

Tratamiento de segunda línea de la Trombocitopenia Inmune del adulto

Second-line treatment
in adult Immune Thrombocytopenia

Carlos G. Fondevila

Médico Hematólogo Clínica Bazterrica
Prof. Med II y Hematología. Facultad de Medicina Univ. del Salvador

c_fondevila@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/04/2014
Fecha de aprobación: 07/05/2014



YO OPINO

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 133-139
Mayo - Agosto 2014

Resumen:

El tratamiento de la trombocitopenia inmune (TPI) primaria del adulto se basó por décadas en esteroides, reservando la esplenectomía (E) para casos de falla/contraindicación/efectos adversos. Una variedad de inmunomoduladores, inmunosupresores y citostáticos quedaban como una tercera opción, siguiendo al fallo de esplenectomía. Las complicaciones de la E, tanto en agudo cuanto a largo plazo, así como publicaciones informando recaídas alejadas y la aparición del rituximab (R) y los agonistas del receptor de trombopoyetina (ARTPO), obligaron a reconsiderar las opciones de segunda línea. Recientemente fueron publicados dos consensos: ambos coincidieron al ubicar a los esteroides en primera línea y a los ARTPO en enfermedad refractaria, tras el fallo de E. En cambio, no hubo consenso con respecto a la mejor segunda opción. La E, aunque cada vez menos popular, mantiene el potencial curativo más elevado a costa de una toxicidad conocida, manejable pero no insignificante. Mientras las Guías

ASH dan precedencia a la E (sobre R y RTPO), el Reporte del Consenso Internacional coloca a estas 3 opciones en un plano de igualdad (junto a otra decena de inmunosupresores y citostáticos). En la medida que dispongamos de información de más pacientes de la vida real seguidos por más tiempo, será posible tomar decisiones basadas en evidencias de eficacia y seguridad de R versus ARTPO y de ambos versus E. Mientras tanto, la evidencia insuficiente y la falta de coincidencia entre expertos, llevan a un manejo individual de la TPI con fallo a esteroides, para el cual cuenta mucho la experiencia personal del médico, así como algunas claves clínicas que abonan o desaconsejan un tratamiento sobre el otro.

Palabras clave: TPI, trombocitopenia inmune, esplenectomía, rituximab, agonistas del receptor de trombopoyetina, eltrombopag, romiplostim

Abstract

The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults has been based for decades on steroids as the initial step followed by splenectomy (S) in those unresponsive, relapsing or with side effects. A variety of immunosuppressive and chemotherapy treatments were reserved for patients not responsive to S. Awareness about early and late complications of S as well as data on loss of the initial response and the appearance of rituximab (R) and of the thrombopoietin receptor agonists (TPORA) prompted a reconsideration of the best second-line therapy. This resulted in the publication of two international recent guidelines: they both agree on the recommendation of steroids as a first-line option and TPORA as third-line treatment, after S failure. With respect to the best second-line treatment after steroid failure, the guidelines did not agree. While the ASH guideline still lists S preceding R and TPORA, the International Consensus Report con-

siders S at the same level of all the other second-line treatments including R and TPORA. Information regarding the long term efficacy and sequelae of R and TPORA is steadily accumulating, allowing a more evidence-based choice between one agent versus the other or S. Meanwhile, the insufficient evidence and the disagreement among experts suggest that management of ITP after steroid failure should be tailored on a patient to patient basis. Some clues, when present in the individual patient will assist the hematologist to guide the selection of one agent over the other two.

Key words: ITP, immune thrombocytopenia, splenectomy, rituximab, thrombopoietin receptor agonists, eltrombopag, romiplostim

Eficacia, bajo costo y sencillez de uso han hecho de los esteroides la piedra inicial del tratamiento de la TPI primaria. Aproximadamente el 70% de los pacientes adultos con TPI tratados con esteroides mostrará inicialmente respuesta. De hecho, la falta de respuesta al tratamiento de primera línea obligará a pensar en algún diagnóstico alternativo y a considerar, si aún no efectuada, la realización de una PAMO. Sin embargo la tasa de remisión sostenida con esteroides es baja, y oscila entre el 10 y el 30%. En el largo plazo, hasta 2/3 de los inicialmente respondedores perderá la respuesta, necesitando del uso prolongado o repetido de esteroides. En ocasiones, esta pérdida de respuesta se hará evidente durante el descenso de dosis. En otras ocasiones, al alcanzar una dosis "umbral" o tras la suspensión de una dosis mínima (por ej., 2 mg en días alternos). Llegados a esta situación, cuando el paciente persista sintomático, presente un recuento plaquetario de riesgo absoluto o relativo (a su estilo de vida) o muestre efectos adversos, deberá recurrirse a una terapia de segunda línea. Algunos pacientes podrán mantener recuentos seguros con dosis bajas/muy bajas de esteroides. No está claro cuánto considerar dosis bajas: si menos de 10, menos de 7.5 o menos de 5 mg/d. La toxicidad a largo plazo de estas dosis mínimas no está bien establecida y ciertas poblaciones (ancianos, diabéticos)

podrían ser especialmente susceptibles a los efectos adversos. A fin de prescindir del uso de esteroides, dapsona, danazol o ciclofosfamida también han sido empleados en esta etapa de la enfermedad, cada una con sus propios efectos adversos.

Actualmente no disponemos de un tratamiento estándar de segunda línea para TPI persistente o crónica. Las guías publicadas recientemente^(1,2), basadas en opinión de expertos, coinciden en el listado de los recursos disponibles aunque no en el orden de precedencia entre los mismos (**Figura 1**).

Figura 1: Opciones de tratamiento de 2^{da} línea

<p>ICR ⁽¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Alcaloides de la vinca ◦ Agonistas RTPO ◦ Azatioprina ◦ Ciclofosfamida ◦ Ciclosporina ◦ Danazol ◦ Dapsona ◦ Esplenectomía ◦ Micofenolato mofetil ◦ Rituximab 	<p>ASH ⁽²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Esplenectomía 1B ◦ A-RTPO 2C (1B en no elegibles para cirugía) ◦ Rituximab 2C
--	--

La **esplenectomía** ha sido, por décadas, el estándar de tratamiento de segunda línea en adultos. La inexistencia de otras opciones igualmente eficaces tras el fallo de los esteroides, facilitó su persistencia en el tope de las preferencias del médico. La esplenectomía es, aún hoy, el más eficaz tratamiento curativo. Sin embargo, el procedimiento es irreversible y la respuesta impredecible. Más de 2/3 de los esplenectomizados alcanzarán una remisión completa mientras un 10% adicional alcanza una respuesta parcial. Los pacientes añosos muestran una menor tasa de respuesta así como una incidencia mayor de complicaciones. La eficacia entre el procedimiento convencional vs. laparoscópico es similar⁽²⁾. Sin embargo, la esplenectomía laparoscópica presenta menos complicaciones y menos mortalidad. Debido a que, ocasionalmente, la TPI sufre una remisión espontánea tardía, se sugiere demorar la esplenectomía al menos 12 meses, excepto ante una enfermedad severa sin respuesta a otras medidas o cuando se ve alterada la calidad de vida. La Tabla 1 resume las indicaciones consensuadas de la esplenectomía.

Tabla 1. Indicaciones de esplenectomía

- Menos de 30000* plaquetas y sangrado
- Menos de 10000 plaquetas en forma sostenida
- Requerimiento de dosis tóxicas de esteroides (para mantener recuento seguro)
- Al menos 6-12 meses de enfermedad
- *en ocasiones (edad, comorbilidades, estilo de vida, riesgo de trauma) el umbral puede ser más alto, por ejemplo, menos de 50000

La Guía ASH⁽²⁾ ubica a la esplenectomía en un sitio de precedencia sobre rituximab y ARTPO. En cambio, el Consenso Internacional⁽¹⁾ la sitúa como una más entre todas las opciones de segunda línea. Publicaciones recientes advierten sobre la ineficacia de la esplenectomía cuando el estudio de sobrevida de plaquetas-In¹¹¹ mostró captación hepática o mixta por lo que siempre que el método esté accesible, debería realizarse el estudio de cinética plaquetaria como paso previo a la esplenectomía⁽³⁾. En el caso de que el estudio no fuera fácilmente realizable, debería considerarse algún otro tratamiento alternativo a la esplenectomía⁽⁴⁾.

El sangrado y la trombosis perioperatorios son las principales complicaciones agudas de la esplenec-

tomía, prevenibles merced a asegurar un mínimo preoperatorio de 20000 plaquetas, una cuidadosa hemostasia intraoperatoria y tromboprofilaxis farmacológica, mecánica o movilización precoz, según la situación postoperatoria. Es discutida la necesidad de aspirinizar a aquellos pacientes que presenten trombocitosis marcada post esplenectomía. La principal complicación alejada es la sepsis sobreaguda, con una mortalidad que llega al 50%; su prevención requiere de una vacunación regular. Ciertas infecciones (malaria, babesiosis) evolucionan mucho peor en esplenectomizados y, para aquellas personas a riesgo particularmente alto de contraer estas infecciones, debería considerarse otra alternativa terapéutica. La presencia de comorbilidades aumenta el riesgo de la anestesia general así como la incidencia de complicaciones postoperatorias. Una revisión reciente⁽⁵⁾ advierte sobre las consecuencias de la esplenectomía tanto en agudo cuanto en el largo plazo; sin embargo la TPI presentaría tasas de infección, tromboembolismo venoso, hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular menores que las observadas luego de esplenectomía por otras causas. Sin embargo, han sido publicados datos específicos de pacientes con TPI que confirman que la esplenectomía se acompaña de un riesgo aumentado de TEV, trombosis venosa abdominal y sepsis, más evidente en los 3 primeros meses pero que persiste más allá⁽⁶⁾. La necesidad e indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía⁽⁷⁾ se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía

- Menores de 16 o mayores de 50 años
- Respuesta inadecuada a la vacunación antineumocócica
- Historia de infección grave por neumococo
- Luego de cirugía o procedimientos

En años recientes la esplenectomía ha perdido consideración como la primera elección de segunda línea. Esto se explica, además de por la ya mencionada posibilidad de alcanzar una remisión espontánea tardía, por la aparición de publicaciones mostrando que, luego de 5-10 años, sólo el 60% de los respondedores se mantuvo en remisión. En TPI secundaria la esplenectomía muestra una menor tasa de respuesta: el reconocimiento de casos de TPI secundaria de

diagnóstico inicial no siempre sencillo (HIV, HCV, *Helicobacter pylori*, IDCV), y que antiguamente hubieran sido considerados “idiopáticos”, sugiere no apresurar la indicación. La esplenectomía fallida acarrea la falta de respuesta a ciertos tratamientos de tercera línea como inmunoglobulina anti-D y, tal vez, dapsona. Recientemente se ha propuesto a la esplenectomía como una tercera línea “de salvataje” en pacientes con enfermedad crónica y riesgo de sangrado⁽⁸⁾.

El rituximab es una indicación no aprobada para TPI. Existen, sin embargo, numerosas publicaciones que avalan su utilidad aunque ningún estudio aleatorizado. La respuesta inmediata, cercana al 65%, demoró usualmente varias semanas. El esquema utilizado (375mg/m²/sem por 4 semanas) fue extrapolado desde otras enfermedades autoinmunes. Otras publicaciones sugieren que la dosis de 100 mg/m² podría ser suficiente aunque la respuesta más lenta. Los pacientes que no alcanzaron remisión completa recayeron usualmente dentro de los 6 meses. La combinación con alta dosis de dexametasona (40 mg/d x 4 días cada 2 semanas por 3 ciclos) parece aumentar la respuesta hasta el 75% y/o prolongar la duración de la remisión. Algunas publicaciones sugieren mejor respuesta cuando rituximab se empleó dentro de los 2 años del diagnóstico. Los resultados obtenidos fueron similares, ya sea que rituximab se utilizara antes o después de esplenectomía. Las complicaciones fueron menores cuando se lo utilizó post esplenectomía. En el seguimiento, se observó una progresiva pérdida de la respuesta inicial: el 25% permanece en remisión sostenida a 5 años⁽⁹⁾. El uso de mantenimiento podría prolongar la duración de la remisión (tal vez al costo de aumentar las complicaciones). Se debe proceder a la vacunación antes de administrarlo (esquema similar al que se emplea para esplenectomía). (La vacunación dentro de los 6 meses posteriores mostró respuestas pobres). Aunque infrecuentes, pueden presentarse reacciones infusionales graves. Su uso está contraindicado en hepatitis activa por HVB, mientras que en portadores HVB deberán tomarse precauciones que eviten una reactivación del virus. El registro francés AIR (pacientes con LES) encontró una tasa de infecciones graves de 6.6% pacientes-año (25% fatales) en especial dentro de los 3 meses de terminado el tratamiento con rituximab (Terrier B, 2010). Si bien se

han descrito casos de neutropenia prolongada y de leucoencefalopatía multifocal progresiva tras el uso repetido, esto se dio con el uso reiterado y/o combinado con quimioterapia.

Los agonistas del receptor de trombopoyetina (ARTPO) son los únicos agentes que mostraron, en ensayos clínicos, una respuesta cercana al 90%, en esplenectomizados o no. Sin embargo, es probable que, en pacientes de la vida real, las respuestas se sitúen más cerca del 60-70%. La respuesta no es inmediata sino que aparece habitualmente a los 7- 14 días, aunque en ocasiones puede demorar varias semanas en obtenerla, hasta encontrar la dosis adecuada con tope en 75 mg/d para eltrombopag y 10 µg/semana para romiplostim. Hasta 15% de los pacientes no responden y si, luego de 4 semanas, no hay respuesta, deberán abandonarse. En “no respondedores”, algunas publicaciones han referido hasta 50% de respuesta tras el *switching* al otro agonista^(10, 11). En los respondedores, la dosis deberá titularse a la mínima necesaria para mantener un recuento seguro. Eventualmente, y como preparación para cirugía o procedimientos invasivos, podrá incrementarse la dosis transitoriamente. Si bien pacientes ocasionales han podido suspender luego de meses/años de tratamiento, las respuestas sostenidas luego de suspender un ARTPO han sido excepcionales. Eltrombopag debe ser tomado en ayunas, alejado 2 horas de alimentos y 4 horas de lácteos y productos que contengan Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ u otros bicarbonatos. Romiplostim se administra por vía subcutánea, semanalmente, y requiere de cierto entrenamiento para cargar la dosis adecuada en la jeringa. Los efectos adversos más frecuentes para ambos han sido: cefaleas, mialgias, trastornos rinosinuales y de la vía aérea superior y síntomas gastrointestinales. Eltrombopag conlleva riesgo de hepatotoxicidad por lo que deberá vigilarse el hepatograma. Se han publicado criterios para suspender en caso de aumento de transaminasas o bilirrubina (Tabla 3).

Los efectos adversos más serios, vinculados con ambos ARTPO fueron:

1. Rebote (caída del recuento de plaquetas a valores menores al pre-tratamiento) ante suspensión transitoria o descenso brusco de la dosis.
2. Fibrosis de la médula ósea: 2-3% de los tratados con ARTPO mostraron algún grado de MF, generalmente grado 1 ó 2 y reversible tras la

suspensión. Sospecharla ante pérdida de la respuesta clínica o aparición en el frotis de dacriocitos, esquistocitos o reacción leucoeritroblástica. Recientemente⁽¹²⁾ se ha publicado que hasta 1/5 de los expuestos por más de 2 años pueden desarrollar MF 2-3: parecería que la exposición prolongada a estos agentes es capaz de inducir fibrosis en un subgrupo de pacientes y que, una vez inducida, esta fibrosis puede progresar. Se ha sugerido el monitoreo con biopsia de MO luego de 1-1.5 años de tratamiento⁽¹²⁾.

3. Tromboembolismo: en alrededor de 5% de los expuestos. El riesgo parece similar entre los ARTPO y similar al de la población general con TPI. Los eventos (venosos y arteriales) fueron, en su mayoría, en pacientes añosos o que presentaban otros factores de riesgo. A fin de minimizar el riesgo TE, se sugiere sopesar el costo/beneficio en pacientes con predisposición conocida a la trombosis y mantener un recuento plaquetario entre 50 y 150 mil así como indicar aspirina ante "escapes" >400 mil plaquetas. En relación a eltrombopag, 1% y 4% de los pacientes, respectivamente, presentó trombosis portal cuando se lo administró a pacientes con cirrosis (80% de causa viral) o hepatitis crónica por virus C (con el objetivo de alcanzar recuentos seguros que permitieran realizar procedimientos o mantener el tratamiento con interferón): generalmente fueron pacientes con Child Pough o MELD elevado, hipoalbuminemia o con hipoflujo /inversión del flujo portal o hallazgos sugestivos de HT portal. Reportes de caso recientes muestran que romiplostim tendría un riesgo similar.
4. Fluctuación inexplicable del recuento de plaquetas: si bien parece más frecuente con romiplostim, se ha observado con ambos agentes, haciendo muy engorroso mantener un recuento adecuado. En relación a romiplostim, considerando que el mismo se administra semanalmente, no se ha encontrado relación con el pico (hora +72) o valle (hora -1) (observación personal).
5. Otros efectos adversos publicados requieren de un mayor seguimiento antes de darlos por ciertos (cataratas en caso de eltrombopag, aumento de blastos para romiplostim). Recientemente se han publicado los datos del seguimiento a 5 años de los pacientes incluidos en los ensayos iniciales

de ambos ARTPO^(13, 14). Carecemos de información acerca de la eficacia y la seguridad del uso a largo plazo en pacientes del mundo real como así tampoco del uso en falla renal, embarazo o lactancia (ambos atraviesan placenta).

Tabla 3. Eltrombopag y toxicidad hepática

Hasta 12% presenta alteraciones del hepatograma

- Transaminasas \geq x3
- BT o FA \geq x1.5

88% resolvió intratratamiento o al suspender

Ningún paciente tuvo signos de daño hepático

Suspender si (criterios FDA y estudio EXTEND)

- Transaminasas \geq 5
- Transaminasas \geq x3 + Bi \geq x1.5 (>35% BD)
- Transaminasas \geq x3 + síntomas de hepatitis o rash

Otras alternativas: una larga lista de fármacos se han utilizado en segunda línea, especialmente en la era previa a rituximab y ARTPO: danazol, dapsona, inmunosupresores (azatioprina, micofenolato mofetil, ciclosporina) o citostáticos (vincristina, ciclofosfamida). Todo hematólogo tiene anécdotas relacionadas a pacientes que respondieron a alguna de estas drogas que representan una solución de bajo costo. Las respuestas individuales no suelen superar el 20% y suelen demorar semanas. Varios de ellos presentan toxicidad que prohíbe su uso prolongado o durante el embarazo.

Otros factores a considerar

en la elección del tratamiento de 2da. línea:

Una regla general es preservar al paciente de la exposición prolongada a cualquier terapéutica crónica con posibles secuelas. Muchos pacientes con TPI asintomática, persistente o crónica, serán manejados adecuadamente con tratamientos "a demanda", ante situaciones de mayor riesgo de sangrado. En cuanto a los casos sintomáticos o con recuentos de riesgo, algunos podrán manejarse con dosis muy bajas de esteroides mantenidas por semanas o meses. En los demás, aparte de las consideraciones farmacológicas y de costo/eficacia de cada droga, deberán considerarse factores psicosociales, presencia de comorbilidades y restricciones de acceso a cada fármaco deri-

vadas de regulaciones de las autoridades y entidades pagadoras de salud.

Deberán discutirse las opciones con el paciente y la familia, ajustando los Pros/Cons a cada situación particular. Las preferencias del paciente, sus objetivos y temores prioritarios, su capacidad individual (memoria, fragilidad, grado de autovalidez), el soporte familiar y el grado de cobertura de salud serán diferentes para cada caso. En un extremo del espectro, tendremos a un paciente joven, con un estilo de vida que incluya los deportes, una escasa vocación por atarse a un tratamiento crónico y una gran expectativa puesta en el valor “curación”. Este paciente tiene, además, un estudio de cinética plaquetaria con sobrevida acortada y captación esplénica dominante. La indicación de esplenectomía surge naturalmente aunque deberemos explicarle la posibilidad de alcanzar una remisión espontánea y la conveniencia de demorar el procedimiento al menos 1 año, cubriendo esos meses (“*bridging*”) con alguna de las otras alternativas. Por el contrario, la esplenectomía sería “el último recurso” en un paciente con enfermedad reciente. Tampoco sería de elección en el paciente mayor de 65 años, o con presencia de comorbilidades, historia de trombosis, exposición profesional a fuentes de contagio o viajero frecuente a zonas endémicas de ciertas infecciones. En el centro del espectro quedan la mayoría de los pacientes con TPI y fallo a esteroides y que no presentan una contraindicación clara para esplenectomía. Exceptuando aquellos casos con sangrado grave o de riesgo vital, en los demás sería preferible demorar la esplenectomía hasta que se considere improbable que se produzca una remisión espontánea a un valor de plaquetas seguro. Si bien las publicaciones mencionan que la remisión espontánea es posible hasta el año (y aún luego de 2-3 años), mi experiencia personal ha sido diferente y el paciente que salió de la atapa inicial de esteroides con algún grado de plaquetopenia, quedó con plaquetopenia. Antes de ordenar la esplenectomía y considerándola un paso irreversible, solicito un estudio de cinética plaquetaria a fin de confirmar la responsabilidad esplénica. Recientemente, la combinación de rituximab 375 mg/m² x 4 dosis más dexametasona 40 mg x 12 dosis repartidas en 3 semanas mostró resultados de largo plazo similares a los de la esplenectomía⁽¹⁶⁾. Si bien debemos aguardar confirmación por otros estudios, esta combinación ofrecería la mejor opción médica curativa, al menos

para adultos con menos de 2 años de enfermedad y mujeres. La toxicidad resultó mayor que la de ambos agentes individualmente, en especial la incidencia de hipogamaglobulinemia severa que llegó al 10%⁽¹⁶⁾.

La utilización a ARTPO en pacientes con trombosis reciente, historia conocida de trombosis y/o trombofilia o que presenten factores predisponentes podría favorecer un TEV ó A. En esta situación, rituximab parece una opción más segura, ofreciendo la posibilidad (baja) de alcanzar una remisión duradera *off treatment* (y de eventuales retratamientos periódicos cada vez que se extinga la respuesta). Rituximab parece especialmente útil en TPI secundaria a enfermedades autoinmunes o a ciertas inmunodeficiencias (IDCV). Por su parte, los ARTPO serán de elección cuando se necesite una respuesta más rápida, o se anticipe un tratamiento de duración acotada (por ejemplo, como preparación para un procedimiento invasivo o como “*bridging*” a la espera de la esplenectomía) así como cuando exista contraindicación para rituximab (ejemplo, hepatitis activa a VB). Una publicación encontró que niveles elevados de TPO anticipan una respuesta pobre a los ARTPO⁽¹⁵⁾. En relación a cuál ARTPO preferir, aquellos pacientes con trastornos de memoria, con polifarmacia o con dificultades para cumplir con las horas de ayuno, pueden encontrar difícil mantener una *compliance* adecuada con el trombopag. En pacientes con algún grado de deterioro intelectual y que carezcan de un adecuado soporte de enfermería se dificulta hacer el cálculo de la dosis/ administrar romiplostim.

Declaración de conflictos de interés

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias (laboratorios Raffo y Glaxo Smith Kline).

Bibliografía

1. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Provan D, Stassi R, Newland A et al. Blood 2010; 115: 168-186
2. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. Blood 2011; 117: 4190-4207

3. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults and pregnancy. British Committee for standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J haematol* 2003; 120:574-596
4. The diagnosis and management of chronic immune thrombocytopenia in adults. Newland A. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2011; 5:184-190
5. Short- and long term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? Rodeghiero F and Ruggeri M. *Brit J Haematol* 2012; 158:16-29
6. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. *Blood* 2013; 121:4782-4790
7. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J et al. *Br J Haematol* 2011; 155:308-317
8. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as second-line treatment. Ghanima W, Godeau B, Cines D and Bussel J. *Blood* 2012; 120:960-969
9. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Patel VL, Mahévas M, Lee SY et al. *Blood* 2012; 119:5989-5995
10. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M et al. *Haematologica* 2013; 98:881-887
11. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G et al. *Blood* 2013; 121:1240-1242
12. Bone marrow fibrosis in 66 immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin receptor agonists: a single center long-term follow up. Ghanima W, Turbinger Geyer J, Lee CS et al. *Haematologica*. [Epub ahead of print] doi:10.3324/haematol.2013.098921
13. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. *Br J Haematol* 2013; 161:411-423
14. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Saleh M, Bussel JB, Cheng G et al. on behalf of the EXTEND Study Group. *Blood* 2013; 121:537-545
15. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ. *Am J Hematol* 2013; 88:1041-1044
16. Rituximab and 3 dexamethasone cycles provide response similar to splenectomy in women and those with Immune Thrombocytopenia less than 2 years duration. Bussel JB, Lee S, Seery C et al. *Haematologica* 2014 [Epub ahead of print] doi:10.3324/haematol.2013.103291