnold, D.M., Bussel, J.B., et al. (2019) Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **3**, 3780-3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
- [9] Bussel, J.B., Cheng, G., Saleh, M.N., et al. (2007) Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 2237-2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073275>
- [10] Bussel, J.B., de Miguel, P.G., Despotovic, J.M., et al. (2015) Eltrombopag for the Treatment of Children with Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (PETIT): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Study. *The Lancet Haematology*, **2**, e315-e325. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00114-3)
- [11] Grainger, J.D., Locatelli, F., Chotsampancharoen, T., et al. (2015) Eltrombopag for Children with Chronic Immune Thrombocytopenia (PETIT2): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **386**, 1649-1658. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61107-2)
- [12] Zaja, F., Baccarani, M., Mazza, P., et al. (2010) Dexamethasone plus Rituximab Yields Higher Sustained Response Rates than Dexamethasone Monotherapy in Adults with Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood*, **115**, 2755-2762. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-229815>
- [13] Audia, S., Mahévas, M., Nivet, M., Ouandji, S., Ciudad, M. and Bonnotte, B. (2021) Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemisphere*, **5**, e574. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000574>
- [14] Zufferey, A., Kapur, R. and Semple, J.W. (2017) Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.3390/jcm6020016>
- [15] Li, Y., Shi, Y., He, Z., et al. (2019) The Efficacy and Safety of Low-Dose Rituximab in Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Platelets*, **30**, 690-697. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1624706>
- [16] 朱筱旌, 马静瑶, 陈振萍, 谢幸娟, 张佳璐, 马洁, 姚佳峰, 张利强, 吴润晖. 两种小剂量利妥昔单抗二线治疗儿童原发性免疫性血小板减少症的效果及安全性比较[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(11): 1185-1190.
- [17] 刘晓帆, 黄月婷, 陈云飞, 刘葳, 薛峰, 张磊, 杨仁池. 小剂量利妥昔单抗治疗儿童原发免疫性血小板减少症 50 例临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(12): 1079-1082.
- [18] Lucchini, E., Zaja, F. and Bussel, J. (2019) Rituximab in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: What Is the Role of This Agent in 2019? *Haematologica*, **104**, 1124-1135. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.218883>
- [19] Al-Habsi, K., Al-Khabori, M., Al-Muslahi, M., et al. (2015) Rituximab Leads to Long Remissions in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Oman Medical Journal*, **30**, 111-114. <https://doi.org/10.5001/omj.2015.24>
- [20] Matsubara, K., Takahashi, Y., Hayakawa, A., et al. (2014) Long-Term Follow-Up of Children with Refractory Immune Thrombocytopenia Treated with Rituximab. *International Journal of Hematology*, **99**, 429-436. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1541-y>
- [21] 朱筱旌, 马静瑶, 陈振萍, 谢幸娟, 张佳璐, 马洁, 姚佳峰, 张利强, 吴润晖. 小剂量利妥昔单抗二线治疗儿童原发性免疫性血小板减少症 90 例临床观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(6): 367-371, 389.
- [22] 龙思琪, 马洁, 傅玲玲, 张利强, 马宏浩, 张蕊, 吴润晖. 儿童重症难治性免疫性血小板减少症应用小剂量利妥昔单抗联合大剂量地塞米松冲击治疗疗效及安全性——27 例单中心数据分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4): 205-210.
- [23] Arnold, D.M., Dentali, F., Crowther, M.A., et al. (2007) Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Annals of Internal Medicine*, **146**, 25-33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006>
- [24] Butler, T., Evangelista, M.L., Amadori, S., Newland, A.C. and Stasi, R. (2007) Activity and Safety Profile of Low-Dose Rituximab for the Treatment of Autoimmune Cytopenias in Adults. *Haematologica*, **92**, 1695-1698. <https://doi.org/10.3324/haematol.11709>
- [25] Kapoor, R., Kumar, R., Mahapatra, M., Pati, H.P. and Pramanik, S.K. (2017) Low Dose Rituximab in Chronic ITP: Still an Option in Resource Limited Settings. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **33**, 568-573. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0764-x>
- [26] Dong, Y., Yue, M. and Hu, M. (2021) The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 9992086. <https://doi.org/10.1155/2021/9992086>

-
- [27] Levy, R., Mahévas, M., Galicier, L., *et al.* (2014) Profound Symptomatic Hypogammaglobulinemia: A Rare Late Complication after Rituximab Treatment for Immune Thrombocytopenia. Report of 3 Cases and Systematic Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 1055-1063. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.036>
- [28] Deshayes, S., Khellaf, M., Zarour, A., *et al.* (2019) Long-Term Safety and Efficacy of Rituximab in 248 Adults with Immune Thrombocytopenia: Results at 5 Years from the French Prospective Registry ITP-Ritux. *American Journal of Hematology*, **94**, 1314-1324. <https://doi.org/10.1002/ajh.25632>