

# טיפול במבוגרים הלוקים בארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית - עדכון

תקציר:

את"ח ראשונית היא מחלה נרכשת של מערכת החיסון שבה יש מיעוט טסיות למיקרו"ל (פחות מ-100,000/מיקרו"ל) הנגרם עקב ייצור נוגדנים עצמיים כנגד טסיות, הרס טסיות בתיווך תאי T במערכת הרטיקולוראנדותרלית, והפרעה בתפקוד מגקאריוציטים בלשד העצם (bone marrow). תסמיני מחלה כוללים דימומים נקודתיים, ארגמנת, דימום בריריות, ולעיתים נדירות אף דמם תוך-גולגולתי קטלני וכן פגיעה באיכות החיים. קיים מגוון רחב של התבטאות הדמם, ולא ברור מי מהחולים ידמם, מתי, ובאיזה איבר. מטרת הטיפול היא למנוע דמם חמור או דמם מסכן חיים. הטיפולים המוצעים כיום מיועדים לפגוע בפתופיזיולוגיה של המחלה, כולל הפחתת ייצור נוגדנים עצמיים (הפחתת התהליך האוטואימוני), שינוי פעילות תאי T (הארכת חיי הטסיות), וגרייה של ייצור טסיות. האיגודים להמטולוגיה ומחלות קרישת הדם פרסמו קווי מנחים לטיפול בחולי ארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית, וטיפול קו ראשון נועד לעכב ייצור נוגדנים עצמיים והרס טסיות, הקו השני כולל תרופות המשפיעות על מערכת החיסון וכריתת טחול, והקו השלישי נועד לעורר יצירת טסיות על ידי המגקאריוציטים. הטיפולים החדשים מערערים את הסדר המקובל בספרות של קווי הטיפול. כמו במצבים אחרים, יש לבחור באופן מותאם אישית את הטיפול בחולה בארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית בהתאם לגילו, אורח חיי, מחלות הרקע ושיתוף הפעולה שלו עם הטיפול.

דורית בליקשטיין

היחידה למחלות קרישת הדם, המכון להמטולוגיה והשתלות מח עצם, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה

מילות מפתח:

ארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית; נוגדנים עצמיים; כריתת טחול; ריטוקסימב; אגוניסטים לקולטן לתרומבופויאטין.  
:KEY WORDS Immune thrombocytopenic purpura; Autoantibodies; Splenectomy; Rituximab; Thrombopoietin-receptor agonists (TRA)

## הקדמה

מה ידוע לגבי ארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית (את"ח)?  
ההסתמנות הקלינית ידועה מזה מאות שנים אך רק במחצית השנייה של המאה העשרים התברר המרכיב החיסוני של המחלה שהוביל לשם ארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית (את"ח, immune thrombocytopenic purpura, ITP). עם השנים התבררו הנתונים הבאים:

1. את"ח ראשונית (80% מהמבוגרים הלוקים במחלה); (1) היא מחלה נרכשת של מערכת החיסון שבה יש מיעוט טסיות למיקרו"ל (פחות מ-100,000/מיקרו"ל); (2) הנגרם עקב ייצור נוגדנים עצמיים כנגד טסיות (anti-platelet autoantibodies), הרס טסיות בתיווך תאי T במערכת הרטיקולוראנדותרלית, והפרעה בתפקוד מגקאריוציטים בלשד העצם [1-3].
2. המחלה מופיעה בכל גיל ובשני המינים, והשכיחות גבוהה יותר בנשים צעירות ובגברים מעל גיל 70 שנים [4]. למחלה יש תנודות עונתיות ושכיחות גיאוגרפית שונה.
3. את"ח שניונית (20% מהמבוגרים הלוקים במחלה) נגרמת עקב מחלות תורשתיות או נרכשות, כמו זיהומים כרוניים (כגון הליקובקטר פילורי, HIV), מחלות אוטואימוניות (כגון זאבת, דלקת מפרקים שיגרוניתית), ונטילת תרופות

1. [5,2]. ייתכן כי אנטיגנים של נגיף מזוהים כאנטיגנים שנמצאים על פני טסיות (molecular mimicry) ומכאן יצירת נוגדנים עצמיים לטסיות.
2. ההיארעות המשוערת של את"ח ראשונית היא כ-9.5 ל-100,000 מבוגרים והשכיחות היא כ-3.3 ל-100,000 בוגרים לשנה, ועלייה בשיעור את"ח ככל שהגיל מבוגר יותר [6].
3. תסמיני המחלה כוללים דימומים נקודתיים (petechiae), ארגמנת (purpura), דימום בריריות ופגיעה באיכות החיים [7]. דמם תוך-גולגולתי קטלני הוא נדיר מאד (0.2%), קיים מגוון רחב של התבטאות הדמם, ולא ברור מי מהחולים ידמם, מתי, באיזה איבר, ומדוע לחולים עם אותו מספר טסיות למיקרו"ל יהיו תסמיני דמם שונים.
4. מנגנון האת"ח הוא באמצעות נוגדנים עצמיים מסוג IgG הנקשרים לטסיות ומגקאריוציטים. הנוגדנים מכונים לאנטיגנים על פני מעטפת הטסיות כמו GPIIb/IIIa או GPIIb-IX-V. טסיות מכוסות נוגדנים נקשרות לקולטני Fc על פני פאגוציטים, ונבלעות בעיקר בטחול. הנוגדנים העצמיים נקשרים גם למגקאריוציטים בלשד העצם (marrow bone) ומעכבים את תהליך הבשלתם או אפילו מובילים להרס שלהם.
5. תרומבופויאטין המיוצר בכבד ואחראי ליצירת טסיות למיקרו"ל בלשד העצם, אינו יכול לגרום לתיקון מספר הטסיות. לראיה, בכ-2/3 מחולי את"ח יש רמות תקינות או נמוכות של תרומבופויטין בפלסמה. יתכן והתפקוד הלקוי של

• חולים עם דם חמור מסכן חיים ומספר טסיות מתחת ל-30,000 מיקרול', יקבלו אימונוגלובולינים בשילוב עם קורטיקוסטירואידים במינון גבוה וכן עירוי טסיות.

- על-פי הנחיות החברה האמריקאית להמטולוגיה (ASH) החברה הבינלאומית לקרישת הדם (ISTH) והגישה בספרות, התגבשו קווי הטיפול המקובלים הבאים [9-11]:
- קו טיפול ראשון כולל קורטיקוסטירואידים לבד או במשלב עם אימונוגלובולינים או אנטי D.
- קו טיפול שני כולל כריתת טחול ו/או תרופות המשפיעות על מערכת החיסון כמו אנטי CD20.
- קו טיפול שלישי כולל תרופות אגוניסטיות לקולטן לתרומבופויאטין (תרומבומימטיות, TRA).

### קורטיקוסטירואידים

הקורטיקוסטירואידים גורמים לעלייה במספר הטסיות למיקרול' ולהקטנת הנטייה לדם (באמצעות השפעה על דופן כלי דם). המנגנון המשוער לפעולת הקורטיקוסטירואידים הוא הקטנת פינוי הטסיות עם הנוגדנים, ככל הנראה דרך קולטן Fc. בנוסף, הם משפיעים על עליית תאי Treg, על עלייה ברמת

הציתוקינים (TGFβ, IL-10) ועל תפקוד תאי B. החסרון בטיפול בקורטיקוסטירואידים הוא ריבוי השפעות לוואי, אשר במשך הזמן גובר על התועלת. השפעות הלוואי תלויות במינון ומשך הטיפול, וכוללות שינוי מצב רוח, עלייה במשקל, חרדה, חוסר שינה, פנים דמויות תסמונת קושינג, סוכרת, אצירת מים, אוסטיאופורוזיס, שינויים בעור, נשירת שיער, יתר לחץ דם, כיב קיבה, נמק וסקולרי, דיכוי מערכת חיסון, ירוד, זיהומים,

אי ספיקת יותרת הכליה, ועוד. תגובה ראשונית לטיפול מושגת תוך ימים-שבועות בכ-90% מהחולים, 50%-80% מהחולים יגיבו לאחר 3-6 מחזורי טיפול, 23% יהיו עם מספר טסיות מעל ל-50,000 מיקרול' לאחר שלוש שנים.

פרדניזון ניתן במינון של 2-0.5 מ"ג לק"ג ליום, למשך מספר ימים או שבועות, עד להשגת מספר טסיות למיקרול' בערכים של 30-50,000 מיקרול' לכל הפחות. הטיפול יעיל, אך החולים נוטים לפתח סבוכים שונים התלוי במשך ומינון הטיפול. דקסמתזון ניתן במינון של 40 מ"ג ליום לארבעה ימים ומוביל לתגובה ממושכת בכ-50% מהחולים החדשים. ארבעה מחזורי טיפול בהפרש של 14 ימים זה מזה מביא לתגובה ראשונית ב-86% וב-74% בזמן תגובה חציוני של כשמונה חודשים. לא ברור למי ומתי לתת דקסמתזון או פרדניזון מבחינת התגובה, משך התגובה והשפעות לוואי. מתילפרדניזולון ניתן לתוך הווריד במינון גבוה בחולים שכשלו בטיפול ראשוני, ומביא ל-80% תגובה למשך זמן קצר. יש מקום לשקול מתן פרדניזון כטיפול אחזקה. מומלץ לבצע תבחין סינקטן לפני הפסקת הטיפול בקורטיקוסטירואידים [12].

התרומבופויאטין העצמוני מהווה מנגנון נוסף בהתפתחות את"ח.

8. גורמים נוספים בהתפתחות את"ח הם תאי T שקשורים בהרס טסיות ומגקאריוציטים. בנוסף לשינויים התאיים, נמצא גם חוסר איזון של ציטוקינים (למשל עליית IL-2, אינטרפרון גאמא, IL-17) [3-8].

### שלבי האת"ח

מקובל לסווג את"ח לשלושה שלבים [1]: מחלה חדשה – עד שלושה חודשים מהאבחנה; מחלה מתמידה (persistent) – תסמינים הנמשכים בין 3-12 חודשים; ומחלה כרונית – תסמינים הנמשכים מעל 12 חודשים. רוב החולים המבוגרים משתייכים לקבוצה הכרונית. שיעור של כ-30% מהחולים המבוגרים מגיעים להפוגה עצמונית בשנה הראשונה עם או בלי טיפול [1], אך הפוגות מתרחשות גם לאחר מספר שנים [9].

### הטיפול בלוקים באת"ח

מטרת הטיפול באת"ח היא מניעת דם חמור או דם מסכן חיים. הטיפולים המוצעים כיום מיועדים לפגוע בפתופיזיולוגיה של המחלה, כולל הפחתת ייצור נוגדנים עצמיים (הפחתת התהליך האוטואימוני), שינוי פעילות תאי T (הארכת משך חיי הטסיות), וגרייה (stimulation) של ייצור טסיות (עליה במספר הטסיות למיקרול'). על-פי ההנחיות המקובלות יש לטפל באת"ח בחולים הבאים [8,10]:

- חולים עם אבחנה חדשה של את"ח ודמם בעל משמעות קלינית, יקבלו טיפול סגולי למחלתם כדי להקטין את הסיכון להחמרת תופעות הדמם.
- חולים עם אבחנה חדשה של את"ח, ללא דמם בעל משמעות קלינית, אך עם מספר טסיות למיקרול' קטן מ-30,000, יקבלו טיפול סגולי למחלתם כיוון שהתרומבופניה עלולה להחמיר.
- חולים עם מספר טסיות גדול מ-30,000 מיקרול' הנמצאים בסיכון מוגבר לדמם (כמו כיב קיבה, נפילות, טיפול בנוגדי קרישה או נוגדי צימות טסיות, פגיעה במערכת הקרישה, אירוע של דם בעבר עם מספר טסיות גבוה יותר, צורך בניתוח או פעולה פולשנית) – יקבלו טיפול סגולי.
- חולים המנהלים אורח חיים פעיל (כמו ספורט אתגרי) או אלו העובדים במקצוע עם סיכון לחבלה, יזדקקו לטיפול על מנת שמספר הטסיות יישאר מעל 50,000 מיקרול'.
- לחולים הנזקקים לטיפול אך אינם סובלים מדמם מסכן חיים, מומלץ לתת קורטיקוסטירואידים כקו ראשון של הטיפול עקב נוחיות הטיפול ועלות נמוכה.
- בחולים שאינם יכולים לקבל קורטיקוסטירואידים או סובלים מהשפעות לוואי קשות, או בחולים עם צורך בתגובה מהירה לטיפול, ניתן לתת אימונוגלובולינים. בחולים שיש צורך בתגובה מהירה לטיפול, ניתן להוסיף סטרואידים.
- בחולים עם מספר טסיות מעל 30,000 מיקרול' וללא אירועי דם או ללא גורמי סיכון לדמם – מומלץ לערוך מעקב קבוע, משום שטיפול בחולים אי תסמיניים עם תרומבופניה מתונה-קלה עלול לגרום לסיבוכי הטיפול.

**מטרת הטיפול בארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית היא מניעת דם חמור או דמם מסכן חיים.**

**הטיפולים החדשים בארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית מערערים את הסדר המקובל בספרות של קווי הטיפול.**

**יש לבחור את הטיפול בארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית באופן מותאם אישית לחולה.**

עם מחלה קשה (מספר טסיות למיקרו'ל' נמוך, דמם, תגובה חלקית או קצרת מועד לטיפול קו ראשון, תגובה לא מלאה לאגוניסטים לקולטן לתרומבופויאטין), אורח חיים פעיל או עיסוק בספורט, נשים בגיל הפוריות המבקשות להרות, חולים שהיענותם לטיפול נמוכה, וחולים הנמצאים באזורים שאין בהם בנמצא חלופות לכריתת הטחול. עדיף להימנע מכריתת טחול בחולים שטרם חלפה שנה למחלתם, בחולים עם מחלות רקע ובקשישים. עלייה מהירה במספר הטסיות למיקרו'ל' שבוע לאחר הניתוח מרמזת על סיכויי תגובה טובים.

כריתת הטחול כוללת סיבוכים סב-ניתוחיים מוקדמים (דימומים, זיהומים, פקקת ורידים ובעיקר פקקת בווריד שער הכבד-טחול) ומאוחרים (זיהומים, מחלות לב וכלי דם, פקקת ורידים או עורקים). המועמדים לכריתת טחול מקבלים חיסונים כנגד *H. influenzae type B*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, המקטינים את הסיכון לאלח דם בתר ניתוחי. יש לשקול מתן טיפול למניעת פקקת ורידים בחולים בסיכון מוגבר לפקקת.

### ריטוקסימב (מבטרה)

ריטוקסימב גורם למוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס) של תאי B בטחול דרך מנגנון התלוי במשלים (complement-dependent cytotoxicity) או *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). כתוצאה מכך יש הקטנה במספר תאי B ובמספר הנוגדנים, ותיקון תפקוד תאי T. ריטוקסימב ניתן לתוך הווריד במינון 375 מ"ג/מ"ר פעם בשבוע למשך ארבעה מחזורים. שיעור של 60% מהחולים מגיבים תוך 1-8 שבועות ו-40% משיגים הפוגה מלאה, אך רק 15%-20% מהמטופלים נשארים בהפוגה לאחר 3-5 שנים. השפעות הלוואי כוללות תגובה מתונה לעירוי ראשון (חום, צמרמורת, תפירת, עקצוץ בגרון), תגובה קשה כולל מחלת הנסיוב הזר (serum sickness), ברונוכספזם, אנפילקסיס, תסחיף ריאתי, פקקת עורק הרשתית (רטינליט), זיהומים, שפעול הפטיטיס B, וליקואנצפלופתיה רב מוקדית מתקדמת (progressive multifocal leukoencephalopathy). ריטוקסימב מחליש את התגובה לחיסונים לתקופה של 6-12 חודשים.

### אגוניסטים לקולטן לתרומבופויאטין (תרופות טרומבומימטיות, TRA)

אגוניסטים לקולטן לתרומבופויאטין (Thrombopoietin-TRA receptor agonists) פותחו כתכשירים שמשפעלים את הקולטן של תרומבופויטין על פני המגקאריוציטים, ומעודדים יצירת טסיות דרך מסלולי JAK2 ו-STAT5. התרופות romiplostim ו-eltrombopag אושרו על ידי ה-FDA לטיפול באת'ח. תרופות TRA רשומות בישראל כקו רביעי לאחר שכשל הטיפול בקורטיקוסטירואידים, בכריתת טחול ובתרופה מבטרה, אך בשוק האירופי המשותף ובאנגליה ניתן לתת אותם כקו שני של טיפול ללא צורך בכריתת הטחול [15-17].

התרופה romiplostim ניתנת בזריקה לתת עור, במינון 1-10 מיקרוגרם לק"ג, פעם בשבוע, והתגובה מתרחשת תוך 1-4 שבועות. שיעור התגובה (מספר טסיות מעל 50,000 מיקרו'ל) הוא ב-88% ממטופלים ללא כריתת טחול וב-79% במטופלים שעברו כריתת טחול. התגובה נמשכת כל עוד החולה נוטל את התרופה. התרופה eltrombopag ניתנת בדרך פומית, במינון 25-75 מ"ג

### אנטי D

אנטי D ניתן בעירוי לתוך הווריד לחולים עם גורם Rh (D) חיובי שלא עברו כריתת טחול. אנטי D עוטר את כדוריות הדם האדומות שמפונות באמצעות הטחול. מנגנון הפעולה לא ברור ומניחים שכדוריות אדומות מכוסות בנוגדנים מתחרות בטסיות על קולטן Fc על פני המאקרופגים בטחול. יש להימנע ממתן אנטי D בחולים עם חוסר דם המוליטי אוטואימוני משום שהטיפול גורם להתלקחות תמס-D. אנטי D עשוי להיות תחליף לאימונוגלובולינים, ניתן במשך זמן קצר יותר, מופק ממספר מועט של תורמים ובעל סיכוי לתגובה ממושכת יותר. מתועדת תגובה טובה במיוחד לאנטי D בחולי את'ח עם HIV. המינון הוא 50-75 מיקרוגרם לק"ג, לאחר הכנה עם פאראצטמול או קורטיקוסטירואידים כדי להפחית השפעות לוואי (חום, צמרמורת, אנמיה המוליטית, ונדיר יותר - המוליזה תוך-כלית, קרישה תוך-כלית ממושטת, אי ספיקת כליות, מוות). התגובה מושגת בכ-80% מהחולים, למשך 3-4 שבועות, תוך 4-5 ימים.

### אימונוגלובולין לתוך הווריד (IVIg)

מנגנוני הפעולה של IVIg כוללים הפרעה לפיניו טסיות מצופות בנוגדנים על ידי ריווי קולטני Fc על פני המאקרופגים, שינוי תפקוד תת-קבוצות תאי עם עליית תאי Treg, שינוי בתפקוד תאי B וציטוקינים מסוימים, עיכוב מערכת המשלים, ועוד. שיעור התגובה דומה לטיפול בקורטיקוסטירואידים (80%) בזמן קצר יותר (2-4 ימים), לרוב למשך 2-3 שבועות. המינון הוא 0.4 גרם לק"ג ליום למשך חמישה ימים או 1 גרם לק"ג ל-1-2 ימים. שילוב עם קורטיקוסטירואידים עשוי להחיש את התגובה. השפעות הלוואי כוללות כאב ראש, ניטרופניה חולפת, אי ספיקת כליות, דלקת עוצבה לא זיהומית (מנינגיטיס אספטית), פקקת, חום, צמרמורת, לאות, שלשול, בחילה, שינוי לחץ דם, וטכיקרדיה. כיוון ש-IVIg מכיל לעיתים כמויות קטנות של IgA, עלול להתפתח הלם אנפילקטי בחולים עם חוסר IgA. בחולים אילו יש לתת תכשיר נטול IgA.

### כריתת טחול

בטחול משופעלים תאי T ו-B ונהרסות בו הטסיות בחולי את'ח. שיעור של 80% מהלוקים באת'ח מגיבים לכריתת טחול, ו-50%-70% שומרים על הפוגה ממושכת ללא טיפול נוסף [13]. שיעור של כ-14% מהחולים אינם מגיבים כלל, ו-20%-30% מהמגיבים מתלקחים תוך ימים עד שנים ממועד הניתוח [13]. לפי הנחיות ה-ASH וקבוצת העבודה הבינלאומית על את'ח (IWG), כריתת הטחול (בלפרוסקופיה) מומלצת כקו טיפול שני. ה-ASH מעדיף כריתת טחול על פני טיפול ב-rituximab או ב-TRA ואילו ה-IWG אינו מציינ העדפה לטיפול זה או אחר. עדיף לדחות את הניתוח ל-12 חודשים לאחר האבחנה משום שתיתכן הפוגה עצמונית או הפוגה בעקבות טיפול בתרופות [14]. קשה לחזות מי יגיב לכריתת הטחול, אך נראה כי חולים צעירים וחולים שמשך מחלתם קצר יגיבו טוב יותר לכריתת טחול בהשוואה לחולים מבוגרים או לחולים עם מחלות רקע (זאבת, HIV וכו') או לחולים עם מחלות כרוניות אחרות. לפיכך, החולים שמומלץ להפנותם לכריתת טחול הם אלו

אימונוגלובולינים, הם אומנם תרופות הקו הראשון, אך קיים ספק בנוגע למקומם של ה-TRA בסדר הטיפול, במיוחד עקב חישובים כלכליים המשפיעים על היענות מערכות בריאות לטיפול חדשים. כבכל מצב אחר, יש לבחור את הטיפול באת"ח באופן מותאם אישית לגילו של החולה, אורח חייו, מחלות הרקע שלו, ועל פי שיתוף הפעולה של החולה עם הטיפול. ●

**מחברת מכותבת: דורית בליקשטיין**

יחידה למחלות קרישת הדם  
מכון להמטולוגיה והשתלות מח עצם  
מרכז רפואי רמב"ם  
רח' העלייה השנייה 8

בת גלים, חיפה, מיקוד 3109601  
דוא"ל: D\_Blickstein@rambam.health.gov.il

ליום, ר-80% מהחולים צפויים להגיב תוך 15 ימים, כשהתגובה נשמרת כל עוד החולה נוטל את התרופה. עלייה במספר הטסיות מעל 50,000 מיקרול' נמצאה ב-70% מהמטופלים ב-50 מ"ג ליום וב-81% מהמטופלים ב-75 מ"ג ליום. השפעות הלוואי של TRA כוללות עליית רטיקולין במח העצם, החמרת תרומבוציטופניה בהפסקת התרופה, פקקת ורידית וכן עליית אנזימי כבד במטופלי eltrombopag. אומנם לא היה צפוי שה-TRA יגרמו להפוגה, אך מחקרים מראים שכ-30% מחולים עם את"ח בשלבים מוקדמים יכולים להפסיק את הטיפול ב-TRA ולהתמיד בספירת טסיות למיקרול' יציבה [18,19].

**לסיכום**

הטיפולים החדשים באת"ח מערערים את הסדר המקובל בספרות של קווי הטיפול. קורטיקוסטירואידים – עם או ללא

**ביבליוגרפיה**

<p>1. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA &amp; al. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. <i>Blood</i>, 2009; 113: 6511-6521.</p> <p>2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T &amp; al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. <i>Blood</i>, 2009;113:2386-2393.</p> <p>3. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). <i>J Clin Med</i>, 2017, 6, 16; doi:10.3390/jcm6020016.</p> <p>4. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. <i>Blood</i>, 1999; 94:909-9013.</p> <p>5. Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I &amp; al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. <i>J</i></p>	<p><i>Thromb Haemost</i>, 2013; 11:169-176.</p> <p>6. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK &amp; al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. <i>Am J Hematol</i>,2010; 85, 174-180.</p> <p>7. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. <i>Nat Rev Immunol</i>, 2011;11:264-274.</p> <p>8. Neunert C, Lim W, Crowther M &amp; al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. <i>Blood</i>, 2011; 117: 4190-4207.</p> <p>9. Sailer T, Lechner K, Panzer S &amp; al. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. <i>Haematologica</i>, 2006;91:1041-1045.</p> <p>10. Provan D, Stasi R, Newland AC &amp; al. International consensus report on the investigation and management</p>	<p>of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i>. 2010;115:168-186.</p> <p>11. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. <i>Br J Haematol</i>, 2017; 177: 39-54.</p> <p>12. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL &amp; al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use :systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>,2015; 100: 2171-2180.</p> <p>13. Chaturvedi C, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for Immune Thrombocytopenia: Down but not out. <i>Blood</i> 2018; doi 10.1182/blood-2017-09-742353.</p> <p>14. Provan D, Stasi R, Newland AC &amp; al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i>, 2010;115:168-186.</p> <p>15. European Medicines Agency,17 December 2015,EMA/CHMP/817019/ 2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</p>	<p>16. European Medicines Agency,28 January 2016,EMA/CHMP/722220/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</p> <p>17. Thachil J, Bagot C, Bradbur C &amp; al, A United Kingdom Immune Thrombocytopenia (ITP) Forum review of practice: thrombopoietin receptor agonists. <i>Br J Haematol</i>, 2016;180:578-606.</p> <p>18. Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT &amp; al, Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. <i>Am J Hematol</i>, 2015;90: 40-43.</p> <p>19. Newland A, Godeau B, Priego V &amp; al, Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. <i>Br J Haematol</i>. 2016;172:262-273. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-742353">https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-742353</a>.</p>
--	---	--	---