

Eltrombopag w leczeniu pacjentki z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i migotaniem przedsionków

Eltrombopag in the treatment of patient with immune thrombocytopenia and atrial fibrillation

Michał Witkowski¹, Magdalena Witkowska², Tadeusz Robak^{1, 3}

¹Oddział Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii

Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi

²Zakład Hematologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przedrukowano z: *Hematologia* 2021

Streszczenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, rozpoznawaną, gdy liczba płytek krwi mieści się poniżej 100 G/l i nie ma innych przyczyn małopłytkowości. Częstość występowania ITP wynosi 9,5/100 000. Migotanie przedsionków (AF) to najczęstsza utrwalona arytmia, a jej częstość zwiększa się z wiekiem. Częstość występowania AF wynosi 2%, a w grupie 60–70-latków wzrasta do ~4%. Wykazano, że ITP nie zmniejsza częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych, lecz zwiększa ich ryzyko. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z ITP jest szczególnie trudne ze względu na zwiększone ryzyko krwawień. W artykule opisano chorą z napadowym AF, u której dodatkowo rozpoznano ITP oporną na wiele linii leczenia. Zastosowanie eltrombopagu zwiększyło liczbę płytek krwi i umożliwiło stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego.

Słowa kluczowe: małopłytkowość immunologiczna, migotanie przedsionków, agoniści receptora trombopoetyny, eltrombopag

Hematologia 2021; 12, supl. B: B1–B6

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease that is diagnosed when the platelet count is below 100 G/L and there are no other causes of thrombocytopenia. The incidence of ITP is 9.5/100,000. Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia, and its incidence increases with age. The incidence of AF is 2%, and increases to ~4% in the 60–70 age group. Based on previous publications, it has been proven that ITP does not reduce the incidence of thromboembolic complications, and even increases their risk. Anticoagulation in ITP patients is particularly difficult as we balance between thromboembolic and hemorrhagic complications. The above study presents a patient with paroxysmal AF, additionally diagnosed with ITP resistant to many lines of treatment. Thanks to the use of eltrombopag, it was possible to increase the value of platelets and safely administer anticoagulant therapy.

Key word: immune thrombocytopenia, atrial fibrillation, thrombopoetin receptor agonist, eltrombopag

Hematologia 2021; 12, supl. B: B1–B6

Adres do korespondencji: Michał Witkowski, Oddział Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93–513 Łódź, tel. +48 42 689 51 91, e-mail: michalwitkowski13@gmail.com

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest nabytą chorobą autoimmunizacyjną, którą rozpoznaje się, gdy liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) jest mniejsza od 100 G/l i nie ma czynników, które mogą powodować to zmniejszenie lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością [1]. Etiologia choroby nie jest dokładnie znana. Głównymi mechanizmami odpowiedzialnymi za powstanie choroby są obecność autoprzeciwciał przeciw płytkowych (u 60–70% chorych), niszczenie płytek zachodzące pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T oraz zmniejszone wytwarzanie płytek w szpiku wskutek nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Częstość występowania ITP wynosi 9,5/100 000 [2]. Ze względu na czas trwania można wyróżnić ITP nowo rozpoznaną (< 3 mies.), przetrwałą (3–12 mies.) oraz przewlekłą (> 12 mies.) [1].

Leczenie eltrombopagiem jest wskazane u pacjentów z ITP trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, a także u dorosłych chorych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA, *severe aplastic anaemia*) oraz u dorosłych chorych z małopłytkowością i przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), gdy małopłytkowość uniemożliwia leczenie interferonem [3]. Jednak, ze względu na wprowadzenie nowych leków do terapii HCV, ostatnie

z wymienionych wskazań do stosowania eltrombopagu jest coraz mniej aktualne.

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) to najczęstsza utrwalona arytmia, a jej częstość zwiększa się z wiekiem. Częstość występowania AF wynosi 2% w populacji ogólnej, natomiast w grupie 60–70-latków wzrasta do około 4% [4]. U części pacjentów AF może przebiegać bezobjawowo i zostaje przypadkowo zdiagnozowane, na przykład podczas okresowego badania kontrolnego [5]. Pewnym wskazaniem do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego jest uzyskanie 2 lub większej liczby punktów w skali ryzyka zakrzepowo-zatorowego CHA₂DS₂-VASc (tab. 1). W przypadku pacjentów, którzy uzyskają jeden punkt, podjęcie decyzji wymaga analizy konkretnej sytuacji klinicznej [6]. Przeciwwskazaniem do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych jest między innymi liczba PLT poniżej 50 G/l. Nie ma natomiast precyzyjnych wytycznych wskazujących jak prowadzić leczenie przeciwkrzepliwe u chorych, u których wartości te są niższe.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna nie obniża ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, lecz wpływa na jego zwiększenie [7]. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z ITP jest szczególnie trudne ze względu na ryzyko zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych. Powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym udar mózgu, są obarczone wyższym ryzykiem zgonu [8].

Tabela 1. Skala CHA₂DS₂-VASc (źródło [6])

Table 1. CHA₂DS₂-VASc scale (source [6])

Czynnik ryzyka			Punkty	Komentarz
C	<i>Congestive heart failure</i>	Objawy niewydolności serca lub zmniejszenie LVEF	1	Zaostrzenie niewydolności serca bez względu na LVEF albo umiarkowane lub ciężkie zmniejszenie LVEF, kardiomiopatia przerostowa
H	<i>Hypertension</i>	Nadciśnienie tętnicze	1	Optymalne ciśnienie tętnicze 120–129/< 80 mm Hg
A	<i>Age ≥ 75 years</i>	Wiek ≥ 75 lat	2	
D	<i>Diabetes melitus</i>	Cukrzyca	1	
S	<i>Stroke</i>	Udar mózgu	2	Udar mózgu, zator lub TIA
V	<i>Vascular disease</i>	Choroba naczyniowa	1	Choroba tętnic obwodowych, zawał serca, choroba wieńcowa ze znacznymi zmianami angiograficznymi, blaszka miażdżycowa w aortalnej części
A	<i>Age 65–74 years</i>	Wiek 65–74 lat	1	Wyższe ryzyko udaru mózgu w populacji azjatyckiej u osób w wieku 50–55 lat
Sc	<i>Sex category (female)</i>	Płeć żeńska	1	Czynnik ryzyka modyfikowany częściej niż pozostałe
Wynik maksymalny			9	

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory serca; TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowy atak niedokrwienny

W pracy opisano pacjentkę z napadowym AF, u której rozpoznano ITP, oporną na wiele linii leczenia. Zastosowanie eltrombopagu spowodowało zwiększenie liczby PLT, które umożliwiło bezpieczne leczenie przeciwkrzepliwe.

Opis przypadku

W styczniu 2019 roku do kliniki hematologii zgłosiła się 76-letnia pacjentka z powodu małopłytkowości (18 G/l) z towarzyszącą skazą skórno-śluzówkową. Chora była dotychczas leczona prednizonem w dawce 0,5 mg/kg mc. W maju 2016 roku rozpoznano u niej napadowe AF. Z powodu wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego (5 pkt. w skali CHA_2DS_2-VASc ; II klasa niewydolności serca wg *New York Heart Association* [NYHA], nadciśnienie tętnicze) była poddana leczeniu przeciwkrzepliwemu (warfaryna). W 2017 roku natomiast rozpoznano u niej chorobę niedokrwinną serca oraz nadczynność tarczycy. Zastosowano wówczas leczenie jodem radioaktywnym, a następnie prowadzono optymalną suplementację lewotyroksyną. W 2018 roku pacjentce implantowano kardiostymulator z powodu zespołu tachy-brady.

Rozpoznanie ITP dokonano na podstawie aktualnych wytycznych [1]. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego uwidoczono liczne megakariocyty, z których tylko 10% odszczepiało prawidłowo PLT. W badaniach wirusologicznych w momencie rozpoznania obserwowano cechy infekcji wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) z podwyższonym mianem przeciwciał, zarówno w klasie IgM, jak i IgG, przy braku obecności DNA wirusa. W kolejnych badaniach obserwowano normalizację miana przeciwciał IgM. U pacjentki nie wykazano przyczyn wtórnej małopłytkowości. Ze względu na nasiloną skazę skórno-śluzówkową chorą zakwalifikowano do leczenia pierwszej linii dużymi dawkami deksametazonu (4 dni po 40 mg dożylnie [*i.v.*, *intravenous*]), uzyskując wzrost liczby PLT do 60 G/l, a następnie stosowano podtrzymującą dawkę prednizonu (20 mg/d.). Po uzyskaniu liczby PLT przekraczającej 50 G/l u chorej ponownie włączono leczenie przeciwkrzepliwe (warfaryna).

Po 2 tygodniach od zastosowanego leczenia zaobserwowano zmniejszenie liczby PLT do 40 G/l i włączono danazol w dawce 400 mg/dobę, po którym wystąpiła skórna reakcja alergiczna. Lek zastąpiono azatiopryną w dawce 1 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg mc. Po zastosowanym leczeniu zaobserwowano wzrost wartości PLT do 50–55 G/l. Z powodu objawów niepożądanych po zastosowaniu

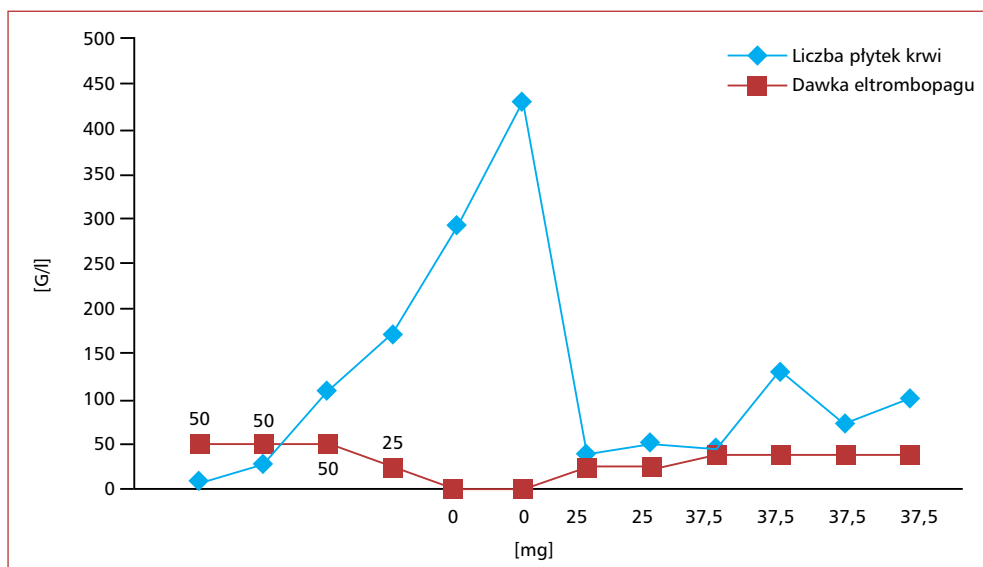
steroidów (bezsensowność, wzrost ciśnienia tętniczego) stopniowo odstawiono prednizon. W kolejno wykonanych badaniach krwi obwodowej ponownie stwierdzono zmniejszenie liczby PLT do wartości 19 G/l z towarzyszącą skazą skórno-śluzówkową. Wówczas podjęto decyzję o podaniu ratunkowego leczenia dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) w łącznej dawce 2 g/kg mc. przez 2 dni. Po tym leczeniu uzyskano wzrost liczby PLT do wartości 113 G/l, co pozwoliło na kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego. W kontrolnej morfologii wykonanej po miesiącu ponownie obserwowano obniżenie PLT do 8 G/l z nasiloną skazą skórno-śluzówkową na goleniach, plecach oraz brzuchu. U chorej po raz kolejny zastosowano ratunkowo IVIg, z dobrą odpowiedzią. W leczeniu przewlekłym azatioprynę zastąpiono początkowo cyklosporyną A, a następnie mykofenolamem mofetylu. Mimo zastosowanego leczenia nie uzyskano stabilnych wartości PLT, które pozwoliłyby na bezpieczne leczenie przeciwkrzepliwe. Ze względu na liczne choroby współistniejące oraz wiek pacjentki odstąpiono od zabiegu splenektomii. Chorej zaproponowano natomiast zamknięcie uszka lewego przedsionka metodą przezcewnikową z założeniem okludera, ale nie wyraziła na to zgody.

U pacjentki choroba spełniała kryteria przewlekłej ITP (czas trwania > 12 mies.), co uzasadniało leczenie agonistą trombopoetyny (TPO, *trombopoetin agonist*). Początkowo zastosowano eltrombopag w dawce 50 mg/dobę. Dawkę dostosowano, uzyskując stabilizację liczby PLT na poziomie 70–100 G/l, podając dawkę 50 mg na przemian z dawką 25 mg (średnio 37,5 mg/d.). Leczenie to umożliwiło bezpieczne stosowanie warfaryny przez ponad 12 miesięcy (ryc. 1).

Dyskusja

Wskazaniem do leczenia u pacjentów z ITP jest wartość PLT poniżej 20 G/l [1]. Obecnie nie ma wytycznych, w których dokładnie sprecyzowano by, jak prowadzić leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów ze współistnieniem AF i ITP z liczbą PLT poniżej 50 G/l. Należy pamiętać, że mimo małopłytkowości pacjenci ci są obciążeni zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych — nie tylko z powodu AF, ale także z powodu stosowanego leczenia ITP.

Nørgaard i wsp. [7] zaobserwali, że u pacjentów z ITP ryzyko zakrzepicy tętniczej jest 1,32 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zwiększoną destrukcją PLT, co sprawia, że młode płytki są bardziej aktywne



Rycina 1. Dostosowywanie dawki eltrombopagu

Figure 1. Dose adjustment of eltrombopag

[9]. Podobne wnioski opublikowali Sarpatwari i wsp. [10] oparte na rejestrze brytyjskim, w którym częstość występowania zakrzepic tętniczych była 1,37 razy wyższa, a zakrzepic żylnych 1,58 razy wyższa [10]. W AF ryzyko zakrzepowo-zatorowe szacuje się na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc, w której — zależnie od obecności czynników ryzyka — ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu szacuje się między 0,2% a 12,2% na rok [11].

Również leczenie ITP zwiększa ryzyko zakrzepowo-zatorowe. Steroidy wykazują podwójny wpływ, poprzez zwiększenie poziomu czynników krzepnięcia oraz oddziaływanie proarytmiczne [12]. W holenderskim badaniu dowiedziono, że pacjenci przyjmujący duże dawki glikokortykosteroidów są obarczeni 6-krotnie zwiększonym ryzykiem występowania AF w związku ze zmianą rozkładu jonów potasu [13]. Wykazano także, że pacjentów przyjmujących IVIg cechuje o 1,2% wyższe ryzyko zakrzepowo-zatorowe przy każdym cyklu. Zakrzepice tętnicze pojawiają się częściej przed upływem 24 h od podania leku, a żyłne — powyżej 24 h [14]. Należy pamiętać, że TPO zwiększają ryzyko zakrzepowo-zatorowe zarówno żyłne, jak i tętnicze (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,72, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,47–2,02) [15]. Stosując leki z grupy TPO, należy utrzymywać wartości PLT między 50 a 150 G/l. Jedną z możliwości leczniczych w ITP jest również splenektomia, prowadząca do odpowiedzi u około 2/3 chorych w 20-letnim okresie obserwacji [1]. Do

zabiegu splenektomii kwalifikuje się jednak pacjentów po co najmniej roku nieskutecznego leczenia farmakologicznego. Ponadto u chorych na ITP może się rozwinąć zespół podobny do przemijającego ataku niedokrwiennego, charakteryzujący się zaburzeniami mowy, utratą pamięci i zaburzeniami funkcji poznawczych, który częściej występuje po usunięciu śledziona [16].

Jedną z metod umożliwiających zaprzestanie leczenia przeciwkrzepliwego jest zastosowanie zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka, w którym powstaje ponad 90% skrzeplin w przebiegu AF [17]. W badaniu PROTECT-AF (*WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation*) wykazano, że po 4 latach obserwacji ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (3,6 vs. 3,1/100 pacjentolat; ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,21 95% CI 0,78–1,94) oraz udaru niedokrwiennego (1,4 vs. 1,1/100 pacjentolat; RR 1,26, 95% CI 0,72–3,28) po zastosowaniu okludera WATCHMAN było porównywalne z obserwowanym po stosowaniu warfaryny [18]. Dane rejestrowe potwierdziły skuteczność zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka u pacjentów z przeciwwskazaniami do przewlekłej antykoagulacji. Jednak nie każdy chory kwalifikuje się do takiego leczenia.

Kolejną próbą rozwiązania problemu leczenia przeciwkrzepliwego u chorych na ITP jest zastosowanie skali pozwalającej określić, czy u pacjenta przeważa ryzyko zakrzepowe, czy krwotoczne.

Tabela 2. Skala oceny ryzyka zakrzepowo-krwotocznego u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną ze wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego (TH2, *Thrombosis and Thrombocytopenia*) (wg [8])

Table 2. Thrombotic-haemorrhagic risk assessment scale in primary immune thrombocytopenia patients with indications for anticoagulation (TH2, *Thrombosis and Thrombocytopenia*) (acc. to [8])

Czynnik ryzyka	Punkty
Czynniki zakrzepowo-zatorowe	
CHA ₂ DS ₂ -VASc > 5 pkt.	
Zakrzepica (niesprowokowana, nawracająca lub związana z nowotworem)	+1
Zespół antyfosfolipidowy	
Leczenie	
IVIg, TPO < 2 tygodni, splenektomia < 30 dni	+1
Czynniki krwotoczne	
Liczba PLT < 20 G/l	-1
Stopień 2. wg ITP <i>Bleeding Score</i> z wyłączeniem skazy skórnej	-1
Suma	0 ≥ prozakrzepowe
	0 < prokrwotoczne

AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; PLT (*platelets*) — płytki krwi; IVIg (*intravenous immunoglobulin*) — dożylny immunoglobuliny

W pracy Balitsky i wsp. [8] zaproponowano skalę *Thrombosis and Thrombocytopenia* (TH2), w której za czynniki prozakrzepowe przyjęto AF z punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc ponad 5, niesprowokowaną, nawracającą lub związaną z nowotworem zakrzepicę, zespół antyfosfolipidowy, leczenie IVIg lub TPO w ciągu ostatnich 14 dni i splenektomie przebytą w ciągu ostatnich 30 dni (tab. 2). Natomiast za czynniki prokrwotoczne uznano liczbę PLT poniżej 20 G/l i duże krwawienie podczas oceny pacjenta definiowane jako stopień 2. według ITP *Bleeding Score* z wyłączeniem skazy skórnej [8, 19]. W zależności od przewagi czynników zakrzepowych lub krwotocznych podejmowano decyzję o stosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego.

Przedstawiony opis przypadku ukazuje, jak ważna jest indywidualna ocena zarówno ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jak i krwotocznego oraz podjęcie optymalnej indywidualnej decyzji o włączeniu bądź zmianie leczenia u chorego na ITP w celu osiągnięcia odpowiedniej wartości PLT. Stosowanie TPO w leczeniu przewlekłej ITP jest coraz powszechniejsze. Leki te wywołują mniej powikłań niż glikokortykosteroidy, a czas odpowiedzi na leczenie jest znacznie krótszy w porównaniu z takimi lekami, jak azatiopryna, danazol, cyklosporyna czy mykofenolan mofetylu [20].

Podsumowanie

W opisie przedstawionej pacjentki ze współistnieniem ITP i AF poruszono istotny problem potrzeby stosowania leczenia przeciwkrzepliowego przy wartościach PLT poniżej 50 G/l. Terapii tej nie należy przerywać u przedstawionej chorej ze względu na liczne czynniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Zastosowanie eltrombopagu umożliwiło bezpieczne leczenie przeciwkrzepliwe i uniknięcie groźnych powikłań.

Piśmiennictwo

- Provan D, Arnold D, Bussel J, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812), indexed in Pubmed: [31770441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/).
- Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl.* 2009; 71: 3–7, doi: [10.1111/j.1600-0609.2008.01206.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01206.x), indexed in Pubmed: [19200301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200301/).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Eltrombopag. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx_137166_pl.pdf (November 16, 2020).
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 213–220, doi: [10.2147/cep.s47385](https://doi.org/10.2147/cep.s47385), indexed in Pubmed: [24966695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966695/).
- Witkowski M, Bissinger A, Grycewicz T, et al. Asymptomatic atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation and implanted pacemaker. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 583–588, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.10.097](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.097), indexed in Pubmed: [27836293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836293/).
- Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa798](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798), indexed in Pubmed: [33029625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029625/).
- Nørgaard M, Severinsen M, Maegbaek ML, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 109–111, doi: [10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x), indexed in Pubmed: [22816874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22816874/).
- Balitsky AK, Kelton J, Arnold D. Managing antithrombotic therapy in immune thrombocytopenia: development of the TH2 risk assessment score. *Blood.* 2018; 132(25): 2684–2686, doi: [10.1182/blood-2018-08-868406](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868406), indexed in Pubmed: [30409773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409773/).
- Rand ML, Dean JA. Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatrica.* 2007; 424: 57–60, doi: [10.1111/j.1651-2227.1998.tb01236.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1998.tb01236.x), indexed in Pubmed: [9736221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9736221/).
- Sarpawari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica.* 2010; 95(7): 1167–1175, doi: [10.3324/haematol.2009.018390](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018390), indexed in Pubmed: [20145266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145266/).
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012; 33(12): 1500–1510, doi: [10.1093/eurheartj/ehr488](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488), indexed in Pubmed: [22246443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246443/).
- Brotman DJ, Girod J, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006; 118(2): 247–252, doi: [10.1016/j.thromres.2005.06.006](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.006), indexed in Pubmed: [16005496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005496/).

13. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle G, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006; 166(9): 1016, doi: [10.1001/archinte.166.9.1016](https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1016), indexed in Pubmed: [16682576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682576/).
14. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2005; 16(5): 313–318, doi: [10.1097/01.mbc.0000172694.85233.a8](https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000172694.85233.a8).
15. Signal for Thrombosis with Eltrombopag and Romiplostim: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Within Vigibase® — Abstract — Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/26338346> (November 16, 2020).
16. Ahn YS, Horstman L, Jy W, et al. Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2002; 107(6): 337–344, doi: [10.1016/s0049-3848\(02\)00337-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(02)00337-7).
17. Grygier M, Wojakowski W, Smolka G, et al. Left atrial appendage occlusion: consensus document of Association of Cardiovascular Interventions and Heart Rhythm Section of Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2018: 677–697, doi: [10.5603/kp.a2018.0057](https://doi.org/10.5603/kp.a2018.0057), indexed in Pubmed: [29441512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441512/).
18. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation. *JAMA.* 2014; 312(19): 1988–1998, doi: [10.1001/jama.2014.15192](https://doi.org/10.1001/jama.2014.15192), indexed in Pubmed: [25399274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399274/).
19. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol.* 2007; 138(2): 245–248, doi: [10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x), indexed in Pubmed: [17542983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17542983/).
20. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386–2393, doi: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503), indexed in Pubmed: [19005182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/).