

Terapie imunitní trombocytopenické purpury ve světle nejnovějších doporučení

MUDr. Libor Červinek; prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. |

Interní hematologická klinika LF MU a FN, Brno

Úvod

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP), nově též imunitní trombocytopenie, je řazena mezi autoimunitní onemocnění. Choroba je definována dočasným či trvalým snížením počtu krevních destiček a následným zvýšeným rizikem krvácení. Trombocytopenie je způsobena destrukcí destiček v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině. Dalším patogenetickým mechanismem, který se u ITP uplatňuje, je poškození megakaryocytů.

Klasifikace ITP

ITP lze dělit na primární a sekundární.^{1,2}

Primární ITP: autoimunitní onemocnění, jež je charakterizováno izolovanou trombocytopenií (trombocyty pod $100 \times 10^9/l$) při nepřítomnosti jiných příčin či onemocnění, jež mohou trombocytopenii způsobovat.

Sekundární ITP: imunitně zprostředkované trombocytopenie, u nichž nacházíme jiné s ITP asociované onemocnění – např. systémový lupus erythematodes (SLE) (sekundární ITP asociované se SLE), infekci HIV (sekundární ITP asociované s HIV) a jiné.

Další dělení vychází z délky trvání nemoci.

Nově diagnostikovaná ITP: trvání do 3 měsíců od stanovení diagnózy.

Perzistentní ITP: trvání od 3 do 12 měsíců od stanovení diagnózy. Zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli spontánní remise nebo kompletní remise při léčbě.

Chronická ITP: trvání déle než 12 měsíců.

Jako **těžká (severe) ITP** se označuje onemocnění s výskytem krvácivých projevů, které vyžadují podání terapie, či nové krvácivé projevy, jež vyžadují přidání nové léčby nebo zvýšení dávky stávající terapie.

Terapie ITP

Léčba pacientů s ITP se neustále vyvíjí. První doloženou účinnou modalitou v léčbě pacientů s ITP bylo provedení splenektomie, kterou se odstraňuje místo produkce auto-protilátek a zároveň hlavní místo destrukce destiček.³ Druhým historicky nejstarším léčebným postupem bylo snížení fagocytární aktivity retikuloendoteliálního systému podáním kortikosteroidů. Oba tyto postupy, doplněné o aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIg), zůstávají základními léčebnými postupy u ITP i dnes. V léčbě chronické formy ITP je v posledním desetiletí s úspěchem používána imunopresivní a imunomodulační terapie a nově přichází ke slovu terapie agonisty trombopoetického receptoru (TPO).

Léčba pacienta s diagnózou ITP v současné době vychází z doporučení expertů⁴⁻⁶ či expertních skupin,^{7,8} nejnovější doporučení expertní skupiny pro diagnostiku a léčbu pacientů s ITP bylo publikováno v roce 2010.⁹

Zahájení léčby pacientů s ITP je většinou doporučováno při snížení počtu krevních destiček **pod $20-30 \times 10^9/l$** , zejména pokud jsou přítomny krvácivé projevy (někdy se zahajuje léčba již při hodnotách pod $50 \times 10^9/l$, pacient ale musí mít krvácivé projevy). Léčbu je potřeba individualizovat, přihlídnout k přáním pacienta a jeho životnímu „rizikovému profilu“. Cílem léčby je prevence krvácení a dosažení bezpečné, i když ne nutně normální hodnoty krevních destiček. Hemostatické funkce jsou u většiny pacientů s ITP zachovány i při nízkých hodnotách krevních destiček, ale je životně nutné vyhnout se lékům, které interferují s destičkovými funkcemi, jako je kyselina acetylsalicylová a nesteroidní anti-revmatika. Negativním prognostickým faktorem ve vztahu ke krvácení je u pacientů s ITP **věk** nemocného. S vyšším věkem roste nebezpečí krvácení do centrálního nervového systému, zvláště u pacientů s chronickou refrakterní ITP (mortalitní riziko 4,2; 95% CI: 1,7–10). Některé studie však tyto údaje

nepotvrzují a jejich autoři uvádějí mortalitu pacientů s ITP blížkou normální populaci. Opakovaně bylo navíc zjištěno, že dlouhodobá imunosupresivní léčba může nemocného poškodit víc než vlastní trombocytopenie.

Mnoho nemocných s ITP může být jen sledováno. Jsou to často dětské pacienti, u kterých v 80 % případů dojde ke spontánní úpravě trombocytopenie do 4–8 týdnů od první manifestace choroby. Těžké krvácivé projevy jsou u těchto pacientů zřídka.

U dospělých pacientů je spontánní remise ITP sice vzácná, ale u pacientů **bez krvácivých projevů** se stabilním počtem destiček je možno vyčkat se zahájením léčby a pacienty také pouze sledovat.

Terapie akutní ITP

Léčba 1. linie

Je-li nutná léčba, zahajuje se jedním z léčebných postupů 1. linie.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy potlačují fagocytární aktivitu a snižují syntézu autoprotilátek. Standardní iniciační kortikosteroidní léčbou je prednison (nebo jeho ekvivalent) v dávce **0,5–2 mg/kg/den** po dobu **2–4 týdnů** s postupným snižováním dávky. Příznivou úvodní léčebnou odpověď lze očekávat u 70–80 % dospělých pacientů s akutní ITP. Po terapii kortikosteroidy se dosáhne dlouhodobé remise u 25–29 % pacientů. Vysokodávkované kortikosteroidy (pulsní methylprednisolon nebo dexamethason) bývají u pacientů s akutní ITP indikovány pro rychlejší nástup účinku ve srovnání s výše uvedenou dávkou prednisonu.¹¹ Jejich použití přichází v úvahu při emergentní situaci s nutností promptní normalizace počtu destiček (například krvácení do centrálního nervového systému). Methylprednisolon lze podávat parenterálně až v dávce 30 mg/kg po dobu 7 dní s následným přechodem na standardní perorální dávku prednisonu. Dexamethason se podává v pulzech 40 mg/den po 4 dny (opakuje se každých 14–28 dnů, délka léčby 4–6 měsíců). Toto podání vede k 90% bezprostřední léčebné odpovědi a 50–80% dlouhodobé léčebné odpovědi trvajících 2 roky. Účinnost této terapie je ale limitována výraznými nežádoucími účinky kortikosteroidů. Léčba kortikosteroidy v současnosti představuje základní kámen terapie akutní ITP a měla by být testována i u pacientů s chronickou formou ITP.

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

Mechanismem působení IVIG je blokáda retikuloendoteliálního systému, blokáda působení antiidiotypových protilátek, ovlivnění hladiny cytokinů a modulace Fc-receptorů. Ohledně dávkování IVIG nepanuje všeobecná jednota. Nejčastěji je doporučována dávka **1 g/kg ve dvou následujících dnech**, či **2 g/kg v jeden den nebo 0,4 g/kg po dobu 5 dnů**. Randomizovaná studie neprokázala rozdíl v účinku IVIG podávaných v dávce 0,4 g/kg po dobu 5 dnů a v dávce 1 g/kg jednorázově. Podání IVIG je vhodné při nutnosti emergentní terapie, dále pak u dětí a v těhotenství.^{12,13}

Anti-D protilátka

Mechanismus působení anti-D protilátky je pravděpodobně shodný s IVIG: blokáda retikuloendoteliálního systému. Doporučovaná dávka anti-D je **50–75 µg/kg v jednom cyklu**. Nejčastějším nežádoucím účinkem anti-D protilátky je hemolytická reakce s hrozícím akutním renálním selháním. Byla popsána i aktivace diseminované intravaskulární koagulopatie. Léčebná odpověď bývá zaznamenána u 79–90 % dospělých nemocných s ITP,¹⁴ léčba však není v současnosti v České republice k běžnému použití dostupná.

Léčba 2. linie

Chirurgická léčba (splenektomie) – doporučení stupeň B

Slezina představuje důležité místo produkce protilátek a je také hlavním místem destrukce destiček s navázanými autoprotilátkami. V současnosti představuje splenektomie 2. linii léčby pacientů s ITP, je tedy doporučována po selhání 1. linie. Provedení splenektomie vykazuje z dlouhodobého hlediska nejvyšší počet příznivých léčebných odpovědí ze všech léčebných modalit, a to u **60 až 70 %** nemocných.¹⁵ Všeobecně je doporučováno vyčkat s provedením splenektomie s přihlédnutím ke stavu pacienta alespoň 6 měsíců vzhledem k možnosti dosažení remise onemocnění. Před splenektomií je doporučováno provedení testu přežívání destiček značených radioaktivním indiem. Splenektomii je možno provést klasickou či laparoskopickou technikou. Mortalita výkonu je nízká, do 1 %, častější jsou pooperační komplikace, například infekce v ráně či hematom. Pacienti jsou po provedené splenektomii ohroženi infekcí opouzdřenými mikroby, tzv. overwhelming post-splenectomy infection (OPSI), s incidencí 3,8–4,3 % a mortalitou 1,7–2,5 %. Proto by všichni pacienti, u kterých je plánována splenektomie, měli nejdříve 2 týdny před výkonem podstoupit očkování proti pneumokokům, meningokokům typu C a hemofilům typu B. Revakcinace proti pneumokokům se doporučuje každých 5 let po výkonu. Pokud je v době indikace splenektomie pacient léčen imunosupresivní terapií, lze jej očkovat až po provedení splenektomie po předchozím snížení dávkování imunosupresivní terapie. Pokud se týká podání antibiotik jako profylaxe infekce po splenektomii, v tomto ohledu nepanuje všeobecný konsensus. Některá pracoviště aplikují antibiotickou profylaxi 6 měsíců, jiná 3 roky, další doživotně.

Medikamentózní léčba (řazeno podle abecedy)

Azathioprin je prekurzor 6-merkaptopurinu, antimetabolitu, jenž blokuje lymfocytární proliferaci. Obvyklé dávkování je **1–2 mg/kg/den**. Z nežádoucích účinků je třeba především sledovat jaterní toxicitu. Léčebného účinku azathioprinu je dosahováno postupně a selhání léčby by nemělo být konstatováno před uplynutím šestiměsíčního období podávání.

Cyklosporin A je kalcineurinový inhibitor potlačující proliferaci T-lymfocytů. Obvyklé dávkování je **2,5–3 mg/kg/den**.¹⁶ Je podáván obvykle v kombinaci s kortikosteroidy. Léčebné

použití cyklosporinu A limitují jeho nežádoucí účinky, jako je zvýšení krevního tlaku či nefrotoxicita, terapeutického účinku je dosahováno po 2–3 týdnech podávání (doporučení stupeň B).

Cyclophosphamid je alkylující látka užívaná jako imunosupresivum či cytostatikum. Dávkování používané u pacientů s ITP je **1–2 mg/kg/den** perorálně či v pulzech parenterálně.¹⁷ Vzhledem k mutagennímu potenciálu je lék u mladších pacientů nevhodný.

Danazol je slabý androgen. Jeho mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění Fc-receptoru. Doporučené dávkování je **400–800 mg** denně,¹⁸ ale dobré výsledky byly zaznamenány i při dávkování 100–200 mg danazolu denně. Celkově přibližně 60–70 % pacientů odpoví na léčbu příznivě. Léčba danazolem je obvykle dobře snášena, z nežádoucích účinků jsou časté elevace jaterních testů, virilizující účinek, přírůstek hmotnosti a retence tekutin. Lék je vhodný především pro starší pacienty, kteří v úvodu reagovali na kortikosteroidní léčbu a u nichž danazol umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů. Další vhodnou indikací jsou překryvné syndromy s autoimunitami typu systémový lupus erythematoses, nebo jako léčebná eventualita při kontraindikaci splenektomie

Dapson (diaminodifenyl sulfon) je primárně určen do kombinované terapie pro pacienty s leprou. Pro svůj imunomodulační účinek byl testován u pacientů s chronickou ITP v dávce **75–100 mg/den**. Lék je vhodný především do kombinace s kortikosteroidy a umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů, bohužel léčebný účinek přetrvává pouze při trvalém podávání.

Mykofenolát mofetil je prekursorem kyseliny mykofenolové, jež je nekompetitivním inhibitorem inosin-50-monofosfátdehydrogenázy, klíčového enzymu v biosyntéze purinů. Dávkování je obvykle **1–2 g/den**, léčebného účinku je dosahováno přibližně po 3–4 týdnech podávání.¹⁹

Rituximab, monoklonální chimérická protilátka proti receptoru CD20, se váže na B-lymfocyty a způsobuje jejich lýzu mediovanou FcR cestou aktivace komplementu či cestou buněčné imunity. Rituximab působí snížení počtu B-lymfocytů, a tím následně snížení počtu produkovaných autoprotilátek, a dále i blokádu retikuloendoteliálního systému. Po léčbě rituximabem lze pozorovat **40–60 % kompletních léčebných odpovědí**.^{20,21} **Dlouhodobě** zůstává v **remisi asi 15–20 %** nemocných.²² Provedené studie naznačují vyšší účinnost rituximabu aplikovaného brzy po propuknutí onemocnění, což pravděpodobně souvisí s normalizací T-buněčné imunity, jež je iniciálně závislá na B-buňkách. Léčba rituximabem je většinou dobře snášena, ale je nutno upozornit na možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží zvýšená teplota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí, jako jsou hepatitida typu B či JC viróza.

Eltrombopag je řazen mezi agonisty trombopoetického receptoru (TPO). Strukturálně jde o malou molekulu, jež v dávce **50–75 mg/den** podávané perorálně působí jako agonista TPO.²³ Léčebné odpovědi bylo dosaženo u více

než 80 % pacientů, kteří užívali eltrombopag v rámci klinických studií (doporučení stupeň A).

Romiplostim je řazen mezi agonisty trombopoetického receptoru (TPO). Chemicky je romiplostim Fc-peptidový fúzní protein, jež aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím trombopoetického (TPO) receptoru, čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček. Peptidová molekula se skládá z Fc-oblasti (domény) lidského imunoglobulinu IgG1, jehož každá jednořetězcová podjednotka se kovalentně váže C-koncem na peptidový řetězec obsahující dvě domény, které se vážou na TPO receptor (TPO receptor binding domain).

Léčba spočívá v subkutánní aplikaci **romiplostimu** v dávce **1–10 µg/kg/týden** (dávka je závislá na počtu destiček).²⁴ V klinických studiích bylo léčebné odpovědi dosaženo u 88 % nesplenektomovaných a 79 % pacientů po splenektomii.

Schválenou indikací pro léčbu TPO agonisty je podávání pacientům s chronickou formou ITP po splenektomii, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (například kortikosteroidy, imunoglobuliny). O podání TPO agonisty lze uvažovat i u dospělých pacientů bez splenektomie ve 2. linii léčby, u kterých je chirurgický výkon kontraindikován (doporučení stupeň A).

Terapie chronické refrakterní ITP

Chronická refrakterní ITP je definována jako ztráta léčebné odpovědi nebo nulová odpověď na 1. a 2. linii léčby (včetně splenektomie) nebo jako ITP s nutností trvalé terapie pro krvácivé projevy či pro vysoké riziko krvácení podle zhodnocení ošetřujícím lékařem.

Celkový počet pacientů s chronickou ITP tvoří **11–35 %** ze všech nemocných s ITP. Léčba těchto pacientů je obtížná a řídí se pouze doporučeními expertních skupin.

Pacienti s **chronickou refrakterní ITP** mohou mít prospěch z danazolu, imunosupresivních léků a trombopoetických agonistů. Léčebná odpověď ve skupině imunomodulačních a imunosupresivních léků je do značné míry individuální a většinou se pohybuje mezi 30 a 35 %.

Agonisté trombopoetického receptoru jsou nejnovější a velmi nadějnou léčebnou možností u pacientů s chronickou ITP, s velmi dobře dokumentovanou účinností a nízkým počtem nežádoucích účinků (doporučení stupeň A).

Hodnocení odpovědi na terapii

Hodnotí se podle dvou nebo více periferních krevních obrazů odebraných alespoň v sedmidenním odstupu (v případě hodnocení kompletní remise – CR). V případě selhání terapie či ztráty léčebné odpovědi postačuje hodnocení v odstupu jednoho dne.

Definice odpovědi:

Kompletní remise (CR): trombocyty nad $100 \times 10^9/l$ a nepřítomnost krvácení.

Léčebná odpověď (R): trombocyty nad $30 \times 10^9/l$ a/nebo dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a nepřítomnost krvácení.

Bez odpovědi na léčbu (NR): trombocyty pod $30 \times 10^9/l$ a/nebo méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a/nebo přítomnost krvácení.

Ztráta CR nebo R: trombocyty pod $100 \times 10^9/l$ nebo krvácení (pokud bylo dosaženo CR), či trombocyty pod $30 \times 10^9/l$, méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a/nebo přítomnost krvácení (pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi).

Závislost na kortikosteroidech: nutnost trvalého či opakovaného podávání kortikosteroidů nejméně v trvání dvou měsíců k udržení počtu trombocytů nad $30 \times 10^9/l$ a k zabránění krvácení.

Chronická refrakterní ITP: ztráta léčebné odpovědi, nebo nulová odpověď na první a druhou linii léčby (včetně splenektomie), nebo nutnost trvalé terapie pro krvácivé projevy či pro vysoké riziko krvácení dle zhodnocení ošetřujícím lékařem.

Substituce transfuzními přípravky

Aplikace trombonáplavu je indikována jen při urgentním stavu, tedy akutním krvácení do centrálního nervového systému nebo jiném závažném krvácení. Trombonáplav je možné podat jako přípravu před operačním výkonem, například před splenektomií.

Terapie krevními deriváty

Podání IVIG v rámci předoperační přípravy u pacientů před splenektomií, před plánovaným operačním výkonem či v těhotenství (u pacientů, kteří mají alespoň tranzitní odpověď na terapii IVIG). Podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa) ve formě intravenózního bolusu v dávce $90 \mu\text{g/kg}$, s opakováním každé 2 hodiny do zástavy krvácení. Je indikováno u pacientů s těžkým život ohrožujícím krvácením, u kterých nedošlo k zástavě krvácení i přes podání transfuze trombocytů, vysokých dávek kortikosteroidů a aplikaci IVIG.

Zvláštnosti ITP v graviditě

U mnoha těhotných žen lze při rutinním vyšetření krevního obrazu zachytit snížení počtu destiček. Ponejvíce se jedná o benigní gestační trombocytopenii, jež je nalézána u 5,4–8,3 % zdravých těhotných, obvyklý záchyt je v třetím

trimestru gravidity. Počet destiček je většinou mírně snížen na hodnoty od $50\text{--}80 \times 10^9/l$, hodnoty pod $50 \times 10^9/l$ jsou vzácné. Choroba má obvykle benigní průběh a počet destiček neohrožuje krvácivými projevy ani matku, ani plod a po porodu se stav normalizuje.²⁴

Trombocytopenie v graviditě může být způsobena závažnými onemocněními, jako jsou preeklampsie, HELLP syndrom, antifosfolipidový syndrom, syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie, trombotická trombocytopenická purpura či první ataka systémového lupus erythematoses.

Imunitní trombocytopenie v těhotenství je udávána s prevalencí 1–5 na 10 000 těhotných a je přibližně 100krát méně častá než benigní gestační trombocytopenie, ale k rozlišení těchto nemocí nemáme žádný specifický diagnostický test.

Péče o gravidní pacientku s ITP musí probíhat v těsné spolupráci hematologa, gynekologa a neonatologa. Doporučení pro léčbu vychází z doporučení expertních skupin. Rozhodnutí o léčbě gravidní pacientky je závislé na riziku krvácivých komplikací, počet destiček v průběhu gravidity klesá a nejnižší hodnoty dosahuje ve třetím trimestru.

Pokud je těhotná bez známek krvácení, je doporučováno zahájit terapii ITP při počtu trombocytů pod $20\text{--}30 \times 10^9/l$. Lékem volby jsou kortikosteroidy, nejčastěji prednison v iniciační dávce $10\text{--}20 \text{ mg/den}$. Pokud je terapie kortikosteroidy účinná, snažíme se nalézt nejmenší účinnou dávku.⁹

Při malé léčebné odpovědi na podávání kortikosteroidů či při nutnosti dlouhodobé terapie kortikosteroidy nepřijatelně vysokými dávkami podáváme IVIG v dávce $0,4 \text{ g/kg}$ po dobu 5 dnů, často i opakovaně. Bohužel po opakovaném podání IVIG se léčebný účinek snižuje.

U pacientek s kontraindikací terapie kortikosteroidy či IVIG lze zvážit provedení laparoskopické splenektomie ve druhém trimestru.

U pacientek, které ztratí léčebnou odpověď nebo jsou refrakterní na 1. linii léčby, je před porodem ke zvážení kombinace léčby vysokodávkovaným kortikosteroidem: $1\ 000 \text{ mg}$ methylprednisolonu v kombinaci s IVIG a azathioprinem. Údaje o bezpečnosti léčby azathioprinem jsou dostupné od pacientek se systémovým lupus erythematoses, jež byly léčeny tímto lékem v graviditě.^{25,26}

Při hrozícím porodu se snažíme o zvýšení počtu trombocytů na hodnoty nad $50 \times 10^9/l$ při vaginálním porodu a nad $80 \times 10^9/l$ při porodu císařským řezem – za podmínky normální koagulace. Vyšší hodnota trombocytů umožňuje provedení výkonu v epidurální anestezii.

Literatura

- Rodeghiero F, Stasi R. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93.
- Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98–103.
- Kaznelson P. Verschwinden der Hamorrhagischen Diatese bei einem Falle von essentielle Trombopenie nach Miltz extirpation. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1916;29:1451–4.
- McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307–14.
- Douglas BC, Bussell JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:2244–51.
- Donald MA, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44(Suppl 5):S12–23.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods of American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3–40.
- British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574–96.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
- Portielje J, Westendorp R, Klui-Nelemans H, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549–54.
- Beck CE, Nathan PC, Parkin PC. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147:521–7.
- Godeau B, Lesage S, Divine M, et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1993;82:1415–21.
- Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985;2:464–8.

- 14 Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689–700.
- 15 Zoghalmi-Rintelen C, Weltrmann A, Bittermann C, et al. Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2003;82:290–4.
- 16 Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001;114:121–5.
- 17 Reiner A, Gernsheimer T, Schlichter SJ. Pulse cyclofosfamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351–8.
- 18 Maloisel F, Andres E, Zimmer J. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2004;116:590–4.
- 19 Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;117:712–5.
- 20 Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005;78:275–80.
- 21 Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;141:149–69.
- 22 Arnold DA, Dentali F, Crowther MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25–33.
- 23 Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237–47.
- 24 Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immunethrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395–403.
- 25 Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988;319:142–5.
- 26 Letsky EA, Greaves M, et al. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996;95:21–6.