

儿童免疫性血小板减少症治疗的新理念与新进展

New concepts and advances in the treatment of immune thrombocytopenia in children

林熙(Lin Xi), 吴润晖(Wu Runhui)

国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心, 北京 100045

National Children's Medical Center/Hematology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

摘要: 免疫性血小板减少症(ITP)治疗的新理念、新药物、新方法不断涌现,但循证证据较少。ITP作为儿童期最常见的出血性疾病,儿童期发生、发展和预后转归具有其特点,治疗更侧重选择低风险、方便使用的有效药物。本文对检索到的2021年至2023年期间发表且可提供基于循证证据的原创性临床研究中有关儿童ITP治疗的新理念、新药物、新方法中英文论文进行归纳总结,为开展儿童ITP治疗提供帮助。

关键词: 免疫性血小板减少症;儿童;治疗

[中图分类号] R446.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)03-0135-06

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.03.008

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性、免疫性、出血性疾病,儿童年发病率约为(1.6~5.3)/10万,是儿童期最常见的出血性疾病,严重危害儿童健康^[1]。儿童ITP传统一线治疗方法有糖皮质激素和静脉免疫球蛋白输注(intravenous immunoglobulin, IVIG)。传统二线治疗包括血小板生成素受体激动剂(TPO-receptor agonists, TPO-RA),利妥昔单抗(rituximab, RTX)和脾切除三种^[1]。近年来精准靶向治疗药物和创新疗法不断涌现,给患者带来较多获益。但是,多种新药物及疗法来自成人数据,相较于成人ITP,儿童ITP发病机制不同,其治疗更侧重安全性、便利性。目前针对儿童持续性/慢性ITP(persistent/chronic ITP, P/CITP)的二线治疗方案有限,针对儿童难治性ITP(refractory ITP, RITP)的安全有效便捷的治疗方法更为缺乏。

为了了解儿童ITP治疗的研究进展,本文针对“儿童ITP治疗”检索了近三年发表在PubMed、万方数据平台上相关文章。主要检索词分别为:“idiopathic thrombocytopeni*”、“Werthof*”、“Immune Thrombocyto*”、“Autoimmune Thrombocytopeni*”、“ITP”、“Child*”、“Adolescen*”、“Teen*”、“pediatric*”、“kid”、“免疫性血小板减少症”和“儿童”等相关名词,针对儿童新

诊断ITP(new diagnosed ITP, NITP)的一线治疗、持续性/慢性ITP(P/CITP)的二线治疗以及难治性ITP(RITP)的三线治疗的进展进行归纳总结,为开展儿童ITP安全、有效、便利的治疗提供帮助。

1 ITP治疗理念的变化

1.1 疗效结局的新定义

根据既往ASH指南^[2-3],儿童ITP治疗的疗效分为反应(response, R)和缓解(remission, 病程1年时)。R根据时间分为1周的早期反应(early response, ER)、1个月的初始反应(initial response, IR)和6个月的持久反应(durable response, DR)三种。程度分为完全反应/缓解(complete response/remission, CR)、部分反应/缓解(partial response/remission, PR)和无反应/缓解(non response/remission, NR)。2021年Kuter^[4]提出了治愈(cure)的标准:5年内在不接受任何治疗的情况下无任何ITP相关症状,血小板计数正常,有条件者检测血小板抗体为阴性。

1.2 RITP的新定义

既往RITP的定义要求必须在脾切除失败后仍

基金项目:北京市属医院科研培育计划项目(PX2022051)

*通讯作者:吴润晖, E-mail: runhuiwu@hotmail.com

然有严重血小板减少和出血风险,且需要治疗的 ITP^[3]。但随着安全、有效、便利的创新药不断出现,脾切除术应用不断减少^[5],现有的定义不再考虑是否接受过脾切除。Kuter^[4]建议使用“多重治疗失败”代替脾切除来定义 RITP,即无论患者是否接受过脾切除,对于一线治疗以外的两种或两种以上治疗无反应或无法保持反应。2023 年 Neunert 等^[6]提出了儿童 RITP 新定义:①新诊断的 RITP:血液科医生认为需要治疗;对目前至少两种标准剂量的一线治疗没有反应,包括至少 4 d 的激素(至少 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和静脉免疫球蛋白输注(intravenous immunoglobulin, IVIG) (0.8~1 g/kg);治疗后 1 周血小板计数 <20×10⁹/L。②持续性/慢性 RITP:对至少两种不同治疗方式的二线疗法(即针对 B 细胞或 T 细胞的免疫调节疗法和/或 TPO-RA)没有反应;不考虑既往对一线治疗是否反应。

2 一线治疗中 TPO-RA 应用

TPO-RA 由于其应用的安全、有效、便利性,目前已经成为儿童 ITP 首选二线药物;来自 ITP Consortium of North America (ICON) 的前瞻性、开放标签、随机、多中心试验 PINES 正在探索其应用于一线治疗的可能性^[7]:预计 162 名患者按年龄和治疗状态进行 2:1 的随机分组,分别接受艾曲泊帕

(eltrombopag, ELT) 治疗或由研究者选择的一种标准一线治疗。研究从 2019 年启动,已有 100 例患儿纳入试验,受试者包括 42 名 1 岁至 6 岁的患者、34 名 6 岁至 12 岁的患者和 24 名 12 岁至 18 岁的患者。36 名患者接受了艾曲波帕治疗,64 名患者接受标准一线治疗但失败。入组时的中位基线血小板计数为 5×10⁹/L [范围(1~28)×10⁹/L],出血评分中位数为 3 (严重出血),80% 以上符合条件的受试者已完成基线生活质量调查。研究入组进展顺利,并将最终提供有关 ELT 对儿童初治 ITP 患者疗效的明确数据,结果将有助于为 TPO-RA 应用于儿童 ITP 一线治疗。

3 二线治疗的新方法

儿童 ITP 二线治疗进展集中在新 TPO-RA 和福他替尼,而随着 RITP 的定义改变,脾切除仅作为其他二线治疗无效时考虑的治疗方法。

3.1 TPO-RA 的新进展(见表 1)

3.1.1 亚洲 ITP 患儿应用剂量 作为在中国批准上市的唯一适用于儿童 ITP 的 TPO-RA,不同研究者对 ELT 的亚洲儿童用药剂量存在争议。Grainger 等^[8]的 (eltrombopag in pediatric patients with thrombocytopenia from ITP study 2, PETIT2) 研究中纳入 92 例 CITP 患儿,研究中减少了东亚人种的 ELT 剂量,但东亚患者所需的剂量和反应率与总体人群相似,不良事件

表 1 各种 TPO-RA 详细信息

	类型	使用方法	国内 ITP 适应证	饮食限制
罗米司亭	小分子拟肽类 TPO-RA	皮下注射	成人:CITP 儿童:无	无
艾曲波帕	口服小分子非肽类 TPO-RA	口服	成人:CITP 儿童:6 岁以上的 CITP	空腹服用,抗酸药、乳制品、或含有多价阳离子(如铝、钙、铁、镁、硒和锌)的矿物质补充剂使用前间隔至少 2 小时或使用后间隔至少 4 小时服用
海曲泊帕	口服小分子非肽类 TPO-RA	口服	成人:CITP 儿童:无	空腹服用,乳制品(例如牛奶、酸奶、乳酪和冰淇淋等)或者含多价阳离子(例如铝、钙、镁、铁、硒和锌)的矿物质补充剂应在服药后至少 2 小时使用
阿伐曲泊帕	口服小分子非肽类 TPO-RA	口服	成人:慢性肝病伴血小板减少 儿童:无	无

(adverse event, AE)发生率相似,但肝脏不良事件数量增加。一项来自中国的真实世界研究纳入了116例12岁以上的东亚P/CITP患儿数据:≤5岁、6~11岁和≥12岁患儿ELT起始剂量分别为1.5 mg/kg、37.5 mg/kg、50 mg/d,反应率为76.6%,无明显副作用^[9],与PETIT2研究一致;该研究证实亚洲儿童用量并不需要减量。

3.1.2 儿童ITP减停TPO-RA 一项针对P/CITP患儿的回顾性研究^[10]使用ELT治疗反应率为69.2%,35名患儿逐渐减药并最终成功停药,其中25名患者停药后持续反应(sustained response off treatment, SRoT:至少6个月未用药保持血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$),发现CR者更容易实现SRoT($P=0.02$)。Wang等^[11]在一项纳入65例ITP患儿的回顾性研究中发现29.3%达到SRoT。

3.1.3 新老TPO-RA对比和选择 阿伐曲泊帕(avatrombopag, AVA)是目前最新批准用于治疗成人CITP的TPO-RA,相较于ELT,AVA在用药前后没有严格的食物限制,不受肝功能影响,更为便利。一项真实世界研究中11名ELT治疗无效的ITP患儿转为使用AVA后,9人达到R,其中6人达到CR;出血事件、联合用药和抢救治疗都得到改善^[12]。在一项使用AVA治疗儿童P/CITP的回顾性研究用药8 d后血小板显著升高($P<0.01$),用药60 d时反应率为100%,8个月的研究期内未发生严重不良事件(serious adverse event, SAE)^[13]。一项评估AVA治疗儿童P/CITP安全性、有效性的多中心、双盲、随机、安慰剂对照、IIIb期临床试验正在多个国家开展(NCT04516967):试验将收集12周治疗期内血小板均值、持续反应的比例等,为AVA应用于儿童ITP提供更多数据。

3.2 RTX的新应用方法

2023年Neunert等^[6]综述了2000年至2021年间11项数据完整涉及儿童RITP临床研究:其中RTX的使用最多。另一项RTX治疗儿童ITP的综述^[14]:RTX与TPO-RA相比,反应率相似;但在需要抢救和治疗失败方面的风险比例更高,从而支持了在儿童ITP二线治疗中TPO-RA药物高于RTX的地位。

在Dong等^[15]的一项RTX治疗成人ITP的META分析中,100 mg·m⁻²·周⁻¹小剂量与375 mg·m⁻²·周⁻¹标准剂量RTX治疗4周反应率相当,但成本更低。Zhu等^[16]的一项前瞻性队列研究,探究了不同剂量

RTX对儿童ITP的疗效和安全性:单剂组27名患儿375 mg/m²注射1次;四剂组63名儿童100/200 mg注射,每周1次共4次,单剂组与四剂组在反应率和安全性上无明显差异,但是单剂组起效快于四剂组,治疗成本明显低于四剂组。表明在ITP小剂量使用可达到与标准剂量同样的效果并减少副作用,降低医疗成本。

3.3 以TPO-RA为基础的联合治疗

对于单药治疗无效的RITP患者,以TPO-RA为基础的联合治疗是可选方案^[17]。成人的研究已经证实了对于单药治疗无效或P/CITP病人,TPO-RA联合免疫抑制剂的治疗方案安全且疗效更佳^[18]。

有关儿童ITP的联合治疗较为有限,一项回顾性研究纳入儿童RITP 6例,接受过脾切除的成人RITP 12例^[19]。儿童中3例使用环孢素联合罗普斯亭、3例使用吗替麦考酚酯联合罗普斯亭。成人和儿童的反应率分别为83%和50%。

除了免疫抑制剂和TPO-RA同时使用的联合治疗,我中心依据中国国情,设计了针对儿童CITP使用序贯大剂量地塞米松(high-dose dexamethasone, HDD)、RTX和TPO-RA的升阶梯疗法,希望提高疗效的同时减少治疗费用。治疗阶梯一、二和三依次为:HDD 0.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹连用4 d,单日剂量不超过40 mg/d,休息24 d为一轮,共4~6轮;当治疗阶梯一在第三轮未达到PR时,加以小剂量RTX 375 mg·m⁻²·次⁻¹,最大剂量600 mg;当第二阶梯在12周时未达到PR时,加以ELT,12.5~50.0 mg/d,空腹口服。患者按顺序从应用HDD开始,视反应情况选择停药、继续原阶梯治疗或升级为更高阶梯的治疗。

探索性的单中心前瞻性队列研究结果提示:入组30例CITP患儿使用升阶梯疗法治疗,其中12个月的缓解率为80%,持续反应率为68.2%,证明升阶梯治疗对于CITP患儿的有效性^[20]。

另一项单中心的非随机研究入组儿童CITP分成序贯组46例和直接组29例,序贯组接受同上述的升阶梯疗法,直接组使用ELT治疗^[21]。随访12个月,序贯组反应率大于直接组。在另一项入组CITP患儿63例的升阶梯治疗研究中,33例按照升阶梯疗法治疗为依从组,30例使用其他方法如中药治疗、糖皮质激素联合RTX等为未依从组,评价安全性、12个月的反应率,并通过大于1年的随访观察评价

长期反应率^[22]。两组在 12 个月的反应率分别为 94% 和 33%，且在 33~42 个月的最远随访区间中，16 例依从组患儿均达到 R，15 例未依从组患儿中 6 例达到 R，两组均无严重不良反应发生。阶梯三患儿使用 ELT 的反应率大于其他未经过阶梯一、二治疗后使用 ELT 的患儿，证明升阶梯疗法有助于提高 CITP 患儿 ELT 反应率。

后续将进一步研究升阶梯疗法能否减少治疗成本以及能否成为新的二线治疗方案。

3.4 有望成为二线治疗的新药福他替尼

虽然福他替尼尚无有关儿童 ITP 的研究数据，但作为一种脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk) 的小分子口服靶向抑制剂，通过阻断 Syk 减少免疫系统对血小板的破坏，口服方便，成人临床试验^[23]和真实世界研究^[24]均报道了其治疗的安全、有效性。2023 年西班牙成人 ITP 共识^[25]建议：福他替尼特别适合作为高血栓栓塞风险患者二线治疗的首选。

3.5 脾切除的新理念

多部指南^[3, 25-26]建议延迟脾切除至少 12 个月，对于儿童 ITP 患者更要考虑生活质量后谨慎选择。2020 年一项纳入 392 例儿童 CITP 的多中心回顾性研究报告，103 例患儿在 2000-2014 年间接受了脾切除手术，然而每年接受脾切除的患儿数量不断下降^[5]。一项来自法国的儿童 R/CITP 二线治疗对比研究^[27]发现，脾切除术患者的 5 年无事件生存率显著优于其他药物 (RTX、羟氯喹或硫唑嘌呤) 的治疗方案；且脾切除患儿术后无需接受糖皮质激素/IVIG 等治疗的患者比例更大。因外科手术的独特性，脾切除治疗预后预测颇有价值。一项纳入 237 例儿童 ITP 的研究^[28]提出，脾切除术后第一个月较高的血小板计数是预后的独立预测因素。随着 RITP 定义的更新，虽然脾切除是儿童 ITP 可选择的治疗之一，但已不再是二线治疗中的首选，仅作为其他二线治疗无效时考虑的治疗方案。

4 三线治疗的新理念、新方法

4.1 传统三线治疗方法的新认识

这类药物指如环孢素、西罗莫司等曾被应用于自身免疫性疾病患者和移植后患者，可以在 ITP 治疗中有效但证据不充分的药物。一项在伊朗开展

的临床随机对照药物研究中，研究者对比西罗莫司和环孢素治疗儿童 CITP 的疗效：治疗 6 个月后，环孢素组 46.2% 达到 CR，西罗莫司组 50% 达到 CR^[29]。磺胺类抗生素氨苯砒传统上用于治疗麻风病，但在治疗 ITP 上也有应用。在 2024 年的一项氨苯砒单药治疗儿童 CITP 的回顾性研究中，6 周内反应率为 37.8%，12 个月的反应率为 64.4%^[30]。上述治疗虽然有效，但用药不便且副作用大，逐步被创新药物/疗法替代^[31]。

4.2 有望成为三线治疗选择的新靶向药物

针对不同靶点的小分子抑制剂和单克隆抗体不断涌现，靶向药物也逐渐应用于 ITP 治疗。新的靶向药物针对性强、副作用低，使得患者得到更好疗效的同时提高了生活质量。如靶向 C1s 的人源化单克隆抗体 Sutimlimab^[32]，人源单克隆新生儿 Fc 受体抗体 Rozanolixizumab^[33] 等。Rilzabrutinib 是一种口服、可逆、有效的布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制剂。BTK 抑制有可能降低 Fc γ 受体介导的巨噬细胞功能并减少自身抗体的产生，1/2 期临床研究证实了其安全有效性^[34]，评估 Rilzabrutinib 在青少年 (12~18 岁) ITP 中的有效性和安全性的 3 期双盲安慰剂对照多中心临床研究 LUNA 3 (NCT04562766)^[35] 正在进行。

Daratumumab 是一种被批准用于治疗多发性骨髓瘤的人源抗 CD38 抗体，已有使用 Daratumumab 治疗儿童难治性自身免疫性细胞减少症的报道^[36]，整体安全有效，期待 Daratumumab 在儿童 ITP 治疗方面的研究。

5 局限性

仍有很多有关儿童 ITP 治疗尚未解决的问题，如一线治疗的用药选择与给药方案，传统一线药物和新药的比较证据；TPO-RA 在儿童 NITP 治疗中的地位、时机和用于 P/CITP 的成本管理；联合治疗的用药时机和药物选择；成人 ITP 临床试验证实有良好疗效的福他替尼是否适用于儿童 P/CITP；靶向明确的单抗药物不断出现，但仍缺少儿童 ITP 有关的研究和数据。还需要更多大规模高质量的临床试验来佐证这些靶向药物的有效性和安全性，使其有潜力在儿童 ITP 的治疗决策中被更早使用。

综上所述，随着科技和医学的进步，儿童 ITP 治

疗理念和方法在以儿童期生理病理特点为基础发展着。更安全有效的TPO-RA“升级”和联合免疫治疗新理念的出现,令脾切除治疗不再被优先,但RTX在二线治疗中仍然不可或缺,福他替尼开启了ITP靶向治疗探索,更加精准的靶向药物正在逐渐成为RITP治疗的主流,有望在儿童RITP中发挥作用。许多新药和新用药方法已在成人ITP治疗中应用或逐步完成临床试验,期待未来更多聚焦于儿童ITP的高质量研究,为儿童ITP安全有效便捷的治疗策略提供帮助。

作者贡献声明 林熙、吴润晖负责撰写文章;吴润晖负责修改文章

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Working Group of Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Childhood Primary Immune Thrombocytopenia, Subspecialty Group of Hematologic Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, & Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Adapted guideline for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia for Chinese children (2021)[J]. *Pediatr Investig*, 2022, 6(2):63-74.
- [2] Neunert C, Terrell D R, Arnold D M, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23):3829-3866.
- [3] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2011, 117(16):4190-4207.
- [4] Kuter D J. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) —focus on thrombopoietin receptor agonists [J]. *Ann Blood*, 2021, 6:7.
- [5] Ducassou S, Gourdonneau A, Fernandes H, et al. Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5):931-942.
- [6] Neunert C, Heitink-Polle K, Lambert M P. A proposal for new definition (s) and management approach to paediatric refractory ITP: Reflections from the Intercontinental ITP Study Group[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(1):17-22.
- [7] Grimes A B, Grace R F, Rose M J, et al. A phase 3 study of Eltrombopag vs. standard first-line management for newly diagnosed immune thrombocytopenia in children: trial in progress update[J]. *Blood*, 2023, 142:1223.
- [8] Grainger J D, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10004):1649-1658.
- [9] Cheng X, Fu L, Ma J, et al. Spotlight on eltrombopag in pediatric ITP in China: a long-term observational study in real-world practice[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(19):3799-3806.
- [10] Wang Z, Wang L, Liu Y, et al. Sustained response off treatment in eltrombopag for children with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia: A multicentre observational retrospective study in China[J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(2):422-428.
- [11] Wang Z, Wang N, Juntao O, et al. Long-term eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: A single-centre extended real-life observational study in China[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(3):1017-1023.
- [12] Cheng X, Wang Z, Dong S, et al. Outcomes of switching to avatrombopag following treatment failure with eltrombopag in paediatric immune thrombocytopenia: A real-world study in China[J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(3):636-644.
- [13] An Q, Liu L, Wang D. PB2623: avatrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3):e96683e8.
- [14] Ayad N, Grace R F, Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists and rituximab for treatment of pediatric immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(3):e29447.
- [15] Dong Y, Yue M, Hu M. The efficacy and safety of different dosages of rituximab for adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:9992086.
- [16] 朱筱旌, 马静瑶, 陈振萍, 等. 两种小剂量利妥昔单抗二线治疗儿童原发性免疫性血小板减少症的效果及安全性比较[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11):1185-1190.
- [17] Miltiadous O, Hou M, Bussel J B. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment[J]. *Blood*, 2020, 135(7):472-490.
- [18] Crickx E, Ebbo M, Rivière E, et al. Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult

- patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience[J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(4):883-889.
- [19] Gudbrandsdottir S, Leven E, Imahiyerobo A, et al. Combination of thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin as treatment of severe refractory immune thrombocytopenia in adults and children [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(2):e37-e40.
- [20] Fu L, Ma J, Gu H, et al. An escalating treatment strategy for children with severe chronic immune thrombocytopenia: Preliminary report from a single center[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(6):e29006.
- [21] 张佳璐, 傅玲玲, 陈振萍, 等. 慢性免疫性血小板减少症患儿免疫抑制基础上促血小板生成素类药物的疗效研究[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28(3): 148-152.
- [22] 胡玉, 马静瑶, 张佳璐, 等. 升阶梯方案提高儿童慢性免疫性血小板减少症疗效——单中心数据分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28(1):26-31.
- [23] Kuwana M, Ito T, Kowata S, et al. Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study[J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(6):802-811.
- [24] Dranitsaris G, Peevyhouse A, Wood T, et al. Fostamatinib or thrombopoietic receptor agonists for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult patients: a real-world assessment of safety, effectiveness and cost [J]. *Acta Haematologica*, 2024, 147(3):333-343.
- [25] Mingot-Castellano M E, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, et al. Recommendations for the clinical approach to immune thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI)[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20):6422.
- [26] Russo G, Parodi E, Farruggia P, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A consensus conference from the Italian association of pediatric hematology and oncology [J]. *Blood Transfus*, 2024, 22(3):253-265.
- [27] Ducassou S, Fernandes H, Savel H, et al. Prospective evaluation of the first option, second-line therapy in childhood chronic immune thrombocytopenia: splenectomy or immunomodulation[J]. *J Pediatr*, 2021, 231:223-230.
- [28] Avila M L, Amiri N, Pullenayegum E, et al. Long-term outcomes after splenectomy in children with immune thrombocytopenia: an update on the registry data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group [J]. *Haematologica*, 2020, 105(11):2682-2685.
- [29] Mousavi-Hasanzadeh M, Bagheri B, Mehrabi S, et al. Sirolimus versus cyclosporine for the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia: A randomized blinded trial [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88:106895.
- [30] Bharadwaj N, Munireddy J, Selvam S, et al. Dapsone for paediatric chronic immune thrombocytopenia: Short report from a tertiary centre in South India[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(3):1024-1028.
- [31] Li L, Wang W, Xue X, et al. Current status and cost burden of non-first-line treatment in ITP: A multicenter study based on real-world data in China[J]. *Intelligent Pharmacy*, 2023, 1(4):274-279.
- [32] Broome C M, Röth A, Kuter D J, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(6):987-996.
- [33] Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(17):4136-4146.
- [34] Kuter D J, Efrain M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15):1421-1431.
- [35] Kuter D J, Bussel J B, Ghanima W, et al. Rilzabrutinib versus placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study [J]. *Ther Adv Hematol*, 2023, 14:20406207231205431.
- [36] Khandelwal P, Teusink-Cross A, Kumar A R, et al. Daratumumab for the management of autoimmune cytopenias in children and young adults: a case series[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(5):e84-e89.

(收稿日期:2024-04-23)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)