

# Nya behandlingsmöjligheter vid kronisk ITP hos vuxna



**SOFIA JÖNSSON**, ST-läkare i hematologi  
 sofia.jonsson@vgregion.se  
**BOB OLSSON**, docent  
**HANS WADENVIK**, specialitlä-

kare i hematologi, professor; alla tre vid sektionen för hematologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Trombocyter bildas från megakaryocyter i benmärgen. En megakaryocyt kan fragmenteras i upp till 3000 trombocyter. Trombocyterna har en kort livslängd på omkring 8 dygn och elimineras därefter av makrofager främst i mjälten men även i levern och i benmärgen. Produktionen av trombocyter är hög och regleras av tillväxtfaktorn trombopoetin (TPO) som bildas konstitutivt i levern men även i mindre mängd i njurar och muskler. Normalt produceras ett överskott av TPO, och det finns inga kända fall av trombocytopeni till följd av primär TPO-brist. TPO binds upp av trombocyter och megakaryocyter. Vid sjunkande antal megakaryocyter och trombocyter binds mindre av TPO upp, och mängden fritt TPO ökar. Detta leder till en ökad stimulering av såväl mogna megakaryocyter som deras förstadier. Fler megakaryocyter bildas, mognar och fragmenteras till trombocyter [1].

## Idiopatisk trombocytopen purpura, ITP

ITP är en organspecifik autoimmun sjukdom som kännetecknas av en ökad destruktion av trombocyter samt en oförmåga att öka trombocytproduktionen. Trombocytnivån vid diagnos är starkt varierande mellan olika patienter men ligger i regel under  $50 \cdot 10^9/l$ . Vid trombocytvärden under  $30 \cdot 10^9/l$  ses ofta petekier, blåmärken och slemhinneblödningar, särskilt i näsa och munhåla. Hematuri förekommer och kvinnor besväras ofta av rikliga menstruationer. Det finns dock patienter som har lindriga eller inga blödningssymtom trots uttalad trombocytopeni ner mot  $10 \cdot 10^9/l$ . Denna diskrepans mellan graden av trombocytopeni och blödningssymtom kan förklaras av att det vid ITP ständigt bildas nya välfungerande trombocyter som trots kort livsspann hinner göra viss nytta. I sällsynta fall ses allvarliga pulmonella, gastrointestinala och intrakraniella blödningar. Mindre än 1 procent avlider till följd av blödning [2]. Hos den minoritet patienter som inte svarar på behandling är risken däremot förhöjd [2, 3]. Vid en systematisk genomgång av tidigare publicerade fallserier beräknades en 30-årig kvinna med ihållande, uttalad trombocytopeni förlora 20,4 år i livslängd [4].

Hos barn utvecklas sjukdomen ofta 2–3 veckor efter en virusinfektion eller vaccination och går som regel tillbaka spontant inom sex månader. Tillståndet betecknas då akut ITP (Fakta 1). Endast en minoritet av barnen utvecklar kronisk ITP, vilket innebär en kvarstående trombocytopeni efter sex månader. Hos vuxna är förhållandena de omvända; 90 procent

»ITP är fortfarande en uteslutningsdiagnos. Ärftlig trombocytopeni bör uteslutas, särskilt vid trombocytopeni som debuterar tidigt i livet.«

## FAKTA 1

### Klassificering av ITP

<i>Akut ITP</i>	<i>Primär ITP</i>
Trombocytopeni <6 månader	Ingen utlösande orsak
<i>Kronisk ITP</i>	<i>Sekundär ITP</i>
Trombocytopeni >6 månader	Utlösande orsak ses

får kronisk ITP som kräver olika grad av intervention [5]. Man skiljer också mellan primär och sekundär ITP. Tillstånden har likartade förlopp och behandlas lika, men har olika genes. Vid primär ITP kan ingen utlösande orsak identifieras. Vid sekundär ITP ses bakomliggande tillstånd som kronisk lymfatisk leukemi (KLL), andra lymfom, systemisk lupus erythematosus (SLE) och infektion med hepatit C, helicobakter pylori eller HIV. Upp till 5–10 procent av alla patienter med ITP-bild visar sig ha en sekundär ITP [6].

**Epidemiologi.** Incidensen av ITP skattas till 3–5 per 100 000, och risken att drabbas ökar med stigande ålder. Medianåldern vid diagnos är mellan 56–60 år i olika studier. Bland vuxna beräknas kvoten mellan kvinnor och män vara 1,2–1,7:1. Hos barn och gamla ses ingen skillnad i incidens mellan könen [6].

**Patogenes.** Vid ITP ses en autoimmun destruktion av trombocyter. Processen drivs av autoantikroppar och T-celler. Ett flertal IgG-antikroppar riktade mot glykoproteiner på trombocyterna har identifierats. Den konstanta regionen av dessa antikroppar (Fc-delen) binder till receptorer på makrofager i främst mjälten men även i levern. De antikroppsklädda trombocyterna binds upp och fagocyteras [5, 7]. Antikroppsproduktionen tros delvis vara beroende av antigenspecifika T-hjälparceller [5]. Cytotoxiska T-celler lyserar kroppsegna trombocyter in vitro, och det finns belägg för att detta även sker in vivo [7–9]. Slutligen finns det tecken på att en inadekvat trombocytproduktion bidrar till trombocytopenin.

Patienter med ITP har normala nivåer av TPO medan patienter med trombocytopeni till följd av exempelvis aplastisk anemi eller cytostatikabehandling uppvisar en TPO-stegring med påföljande ökad stimulering av kvarvarande megakaryo-

## SAMMANFATTAT

**Idiopatisk trombocytopen purpura (ITP)** är en organspecifik autoimmun sjukdom som utmärks av en ökad destruktion av trombocyter i kombination med en oförmåga hos benmärgen att kompensera med en ökad produktion av trombocyter. **Behandlingen av ITP** har inriktats mot att dämpa immunförsvaret och därmed

minska destruktionen av trombocyter. **Nu introduceras** trombopoetinreceptoragonister, som verkar genom att stimulera produktionen av trombocyter. **Inledande studier** har varit lovande med goda behandlingsvar även hos tidigare tungt behandlade patienter med kroniskt låga trombocyt-nivåer.

## FAKTA 2

	Primär ITP	Sekundär ITP
Anamnes		Förekomst av autoimmuna sjukdomar i egna sjukhistorien Hereditet för autoimmun sjukdom Blödningsbenägenhet
Laboratoriefynd	Isolerad trombocytopeni	Trombocytopeni Lymfocytos (KLL) Hepatit C-positiv HIV-positiv ANA-positiv (SLE)
Symtom och status	Blödningssymtom, t ex petekier, blåmärken, näsblödning, blodblåsor i munnen, hematuri, menorragi	Blödningssymtom B-symtom (KLL/lymfom) Lymfkörtelförstoring (KLL/lymfom) Leverförstoring (KLL/lymfom) Mjältförstoring (KLL/lymfom) Tecken i status på SLE, infektion med hepatit C och HIV
Riktade undersökningar	Benmärgsundersökning: normal benmärgsmorfologi	Benmärgsundersökning: tecken på KLL eller annat lymfom DT-hals/-torax/-buk: lymfkörtelförstoringer och organförändringar som vid lymfom

cyter. Detta beror på att det vid ITP finns ett normalt till lätt ökat antal megakaryocyter i benmärgen, och dessa absorberar TPO i samma grad som megakaryocyterna hos friska individer. Även de trombocyter som frisätts i cirkulationen hinner under sin korta livscykel binda TPO. På grund av angrepp från immunförsvaret har megakaryocyterna en nedsatt trombocytbildande förmåga [10]. TPO bildas i konstant takt och det finns ingen återkopplingsmekanism som talar om att TPO-produktionen bör öka för att kompensera för den nedsatta megakaryocytfunktionen och ökade trombocytdestruktionen [11].

### Utredning

ITP är fortfarande en uteslutningsdiagnos. Ärftlig trombocytopeni bör uteslutas, särskilt vid trombocytopeni som debuterar tidigt i livet. Hos äldre bör man utesluta nedsatt trombocytproduktion till följd av myelodysplastiskt syndrom. Det finns också situationer när blodprov visar en falskt för låg trombocyttnivå, så kallad pseudotrombocytopeni, vilket beror på agglutination av trombocyter i provröret. Mjälten är en reservoar för trombocyter, och en förstörd mjälte rymmer fler trombocyter, vilket leder till en omfördelning av trombocyter från blodet till mjälten. Detta kan leda till trombocytopeni, och tillståndet kallas hypersplenism.

Läkemedel kan binda till ytmolekyler på trombocyterna och ändra deras struktur på ett sådant sätt att nya epitoper exponeras för immunförsvaret. Specifika autoantikroppar kan bildas mot dessa epitoper, vilket leder till trombocytdestruktion. När läkemedlet sätts ut finns antikropparna kvar, men epitoperna är inte längre exponerade. Trombocytdestruktionen upphör och trombocyttnivåerna normaliseras. Vid återinsättning av läkemedlet återkommer trombocytopenin prompt. Denna läkemedelsreaktion är ett exempel på en immunologisk trombocytopeni som inte är ITP. Många läkemedel kan orsaka denna typ av trombocytopeni. Kinin och heparin är de mest uppmärksammade.

ITP karaktäriseras av isolerad uttalad trombocytopeni och ökad blödningsbenägenhet hos annars friska individer. En liten grupp har sekundär ITP och visar då tecken på annan sjukdom, som KLL eller SLE. Utredningen strävar efter att fastställa ITP-diagnosen men även utesluta bakomliggande sjukdom om sådan inte redan är känd. I anamnesen läggs tyngdpunkten på blödningssymtom (Fakta 2). Det är intressant att veta om patienten har andra autoimmuna sjukdomar eller hereditet för sådana.

Patientens läkemedelsanvändning kartläggs, och det är viktigt att efterfråga symtom på lymfom, så kallade B-symtom; bland annat oförklarlig feber, påtaglig viktnedgång och nattliga svettningar [6].

I status bör man inspektera huden för petekier och blåmärken samt munhålan för petekier och blodblåsor. Samtliga lymfkörtelstationer, lever och mjälte bör noggrant palperas. ITP ger ingen lymfadenopati eller hepatosplenomegali. Vid sådana fynd bör patienten undersökas närmare med exempelvis datortomografi eller ultraljud.

Viktiga blodprov är: hemoglobinvärde (Hb), leukocytpartikelkoncentration (LPK), differentialräkning, trombocytpartikelkoncentration (TPK) (tänk på möjligheten av så kallad pseudotrombocytopeni), elektrolytstatus, leverstatus, S-albumin, PK-INR, APTT, TSH, direkt antiglobulintest (DAT), hepatitserologi och eventuellt HIV och ANA.

Benmärgsundersökning är inte nödvändig utan görs i utvalda fall vid avvikande symtom, provsvar eller statusfynd. Detektion av autoantikroppar mot trombocyter (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, MAIPA) är i dag möjlig men ska inte göras diagnostiskt. Det kliniska värdet av analysen är dessutom lågt. Autoantikroppar kan påvisas hos 50–60 procent av alla med ITP [7]. Specificiteten är cirka 80–90 procent, vilket innebär att en andel patienter med trombocytopeni av annan orsak, exempelvis hepatosplenomegali, kan ha ett positivt test [12].

Ett viktigt diagnostiskt test är att observera svar på behandling med steroider eller intravenöst immunoglobulin (ivIg) [6].

### Behandling

Vid insjuknandet har patienten ofta petekier och slemhinneblödningar. Målet med behandlingen är inte att återställa trombocyterna till normala nivåer utan att minska blödningsbenägenheten. Behandlingen anpassas utifrån patientens ålder, livsstil och andra medicinska tillstånd. Särskild hänsyn tas vid okontrollerad hypertoni, magsår, skalltrauma och behandling med antikoagulantia. En högre trombocyttnivå eftersträvas om patienten ska genomgå kirurgi eller förlösning. Fram till nu har behandlingen varit inriktad på att med olika medel ospecifikt dämpa immunförsvaret och därmed minska destruktionen av trombocyter. Nu introduceras TPO-receptoragonister som stimulerar trombocytproduktionen (Fakta 3).

**Första linjens terapi.** Behandlingen inleds som regel med höga doser kortikosteroider, vanligen 1 mg prednisolon/kg/dag, följt av en nedtrappning under två till tre månader. I svårare fall görs tillägg med ivIg, oftast i dosen 1 g/kg kroppsvikt under 1–2 dagar [3]. Med denna behandling brukar trombocytvärdet stiga inom 5–7 dagar, men hos vissa kan ett behandlings-svar komma först efter 3–4 veckor. I vissa akuta situationer, till exempel vid allvarlig inre blödning eller utbredda mukokutana blödningar, eftersträvas en mycket snabb förbättring av hemostasen. I dessa lägen kombineras intravenösa kortikosteroider (metylprednisolon 1 g/dag, dag 1–3) med ivIg (1 g/kg kroppsvikt, dag 1–2) och kontinuerlig trombocyttransfusion (8 enheter var 4–6 timma).

**Andra linjens terapi.** Om patienten sviktar på steroider och ivIg, eller om adekvat nedtrappning av steroider inte är möjlig, bör splenektomi övervägas. De flesta försöker fördröja splenektomi med åtminstone sex månader medan andra hävdar att operation bör övervägas redan efter 4–6 veckor om trombocyt-nivån kvarstår under  $30 \cdot 10^9/l$  trots full medicinsk behandling [13]. Splenektomi är den enda behandling vid kronisk ITP som är kurativ i den bemärkelsen att patienterna efter ingreppet kan upprätthålla en trombocyt-nivå som gör att de slipper vidare behandling och kan leva ett normalt liv. Med andra ord kan ingreppet förebygga nya episoder med behandlingskrävande trombocytopeni, vilket ingen annan behandling visat sig kunna göra. Behandlingen är väl beprövad. Den första splenektomi utfördes för mer än 90 år sedan, och två tredjedelar av dem som genomgår behandlingen får normaliserade trombocyt-nivåer. De flesta återfall ses redan inom två år efter splenektomi [13].

Det finns inga markörer som kan förutsäga hur en patient kommer att svara på splenektomi. Ingreppet kan i allmänhet göras laparoskopiskt, och risken för perioperativa komplikationer är låg. Avsaknad av mjälte innebär ingen förhöjd risk för sepsis, däremot kan förloppet vid sepsis med kapslade bakterier bli mer dramatiskt, med en snabbt dödlig utgång. Det innebär att alla patienter som ska genomgå splenektomi bör vaccineras mot Haemophilus influenzae typ B (HiB) och pneumokocker minst två veckor före ett planerat ingrepp. En påfyllningsdos av pneumokockvaccin bör ges ungefär vart femte år. Även förloppet vid malaria kan bli mer allvarligt, och splenektomerade patienter avråds från att åka till malariadrabbade områden.

**Tredje linjens terapi.** Kronisk refraktär ITP innebär kvarstående trombocytopeni efter initial behandling, inklusive splenektomi, med behov att ge ytterligare behandling för att upprätthålla en säker trombocyt-nivå [13]. Uppmot 30 procent av vuxna ITP-patienter kan anses tillhöra denna kategori. Behandlingsmålet är här annorlunda än hos nyinsjuknade patienter, då möjligheterna att åstadkomma en långvarig remission är mycket mindre. I denna situation är behandlingsmålet oftast att uppnå ett stabilt trombocytvärde över  $20 \cdot 10^9/l$  med så få sideeffekter av behandlingen som möjligt. Oftast får dessa patienter en underhållsbehandling med kortikosteroider. Rituximab (Mabthera), som är en monoklonal antikropp mot ytproteinet CD20 på B-celler, har visat lovande resultat hos patienter med kronisk refraktär ITP.

I likhet med flertalet andra behandlingar vid ITP saknas dock randomiserade prospektiva och kontrollerade studier som stöd för rituximab på denna indikation [14]. En systematisk littera-

**»Det finns inga markörer som kan förutsäga hur en patient kommer att svara på splenektomi.«**

## FAKTA 3

### Behandling av ITP

1:a linjen	prednisolon under 2–3 månader tillägg av ivlg i svårare fall splenektomi
2:a linjen	<i>Läkemedel som kan bli aktuella:</i>
3:e linjen	rituximab, azatioprin, mykofenolat, vinkristin, cyklofosfamid
	<i>Nya läkemedel som kommer:</i>
	eltrombopag, romiplostim
Vid livshotande blödning	metylprednisolon, ivlg och trombocyttransfusioner

turgenomgång har visat att 40–60 procent av ITP-patienterna svarade på behandling med rituximab; responsdurationen var i median cirka 10 månader, och en långvarig remission (över 12 månader) sågs hos 15–20 procent [15, 16]. I riktigt svårbehandlade fall prövas immunsuppressiva mediciner som azatioprin och mykofenolat eller cytostatika som vinkristin och cyklofosfamid [3]. Nu introduceras trombopoetinreceptoragonister, som verkar genom att stimulera produktionen av trombocyter. Dessa preparat är ett viktigt tillskott i vår terapiarsenal vid ITP, och inledningsvis kommer de sannolikt att användas på indikationen behandlingskrävande kronisk refraktär ITP.

### TPO-receptoragonister

De första försöken att behandla ITP genom stimulering av TPO-receptorer på megakaryocyterna slutade olyckligt. Då provades rekombinant, pegylerat »megakaryocyte growth and development factor«, PEG-MGDF. MGDF är en synonym till TPO. Två grupper, patienter med ITP och friska försökspersoner, fick prova substansen. En ökad trombocyt-nivå sågs hos båda grupperna, men hos somliga individer bildades antikroppar mot PEG-MGDF, vilka korsreagerade med endogent TPO. Följden blev en svår ihållande trombocytopeni även hos friska försökspersoner, och vidare utveckling av denna substans avslutades [17, 18]. Efter detta har man riktat in sig på att ta fram TPO-receptoragonister utan homologi med endogent TPO. Två sådana substanser, eltrombopag (Promacta) och romiplostim (Nplate), introduceras nu som behandling vid ITP [19, 20]. Någon risk för bildning av autoantikroppar mot TPO bedöms inte föreligga här. Resultaten från fas 1-, 2- och 3-studier av såväl eltrombopag som romiplostim är lovande. Indikationen i dessa studier har oftast varit refraktär kronisk ITP.

**Eltrombopag.** Eltrombopag är ett oralt preparat som tas dagligen i doserna 25, 50 eller 75 mg. Den aktiva substansen är en liten molekyl som stimulerar TPO-receptorn genom att interagera med receptorns transmembrana del [19].

I en fas 2-studie inkluderades 118 vuxna med kronisk ITP med en trombocyt-nivå under  $30 \cdot 10^9/l$ . Patienterna var tidigare tungt behandlade; drygt 36 procent hade fått fyra eller fler behandlingar, och 47 procent hade genomgått splenektomi. Patienterna randomiserades lika till behandling med 30, 50, respektive 75 mg eltrombopag eller placebo. Det primära målet med studien var trombocyt-nivåer över  $50 \cdot 10^9/l$  dag 43 efter behandlingsstart. I placebogruppen nådde 11 procent detta mål, att jämföra med grupperna som fick aktiv substans där motsvarande siffror var 28 (30 mg eltrombopag), 70 (50 mg eltrombopag) respektive 81 procent (75 mg eltrombopag). Trombocyt-nivån var efter sex veckors behandling i median  $16 \cdot 10^9/l$  i placebogruppen respektive i grupperna som fick

## »Förhoppningsvis finns i framtiden test som kan hjälpa till att skraddarsy behandlingen utifrån patientens sjukdomsprofil.«

eltrombopag 26 · 10<sup>9</sup>/l (30 mg), 128 · 10<sup>9</sup>/l (50 mg) respektive 183 · 10<sup>9</sup>/l (75 mg). Blödningsbenägenheten, skattad med gängse WHO-skala, minskade också signifikant i grupperna som fick 50 respektive 75 mg eltrombopag dagligen jämfört med placebogruppen. Det var ingen skillnad i behandlingssvar beroende på om patienterna hade genomgått splenektomi eller inte. Det var heller ingen skillnad i graden av allvarliga tillbud mellan grupperna som fick aktiv substans jämfört och dem som fick placebo [19].

Biverkningarna av eltrombopag är lindriga. Hos gnagare exponerade för substansen har en ökad förekomst av katarakt noterats, men detta har inte setts hos människa. I benmärgen ses en ökad fiberförekomst, men denna bedöms inte ha någon klinisk betydelse. Benmärgsbilden normaliseras också efter utsättning av preparatet [19].

**Romiplostim.** Romiplostim är en TPO-receptoragonist som injiceras subkutant en gång varje vecka. Den aktiva substansen består av två identiska TPO-receptorbindande peptider som är kovalent bundna till var och en av de två tunga kedjorna i den konstanta delen av humant IgG1 (ett Fc-fragment), en så kallad peptibody [20].

I en fas 2-studie inkluderades 21 vuxna patienter med refraktär ITP med trombocytantal under 30 · 10<sup>9</sup>/l eller 50 · 10<sup>9</sup>/l om patienten fick samtidig steroidbehandling. Ungefär 70 procent hade fått fyra eller fler tidigare behandlingar, och lika stor andel var splenektomerade. Patienterna randomiserades till sex veckors behandling med placebo alternativt romiplostim i doserna 1 respektive 3 µg/kg en gång per vecka [20]. Bland de patienter som fick aktiv substans gick trombocytnivån upp till över 50 · 10<sup>9</sup>/l hos 10 av 16. Det högsta uppmätta trombocytvärdet var i median för de olika grupperna: 81 · 10<sup>9</sup> (placebo), 135 · 10<sup>9</sup>/l (1 µg/kg) respektive 241 · 10<sup>9</sup>/l (3 µg/kg). En övergående försämring av trombocytopenin sågs efter avslutad

behandling hos en liten grupp patienter [20]. Biverkningarna av romiplostim är i regel lindriga och tolerabla. Ungefär 40 procent av patienterna rapporterade lindrig till måttlig huvudvärk. Som vid behandling med eltrombopag rapporteras en ökad fiberförekomst i benmärgen, men detta tros inte ha någon klinisk betydelse.

### Diskussion

Kortikosteroider följt av ivIg anses fortfarande vara den primärbehandling som bör rekommenderas vid symtomgivande ITP-sjukdom, och splenektomi rekommenderas hos de patienter som inte uppnår en stabil och långvarig remission med dessa läkemedel. Vid refraktär ITP är behandlingsrekommendationerna svårare, och det finns flera olika behandlingsmöjligheter. Ett nytt behandlingsalternativ för patienter med refraktär ITP är TPO-receptoragonisterna eltrombopag och romiplostim. Resultaten med dessa substanser är mycket lovande, men behandlingen ger ingen bestående utläkning, utan recidiv av trombocytopenin kommer att inträffa efter utsättning av behandlingen. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas, särskilt med tanke på att långtidsriskerna är oklara.

Farhågor finns för en ökad trombosbenägenhet till följd av trombocytaktivering, men detta har inte säkert kunnat visas i de inledande studierna. Eftersom receptorer för en hematopoetisk tillväxtfaktor stimuleras måste också den hypotetiska risken för en sekundär myeloisk malignitet övervägas. Vid behandling med dessa TPO-receptoragonister har en ökad fiberförekomst noterats i benmärgen, men detta tycks inte ha någon klinisk betydelse.

En ökad individualisering av terapin kan förväntas alltefterst mer specifika läkemedel introduceras och kunskapen om patogenesen vid ITP ökar. Betydelsen av autoantikroppar, T-cellsaktivering och bristande trombocytproduktion för utvecklingen av ITP varierar troligen mellan olika individer. Detta har troligen betydelse för effekten av skilda terapier. I dag nås rätt behandling genom en systematisk genomgång av läkemedelsarsenalen vid ITP från steroider till, i vissa fall, cytostatika. Förhoppningsvis finns i framtiden test som kan hjälpa till att skraddarsy behandlingen utifrån patientens sjukdomsprofil.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood*. 2008;111:981-6.
2. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1664-72.
3. McMillan R. Classical management of refractory adult immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*. 2002; 16:51-5.
4. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-8.
5. Stasi R, Del PG, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, Amadori S. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2007;110:2924-30.
6. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005;106:2244-51.
7. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:511-4.
8. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9:1123-4.
9. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2006;76:427-31.
10. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103:1364-9.
11. Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:402-7.
12. Berchtold P, Muller D, Beardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Kekomaki R. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol*. 1997;96:477-83.
13. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14:535-56.
14. Andemariam B, Bussel J. New therapies for immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:427-31.
15. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;125:232-9.
16. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol*. 2007;14:642-6.
17. Basser RL, O'Flaherty E, Green M, Edmonds M, Nichol J, Menchaca DM, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicourse chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood*. 2002;99:2599-602.
18. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*. 2001;98:3241-8.
19. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357:2237-47.
20. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, Mcmillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355:1672-81.