

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna — diagnostyka i leczenie w warunkach polskich

Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in Poland

Piotr Małecki, Sebastian Grosicki

Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych w Chorzowie,
Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Małecki P., Grosicki S. Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in Poland. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (2): 49–54,
DOI: 10.5603/HCPa2022.0013.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością poniżej 100 000/ μ L spowodowaną niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi. Podstawa leczenia pierwszej linii to systemowa steroidoterapia, jednak — ze względu na bardzo wysoki odsetek nawrotów małopłytkowości po jej zakończeniu oraz przypadków steroidooporności — zwykle konieczne jest zastosowanie kolejnych linii leczenia. Standardowymi metodami terapii w przypadkach steroidooporności lub steroidozależności są splenektomia, rytuksymab lub leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny.

W artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące diagnostyki i terapii ITP z uwzględnieniem ograniczeń w dostępie do niektórych form leczenia w warunkach polskich.

Słowa kluczowe: małopłytkowość immunologiczna, steroidooporny, steroidozależny, TPO-RA, splenektomia, rytuksymab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 125–131

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease characterized by an isolated platelet count of less than 100,000/ μ L caused by destruction and reduced production of platelets. Systemic steroid therapy is a mainstay of first-line treatment; however, additional treatment lines are usually necessary due to the very high recurrence rate after therapy completion and steroid resistance. Standard treatment options for steroid resistance or steroid dependence include splenectomy, rituximab or thrombopoietin receptor agonists.

The article presents current data on the diagnostics and therapy of ITP, considering the limited access to some forms of treatment in Poland.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, steroid-resistant, steroid-dependent, TPO-RA, splenectomy, rituximab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 125–131

Adres do korespondencji: Piotr Małecki, Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych w Chorzowie, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Strzelców Bytomskich 11, 41–500 Chorzów, tel. +48 32 34 99 723, e-mail: piotr.malecki86@gmail.com

Wprowadzenie

Małopłytkowość immunologiczna (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością, z liczbą płytek krwi poniżej 100 000/ μ l, spowodowaną niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi [1, 2]. Roczna zapadalność jest szacowana na 2–5/100 000 [3–5]. Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. Obejmuje on szerokie spektrum objawów, od przypadków bezobjawowych, poprzez objawy skazy skórno-słuzówkowej, do rzadko występujących ciężkich krwawień do światła przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych [2, 6]. Głębokość małopłytkowości w przypadku pacjentów z ITP wykazuje słabą korelację z nasileniem objawów skazy krwotocznej. Tolerancja ciężkiej małopłytkowości jest wyraźnie większa niż w przypadku małopłytkowości centralnych, co jest związane z większą wydajnością hemostatyczną młodych płytek krwi. W większości przypadków objawy inne niż wybroczyny skórne i słuzówkowe nie występują, a ciężkie, zagrażające życiu krwawienia są dość rzadkie. Krwawienia wewnątrzczaszkowe występują u 1,4%, a poważne krwawienia słuzówkowe u około 9,5% pacjentów z ITP [7–10].

Wyróżnia się postać idiopatyczną ITP (ok. 80%) oraz postać wtórną (ok. 20%) do przyjmowania leków i szczepionek lub współistniejących chorób [1, 5]. Najczęstsze przyczyny wtórnej ITP przedstawiono w tabeli 1.

W zależności od czasu trwania objawów można wyróżnić ITP nowo rozpoznaną (< 3 mies.), przetrwałą (3–12 mies.) oraz przewlekłą (> 12 mies.). Wśród pacjentów pediatrycznych obserwuje się dużą skłonność do samoistnych remisji (> 50%), natomiast w przypadku pacjentów dorosłych ten

odsetek wynosi około 10%, a choroba przyjmuje postać przewlekłą z występowaniem okresów remisji i zaostrzeń [1, 6, 11, 12].

Diagnostyka

Rozpoznanie ustalane jest poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości. Postępowanie diagnostyczne obejmuje morfologię krwi obwodowej z rozmazem. Typowo obserwowana jest izolowana małopłytkowość, obecność płytek olbrzymich, zwiększona średnia objętość płytek krwi. W niektórych przypadkach możliwe jest występowanie niedokrwistości z cechami syderopenii. Stopień niedokrwistości powinien być adekwatny do nasilenia skazy krwotocznej. Pomocne w różnicowaniu może być oznaczenie liczby retikulocytów oraz ocena parametrów gospodarki żelazem.

Wskazania do trepanobiopsji szpiku są ograniczone do przypadków, w których trudno jest wykluczyć inną przyczynę małopłytkowości. Należy ją rozważyć u pacjentów po 60. roku życia (wykluczenie zespołu mielodysplastycznego) oraz u pacjentów ze współistniejącymi innymi zaburzeniami w obrazie krwi obwodowej lub występowaniem objawów ogólnych.

W ramach diagnostyki konieczne jest również wykluczenie zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem zapalena wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), *Helicobacter pylori*. Zaleca się również wykonanie oznaczenia stężenia immunoglobulin IgG, IgM i IgA w celu diagnostyki pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*), wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku prokreacyjnym, przeprowadzenie badań służących ocenie czynności tarczycy oraz bezpośredniego testu

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny wtórnej małopłytkowości immunologicznej

Leki/szczepionki	Szczepionka MMR
Choroby autoimmunologiczne	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, <i>systemic lupus erythematosus</i>) Zespół antyfosfolipidowy (APS, <i>antiphospholipid syndrome</i>) Zespół Evansa
Infekcje	Wirus nabytego niedoboru odporności (HIV, <i>human immunodeficiency virus</i>) Wirus zapalena wątroby typu C (HCV, <i>hepatitis C virus</i>) <i>Helicobacter pylori</i>
Choroby nowotworowe	Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, <i>chronic lymphocytic leukemia</i>), rzadziej inne indolentne limfoprolifernacje
Inne	Pierwotne niedobory odporności Stan po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

antyglobulinowego. Pozostałe badania są przydatne w razie współwystępowania objawów mogących wskazywać na inne zaburzenia będące przyczyną małopłytkowości.

Oznaczenie miana przeciwciał przeciwplatektykowych nie jest zalecane ze względu na niską czułość i swoistość tego badania [1, 2].

Leczenie

W przypadku nowo rozpoznanej ITP w terapii pierwszoliniowej stosuje się glikokortykosteroidy systemowo. Odpowiedź na pytanie, który pacjent kwalifikuje się do implementacji leczenia, oraz czy leczenie rozpocząć w warunkach ambulatoryjnych czy szpitalnych, nie jest jednoznaczna i powinna być uzależniona od szeregu czynników. Pod uwagę należy wziąć choroby współistniejące, wiek chorego, występowanie objawów skazy krwotocznej, konieczność stosowania leków przeciwrzepliwych/przeciwplatekowych, preferencje chorego czy wreszcie pewność co do trafności rozpoznania.

Przyjmuje się wartość płytek krwi poniżej 30 G/l jako wskazanie do rozpoczęcia leczenia pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi krwawieniami skórno-słuzówkowymi. W 2019 roku grupa ekspertów *American Society of Hematology* (ASH) potwierdziła to stanowisko w swoich zaleceniach, sugerując włączenie pierwszej linii leczenia w grupie chorych bezobjawowych z liczbą płytek krwi poniżej 30 G/l [1].

Standardem leczenia pozostaje prednizon w dawce dobowej 0,5–2,0 mg/kg mc. lub deksametazon w dawce dobowej 40 mg w 4-dniowych pulsach powtarzanych 4–6-krotnie. Oba leki wykazują zbliżoną skuteczność. Efekt w postaci wzrostu liczby płytek krwi jest obserwowany szybciej po zastosowaniu deksametazonu, jednak w grupie chorych po 60. roku życia oraz w przypadku współwystępowania cukrzycy prednizon może być lekiem preferowanym.

Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 6 tygodni. Jeśli w tym czasie remisja nie została osiągnięta, to jej uzyskanie w przypadku przedłużania steroidoterapii jest bardzo mało prawdopodobne, a ryzyko wystąpienia powikłań takiego leczenia zbyt wysokie [1, 13–15].

Alternatywną formą terapii pierwszej linii są dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulins*) w dawce 1 g/kg mc. przez dwa kolejne dni lub 0,4 g/kg mc. przez pięć dni u osób starszych, które mogą nie tolerować tak dużych jednorazowych dawek IVIg. W przypadku ciężkich krwawień można łączyć obie formy terapii (ste-

roidy i immunoglobuliny dożylnie). Przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych powinny pozostać zarezerwowane dla pacjentów z krwawieniami zagrażającymi życiu. Niektórzy eksperci w takiej sytuacji zalecają ciągle dożylny wlew płytek krwi.

W przypadku występowania liczby płytek krwi przekraczającej 30 G/l u pacjentów bez objawów lub z łagodnymi krwawieniami skórno-słuzówkowymi brakuje badań bezpośrednio porównujących zastosowanie steroidoterapii i obserwacji chorego. Nie wykazano zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia, które w przypadkach steroidoterapii i postawy wyczekującej wynosi odpowiednio 0,9% i 0%. W związku z ryzykiem poważnych działań niepożądanych steroidoterapii systemowej, takich jak przyrost masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hiperplikemia, zaćma posteroïdowa, zaburzenia snu i nastroju, miopatia posteroïdowa, osteoporoza, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie żołądka oraz wobec braku jednoznacznych korzyści leczenia i niskiego ryzyka poważnego krwawienia, zaleca się przyjęcie postawy wyczekującej w tej grupie chorych [1].

Jeśli liczba płytek krwi wynosi poniżej 20 G/l, to sugeruje się rozpoczęcie leczenia w warunkach szpitalnych. Hospitalizacja umożliwia potwierdzenie diagnozy, ustalenie postępowania, obserwację wczesnej odpowiedzi na leczenie oraz ocenę współchorobowości zwiększającej ryzyko poważnego krwawienia. Pacjentów z wcześniej potwierdzoną diagnozą ITP i liczbą płytek krwi mniejszą niż 20 G/l można leczyć ambulatoryjnie, ale warunkiem powinna być możliwość regularnej kontroli przez doświadczonego hematologa w poradni, co w warunkach polskich często jest nieosiągalne.

Ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów uzyskujących trwałą remisję (ok. 10%) u większości chorych konieczna jest terapia drugiej linii. Za niepowodzenie terapii pierwszoliniowej uznaje się utrzymywanie liczby płytek krwi poniżej 30 G/l po 3 miesiącach leczenia lub konieczność powtarzania kursów steroidoterapii z powodu nawrotu małopłytkowości [1].

Obecnie są dostępne trzy podstawowe możliwości — splenektomia, leki z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*) oraz rytuksymab.

Obecnie nie ma jednej preferowanej terapii drugoliniowej dla wszystkich pacjentów z przewlekłą lub przetrwałą ITP. Brakuje randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wszystkie trzy metody leczenia. Odsetek odpowiedzi na leczenie po 1 miesiącu wynosi odpowiednio 86,7%, 65,7% i 62,1% dla splenektomii, TPO-RA i rytuksymabu.

Tabela 2. Leki immunosupresyjne/immunomodulujące stosowane w małopłytkowości immunologicznej

Lek	Dawkowanie
Azatiopryna	Maks. 150 mg/d.
Cyklosporyna	5 mg/kg mc./d. przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg mc./d. z docelowym stężeniem leku w surowicy 100–200 ng/ml
Mykofenolan mofetylu	250–1000 mg/d. przez 4–6 tygodni
Danazol	200 mg 2–4 razy/d.
Winkrystyna	1–2 mg raz w tygodniu do łącznej dawki 6 mg
Cyklofosfamid	1–2 mg/kg p.o. przez 16 tygodni lub 0,3–1,0 g/m ² p.c. 1–3 dawek co 2–4 tygodni

p.c. (*percutaneously*) — przezskórnym; p.o. (*per os*) — doustnie

Odsetek trwałych odpowiedzi ocenia się odpowiednio na 53%, 63,2% i 39,4%. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania poważnych krwawień u pacjentów po splenektomii, leczonych TPO-RA i rytuksymabem (odpowiednio 4,6%, 3,5%, 2,2%). Przeprowadzenie splenektomii wiąże się z około 12,8-procentowym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych. Wyższy jest również odsetek powikłań infekcyjnych, który wynosi odpowiednio 10%, 6,9% i 3,7% dla pacjentów leczonych splenektomią, TPO-RA i rytuksymabem [1, 16–28].

U pacjentów z przetrwałą ITP (3–12 mies.) nie zaleca się wykonywania splenektomii ze względu na możliwość wystąpienia spontanicznej remisji w ciągu pierwszego roku trwania choroby. W takich sytuacjach zespół ekspertów ASH sugeruje raczej terapię TPO-RA niż rytuksymabem, choć ostateczny wybór powinien być uzależniony od preferencji chorego, dostępności do leków (rytuksymab nie jest refundowany w Polsce w takim wskazaniu) oraz ewentualnego współwystępowania innych chorób [1].

Obecnie dostępne są dwa leki z grupy TPO-RA — romiplostym i eltrombopag. Oba leki nie wykazują istotnej różnicy zarówno w zakresie częstości uzyskania odpowiedzi, jak i jej trwałości. Różnią się natomiast drogą i częstotliwością podania. Eltrombopag jest lekiem doustnym przyjmowanym w dawce dobowej 25–75 mg. Romiplostym jest lekiem podawanym podskórnym w dawce 1–10 µg/kg mc. raz w tygodniu. W przypadku stosowania eltrombopagu u części chorych obserwuje się zwykle łagodny i przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Wybór pomiędzy tymi lekami powinien

być uzależniony w głównej mierze od preferencji chorego [1, 16–20]. W warunkach polskich leki z grupy TPO-RA są refundowane w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zgodnie z założeniami programu romiplostym jest refundowany wyłącznie dla pacjentów opornych na pierwszą linię leczenia, u których nie uzyskano remisji po przeprowadzeniu splenektomii. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem zostały rozszerzone o grupę chorych, u których lokalny zespół składający się z hematologa, anestezjologa i chirurga orzekł występowanie przeciwwskazań do wykonania splenektomii. Ze względu na brak refundacji rytuksymabu w tym wskazaniu dostęp do nowoczesnych form leczenia jest więc ograniczony do pacjentów z istniejącymi przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii. U tych chorych możliwa jest terapia eltrombopagiem. Pozostali chorzy zmuszeni są do stosowania innych form leczenia, obejmujących całe spektrum leków immunosupresyjnych i immunomodulujących. Leczenie to wykazuje jednak mniejszą skuteczność przy jednoczesnym większym ryzyku poważnych działań niepożądanych (tab. 2) [21].

W przypadku pacjentów z przewlekłą ITP (> 12 mies.) zespół ekspertów ASH w swoich zaleceniach z 2019 roku sugeruje stosowanie raczej TPO-RA niż rytuksymabu oraz raczej rytuksymabu niż splenektomii [1, 22–28]. Sugestia ta jest powodowana wyższym ryzykiem powikłań infekcyjnych oraz ryzykiem powikłań okołoi pooperacyjnych splenektomii. Dodatkowo należy pamiętać o konieczności przeprowadzenia dodatkowych szczepień przed oraz nadzoru i profilaktyki przeciwinfekcyjnej po zabiegu splenektomii [1, 22–25].

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej grupie chorych należy również wziąć pod uwagę preferencje i priorytety chorego. U pacjentów, dla których priorytet stanowi długotrwała odpowiedź, powinno się zalecać splenektomię lub TPO-RA. Dla pacjentów chcących uniknąć operacji właściwym wyborem jest TPO-RA lub rytuksymab (nierefundowany w Polsce). U pacjentów chcących uniknąć przewlekłego stosowania leków zaleca się splenektomię lub rytuksymab. W tej grupie chorych refundacja leków z grupy TPO-RA również jest zawężona do pacjentów po niepowodzeniu terapeutycznym splenektomii w przypadku romiplostymu i eltrombopagu z rozszerzeniem na pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii w przypadku eltrombopagu.

Mimo opisanych wyżej możliwości terapeutycznych nadal istnieje potrzeba rozwoju nowych

terapii dedykowanych pacjentom z oporną postacią ITP. Poza kolejnymi generacjami leków z grupy TPO-RA, takimi jak avatrombopag, trwają obecnie badania kliniczne nad cząstkami o innych mechanizmach działania. Przykładem jest fostamatynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej SYK. Jej aktywacja poprzez przyłączenie fragmentu Fc IgG do receptora na makrofagach powoduje inicjację procesu fagocytozy płytek krwi. Spośród 146 pacjentów biorących udział w badaniu myOpportuniTy3 44% uzyskało liczbę płytek krwi ponad 50 G/l. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź (liczba płytek krwi utrzymująca się > 50 G/l), wyniósł 17%. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na lek, ale nie uzyskali trwałej odpowiedzi, w większości przypadków utrzymywała się liczba płytek krwi ponad 30 G/l z rzadkimi fluktuacjami poniżej tej wartości [29]. Innym lekiem obecnie poddawanym badaniom jest rozanolixizumab. Jest to podawane podskórnie humanizowane monoklonalne przeciwciało przeciwko noworodkowemu receptorowi dla fragmentu Fc IgG (FcRn, *neonatal Fc receptor*). Przez zablokowanie FcRn patogenne autoprzeciwciała nie są chronione przez receptor przed katabolizmem i tym samym szybciej ulegają degradacji, co powoduje szybkie obniżenie stężenia IgG. W badaniu klinicznym II fazy ponad połowa z 66 pacjentów otrzymujących rozanolixizumab uzyskała liczbę płytek krwi ponad 50 G/l. Działanie to ujawniło się po 8 dniach od podskórnego podania leku. Efekt działania utrzymywał się od 10 do 35 dni w zależności od modelu dawkowania [30].

Podsumowanie

Małopłytkowość immunologiczna jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością wynoszącą poniżej 100 000/ μ l spowodowaną niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi. Obraz kliniczny obejmuje szerokie spektrum objawów, od przypadków bezobjawowych, poprzez objawy skazy skórno-słuzówkowej, do rzadko występujących ciężkich krwawień do światła przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych.

Rozpoznanie ustalane jest poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości. Postępowanie diagnostyczne obejmuje morfologię krwi obwodowej z rozmazem. Typowo obserwowana jest izolowana małopłytkowość, obecność płytek olbrzymich oraz zwiększona średnia objętość płytek krwi. Wskazania do trepanobiopsji szpiku są ograniczone do przypadków, w których trudno

jest wykluczyć inną przyczynę małopłytkowości. Należy ją rozważyć u pacjentów po 60. roku życia (wykluczenie zespołu mielodysplastycznego) oraz u pacjentów ze współistniejącymi innymi zaburzeniami w obrazie krwi obwodowej lub występowaniem objawów ogólnych.

Leczeniem pierwszej linii jest ogólnoustrojowa steroidoterapia z użyciem prednizonu (0,5–2,0 mg/kg mc.) lub deksametazonu (40 mg/d. przez 4 dni w 4–6 pulsach). Ze względu na bardzo mały odsetek pacjentów uzyskujących trwałą remisję u większości chorych konieczna jest terapia drugiej linii. Za niepowodzenie terapii pierwszoliniowej uznaje się utrzymywanie się liczby płytek krwi poniżej 30 G/l po 3 miesiącach leczenia lub konieczność powtarzania kursów steroidoterapii z powodu nawrotu małopłytkowości.

Obecnie istnieją trzy podstawowe możliwości — splenektomia, TPO-RA oraz rytuksymab. U pacjentów z przetrwałą ITP (3–12 mies.) nie zaleca się wykonywania splenektomii ze względu na możliwość wystąpienia spontanicznej remisji w ciągu pierwszego roku trwania choroby. W takich sytuacjach sugeruje się raczej terapię TPO-RA niż rytuksymabem, choć ostateczny wybór powinien być uzależniony od preferencji chorego, dostępności do leków oraz ewentualnego współwystępowania innych chorób. Leki z grupy TPO-RA są w warunkach polskich refundowane w ramach programu lekowego NFZ dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na farmakoterapię pierwszoliniową oraz po niepowodzeniu splenektomii definiowanemu jako liczba płytek krwi utrzymująca się poniżej 30 G/l. W przypadku eltrombopagu kryteria kwalifikacyjne zostały rozszerzone o przypadki współwystępowania przeciwwskazań do wykonania splenektomii potwierdzone przez zespół składający się z hematologa, chirurga i anestezjologa. Ze względu na znaczne ograniczenia w zakresie refundacji nowoczesnych terapii (brak refundacji rytuksymabu, ograniczenia w dostępności do TPO-RA) duża grupa pacjentów jest leczona klasycznymi lekami immunosupresyjnymi, co nie pozostaje w zgodzie ze światowymi standardami terapii ITP. Terapie alternatywne z użyciem leków, takich jak fostamatynib czy rozanolixizumab, nadal są przedmiotem badań klinicznych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).
- Matzdorf A, Wörmann B. [Diagnosis and therapy of immune thrombocytopenia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018; 143(15): 1076–1081, doi: [10.1055/a-0384-4703](https://doi.org/10.1055/a-0384-4703), indexed in Pubmed: [30060276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060276/).
- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009; 83(2): 83–89, doi: [10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x), indexed in Pubmed: [19245532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245532/).
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009; 145(2): 235–244, doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x), indexed in Pubmed: [19245432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245432/).
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010; 85(3): 174–180, doi: [10.1002/ajh.21616](https://doi.org/10.1002/ajh.21616), indexed in Pubmed: [20131303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20131303/).
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009; 113(26): 6511–6521, doi: [10.1182/blood-2009-01-129155](https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155), indexed in Pubmed: [19395674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395674/).
- Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(4): 652–654, doi: [10.1002/pbc.21978](https://doi.org/10.1002/pbc.21978), indexed in Pubmed: [19492316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19492316/).
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(3): 457–464, doi: [10.1111/jth.12813](https://doi.org/10.1111/jth.12813), indexed in Pubmed: [25495497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495497/).
- Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* 2009; 114(23): 4777–4783, doi: [10.1182/blood-2009-04-215525](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215525), indexed in Pubmed: [19767509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767509/).
- Li S, Molony JT, Cetin K, et al. Rate of bleeding-related episodes in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(2): 209–216, doi: [10.1080/03007995.2017.1360852](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1360852), indexed in Pubmed: [28748715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748715/).
- Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(1), doi: [10.1002/pbc.26736](https://doi.org/10.1002/pbc.26736), indexed in Pubmed: [28792679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792679/).
- Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, et al. Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol.* 2018; 93(6): 751–759, doi: [10.1002/ajh.25086](https://doi.org/10.1002/ajh.25086), indexed in Pubmed: [29516627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516627/).
- Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 study. *Acta Haematol.* 2016; 136(2): 101–107, doi: [10.1159/000445420](https://doi.org/10.1159/000445420), indexed in Pubmed: [27189086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189086/).
- Zimmer J, Andrès E, Noel E, et al. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center. *Clin Lab Haematol.* 2004; 26(2): 137–142, doi: [10.1111/j.1365-2257.2004.00591.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00591.x), indexed in Pubmed: [15053808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15053808/).
- Wei Yu, Ji Xb, Wang Yw, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016; 127(3): 296–302; quiz 370, doi: [10.1182/blood-2015-07-659656](https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-659656), indexed in Pubmed: [26480931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26480931/).
- Wang Li, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 39003, doi: [10.1038/srep39003](https://doi.org/10.1038/srep39003), indexed in Pubmed: [27991534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991534/).
- Kuter D, Bussel J, Lyons R, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008; 371(9610): 395–403, doi: [10.1016/s0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60203-2).
- Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol.* 2011; 94(1): 71–80, doi: [10.1007/s12185-011-0886-8](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0886-8), indexed in Pubmed: [21706145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21706145/).
- Cheng G, Saleh M, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet.* 2011; 377(9763): 393–402, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60959-2), indexed in Pubmed: [20739054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739054/).
- Bussel J, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2009; 373(9664): 641–648, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60402-5), indexed in Pubmed: [19231632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231632/).
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140(2): 112–120, doi: [10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00012), indexed in Pubmed: [14734334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734334/).
- Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol.* 2014; 89(1): 41–46, doi: [10.1002/ajh.23580](https://doi.org/10.1002/ajh.23580), indexed in Pubmed: [24038066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038066/).
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004; 104(9): 2623–2634, doi: [10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168), indexed in Pubmed: [15217831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/).
- Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP. *Ann Hematol.* 2016; 95(9): 1429–1434, doi: [10.1007/s00277-016-2738-3](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2738-3), indexed in Pubmed: [27370992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370992/).
- Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2017; 98(3): 235–241, doi: [10.1111/ejh.12821](https://doi.org/10.1111/ejh.12821), indexed in Pubmed: [27753191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753191/).
- Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015; 385(9978): 1653–1661, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61495-1), indexed in Pubmed: [25662413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662413/).
- Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose

- rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol.* 2014; 167(2): 243–251, doi: 10.1111/bjh.13029, indexed in Pubmed: 25041261.
28. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; 124(22): 3228–3236, doi: 10.1182/blood-2014-06-582346, indexed in Pubmed: 25293768.
29. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019; 94(5): 546–553, doi: 10.1002/ajh.25444, indexed in Pubmed: 30784097.
30. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020; 4(17): 4136–4146, doi: 10.1182/bloodadvances.2020002003, indexed in Pubmed: 32886753.