

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

12. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560-4.
13. Hong F, Ruiz R, Price H et al. Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol* 1998;35:9-13.
14. Scaradavou A. Splenectomy-sparing, long-term maintenance with anti-D for chronic immune (idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: The New York Hospital Experience. *Semin Hematol* 2000;37:42-4.
15. Stasi R, Pagano A, Stipa E et al. Rituximab chimeric anti-D20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-7.
16. Saleh MN, Gutheil J, Moore M et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000;27:99-103.
17. Samuelsoon A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6.
18. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol* 1998;35:14-22.
19. Bussel JB. Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura: new approach to refractory patients. *Semin Oncol* 2000;27:91-8.
20. Waintraub SE, Brody JI. Use of anti-D in immune thrombocytopenic purpura as a means to prevent splenectomy: case reports from two university hospital medical centers. *Semin Hematol* 2000;37:45-9.
21. Stasi R, Stipa E, Masi M et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-42.
22. Gadenstätter M, Lamprecht B, Klingler A et al. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002;184:606-10.

Idiopatisk trombocytopenisk purpura

En retrospektiv evaluering af 68 patienter

Læge Marianne Bach Treppendahl &
overlæge Ove Juul Nielsen

H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling L

Resumé

Introduktion: Behandlingen af patienter med refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) udgør et stort klinisk problem, idet der ikke er gennemført store randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, som kan danne grundlag for valg af behandlingsform og -rækkefølge. Formålet med undersøgelsen var at tilvejebringe et samlet overblik over behandlingsresultaterne hos voksne ITP-patienter.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler for 68 patienter.

Resultater: Patienterne blev initialt behandlet med prednisolon. Hvis dette ikke havde effekt, forsøgtes med højdosis dexamethason. Behandling med azathioprin forsøgtes ofte inden splenektomi. 70% af patienterne responderede primært på behandling med prednisolon, 48% fik tilbagefald. 83% af de splenektomerede patienter responderede primært på behandlingen, 47% fik tilbagefald. 57% responderede på azathioprinbehandling, 75% fik tilbagefald. 64% reponderede på højdosis dexamethason, 67% fik tilbagefald. Dapsone, cyclophosphamid, danazol, ciclosporin, vincristin og vinblastin blev anvendt til en meget lille patientgruppe, maksimalt tre patienter pr. behandlingsmodalitet. Som akut behandling blev trombocyt-koncentrater og højdosis gammaglobulin anvendt.

Diskussion: På baggrund af hidtidige antagelser er det overraskende, at kun ca. 50% af de splenektomerede patienter fra H:S Rigshospitalet (RH) opnåede længerevarende respons. Undersøgelsen viser imidlertid, at RH's behandlingsresultater i perioden 1994-2000 i øvrigt ikke afveg væsentligt fra tidligere publicerede behandlingsresultater.

I Danmark diagnosticeres der årligt ca. 140 nye tilfælde af idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) hos voksne. Omkring 60% af disse patienter opnår en varig remission ved prednisolonbehandling eller splenektomi, mens resten af patienterne får refraktær sygdom [1].

Behandlingen af patienter med refraktær sygdom udgør et stort klinisk problem, idet der ikke er gennemført store randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, som kan danne grundlag for valg af behandlingsform og -rækkefølge. Der er dog gennemført en lang række ikkekontrollerede undersøgelser i forskellige størrelser populationer af ITP-patienter. Mange af de benyttede behandlinger er kun undersøgt i små ikkekontrollerede serier [2]. Desuden foreligger der ingen kvalificeret terapeutisk behandlingsalgoritme for tredjelinjeterapi.

Undersøgelsens formål var retrospektivt at vurdere resultatet ved behandling af voksne ITP-patienter på H:S Rigshospitalet (RH).

Materiale og metoder

Undersøgelsens patientgruppe blev fundet ved søgning i »Det grønne system«. Der blev søgt på følgende aktionsdiagnoser DD693: purpura, idiopatisk trombocytopenisk og på DD696: trombocytopeni uden specifikation og på patienter uden aktionsdiagnose, men med en af de ovenstående diagnoser. Søgningen blev udført blandt RH Hæmatologisk Afdeling L's patienter i perioden fra januar 1994 til december 2000. Der blev identificeret i alt 141 patienter. Undersøgelsen blev begrænset til voksne patienter defineret som patienter, der på diagnosetidspunktet var ældre end 15 år.

Af de 141 patienter kunne 68 indgå i undersøgelsen. I alt 73 patienter blev ekskluderet af følgende årsager: Tre patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Patientkarakteristika.

Karakteristika	Alle patienter (n = 68)
Køn, antal patienter (%)	
mænd	24 (35)
kvinder	44 (65)
Gennemsnitsalder, år (spændvidde)	
mænd	53 (23-88)
kvinder	49 (15-91)
samlet	50 (15-91)
Trombocytopenigrad, antal patienter (%)	
svær ^a	59 (87)
moderat ^b	6 (9)
ukendt	3 (4)
Præsentationssymptomer, antal patienter (%)	
hæmorrhagiske	51 (75)
blødning fra hud/slimhinde	41
blødning gastrointestinalt/urogenitalt	7
blødning ved/efter operation	3
ikke hæmorrhagiske	14 (21)
rutinetjek/tilfældigt fund	14
ukendte	3 (4)

a) Svær trombocytopeni defineret som trombocytaltal < 30 mia./l.

b) Moderat trombocytopeni defineret som trombocytaltal > 30 mia./l.

var på diagnosetidspunktet under 15 år, 33 patienter opfyldte ikke kriterierne for ITP, 22 patienter havde fået stillet diagnosen før 1994, og en patient blev straks overført til et andet sygehus. Endelig kunne 14 journaler ikke fremskaffes.

Der blev foretaget en systematisk gennemgang af de 68 patientjournaler.

For at bedømme forskelle i responsrate og tilbagefald mellem RH's patienter og patienter i andre publicerede undersøgelser, blev der foretaget χ^2 -test. Til sammenligning af den gennemsnitlige debutalder hos mænd og kvinder i nærværende undersøgelse blev der benyttet ikkeparret t-test. I begge test blev der benyttet et signifikansniveau på 5%.

Resultater

Karakteristika for de 68 patienter ses i Tabel 1. Kønsratioen (k/m) var 1,8:1. Der var ikke signifikant forskel på gennemsnitsalderen for mænd og kvinder på diagnosetidspunktet ($p = 0,56$).

Ved undersøgelsens afslutning var fem patienter døde. Dødsårsagen var for to patienter blødning som følge af trom-

bocytopeni. Dødsårsagen for de resterende patienter fremgik ikke af journalerne.

Behandlingsalgoritmer

I alt 63 patienter blev behandlet med prednisolon som førstelinjeterapi. Valget af andenlinjeterapi afhang af patientens respons på prednisolonbehandlingen. Dette er illustreret i Figur 1.

Hos fem patienter var effekten af prednisolonbehandlingen ukendt, idet to døde umiddelbart efter behandlingens start, og tre patienter udeblev fra kontrol. Fem patienter blev ikke behandlet med prednisolon. Tre patienter havde på diagnosetidspunktet et trombocytaltal på over 35 mia./l (35 mia./l-70 mia./l), disse patienter blev fulgt i ambulatoriet uden behandling. En patient, som på diagnosetidspunktet havde et trombocytaltal på 30 mia./l, blev behandlet med trombocyt-koncentrater, patienten døde kort efter diagnosen (dødsårsagen var ikke oplyst i journalen). En patient havde på diagnosetidspunktet et trombocytaltal på 17 mia./l, men steg spontant til normalværdier og fik derfor ingen yderligere behandling.

Behandlingsresultater

Behandlingsresultaterne fremgår af Tabel 2.

Prednisolon

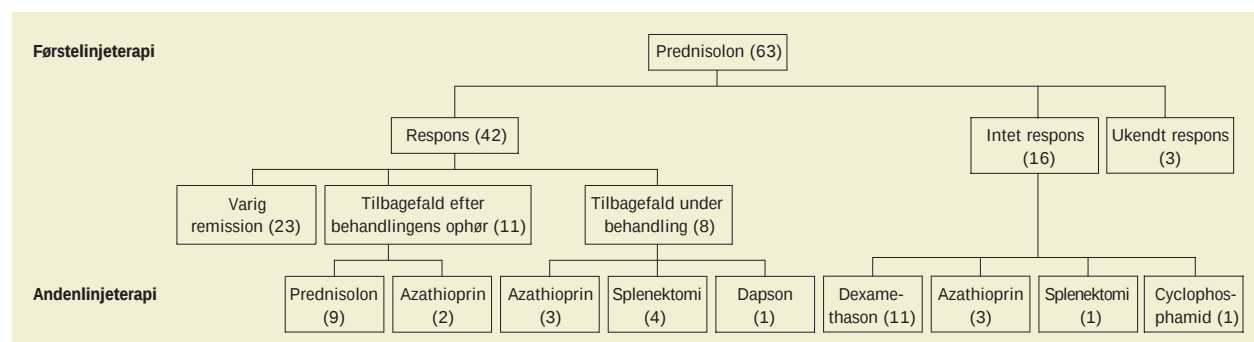
I alt 44 patienter (70%) responderede på behandlingen. Otteogtyve patienter (64%) med komplet respons (CR): trombocytaltal > 150 mia./l, ti patienter (23%) med godt partielt respons (GPR): trombocytaltal 100-150 mia./l og seks patienter (14%) med partielt respons (PR): trombocytaltal 50-100 mia./l. Enogtyve ud af 44 patienter (48%) fik tilbagefald. Elleve patienter tilhørte CR-gruppen, syv tilhørte GPR-gruppen, og tre tilhørte PR-gruppen.

77% af patienterne responderede på prednisolonbehandlingen inden for de første fire uger.

Middelværdi, medianværdi og spændvidde for remissionsvarigheden var hhv. 164 dage, 68 dage og 9-1.142 dage.

Splenektomi

Splenektomi blev udført på 23 patienter. Alle patienter blev pneumokokkvaccineret inden operationen. Operationsteknikken var i alle tilfælde åben laparotomi.



Figur 1. Valg af første- og andenlinjeterapi ved idiopatisk trombocytopenisk purpura.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Resultater af behandlingen.

Stof	Antal patienter	Dosis (mg)	Behandlingsvarighed (dage)	Trombocytal ved behandlingsstart (mia./l)	Respons (%)	Tid til opnåelse af respons (dage)	Relaps (%)	Remissionsvarighed (dage)
Prednisolon	65	100	78	7	70	23	48	164
Splenektomi	23	–	377 ^a	8/99 ^b	83	7	47	182
Azathioprin	15	100	143	57	57	34	75	159
Dexamethason	14	40	4 x 3	10	64	12	67	20
Danazol	3	600	101	3-8	33	47	100	18
Ciclosporin	3	183	233	2-11	33 ^c	7	0	–
Vincristin	3	2	1 x 2	2-3	33	6	100	<30
Vinblastin	1	6	1 x 3	4	0	–	–	–
Dapson	2	100	–	–	50 ^d	–	–	–
Cyclophosphamid	1	1.000	1	–	0	–	–	–

a) Efter diagnosetidspunkt.

b) Trombocytal ved ordination/udførelse af splenektomi.

c) Patienten var sideløbende i dexamethasonbehandling.

d) Patienten var sideløbende i prednisolonbehandling.

Nitten patienter (83%) responderede på splenektomi. Middelværdi, medianværdi og spændvidde for medgået tid før opnåelse af respons var hhv. syv dage, fire dage og 1-41 dage.

En enkelt patient responderede tilsyneladende betydeligt senere end de øvrige. Det er dog usikkert, om dette tidspunktet for respons er korrekt.

Da der i journalen imidlertid ikke foreligger trombocytal før 41 dage efter operation, er tidspunktet for opnåelse af respons sat til 41 dage. Hvis denne patient ekskluderes fra undersøgelsen, bliver middelværdi, medianværdi og spændvidde for medgået tid før opnåelse af respons hhv. fem dage, fire dage og 1-16 dage.

For to patienters vedkommende findes der ikke oplysninger om respons på splenektomien, da de udeblev fra ambulante kontroller efter operationen.

Ni patienter (47%) fik tilbagefald. Kun tre af disse patienter opnåede remission med varighed på over et år. De resterende seks fik tilbagefald efter mindre end 70 dage.

Hos fire ud af de ni patienter, som fik tilbagefald efter splenektomi, blev prednisolonbehandlingen gentaget. Behandlingen havde effekt hos tre patienter. Tre patienter blev ikke genbehandlet, idet de havde haft betydelige bivirkninger under den initiale prednisolonbehandling. To patienter fik ingen yderligere behandling, da deres trombocytal ved tilbagefald var over 30 mia./l.

Seks ud af 13 patienter, som enten ikke responderede på splenektomi eller fik tilbagefald efter miltfjernelse, blev undersøgt for tilstedeværelsen af bilmilte.

Fem patienter blev undersøgt med miltscintigrafi og en patient med ultralyd. Hos to patienter blev bilmilte påvist. Ingen af disse to patienter har efterfølgende fået fjernet bilmilten, da de ved undersøgelsens afslutning stadig var i remission efter anden behandling.

Ved denne undersøgelses afslutning var i alt ti patienter i remission efter splenektomi. Patienterne var blevet opereret 69-2.267 dage før undersøgelsens afslutning.

Azathioprin

Otte ud af i alt 15 patienter (57%) responderede. Fire udviste CR og fire udviste GPR.

To patienter, som udeblev ved kontrol, er medregnet som refraktære over for azathioprin.

Højdosis dexamethason

Ni ud af 14 patienter (64%) responderede på behandlingen. Fire patienter opnåede CR, fire patienter GPR og en patient PR. En patient, som opnåede CR gennemgik samtidig ciclosporinbehandling.

Ciclosporin

En ud af tre patienter responderede med CR. Patienten var i kombinationsterapi med højdosis dexamethason.

Vincristin

En ud af tre patienter opnåede CR, efter 30 dage var remissionen ophørt.

Dapson

To patienter blev behandlet med dapson. For den ene patients vedkommende havde behandlingen ingen effekt, og behandlingsvarigheden fremgik ikke af journalen.

Den anden patient var sideløbende i prednisolonbehandling og havde derfor ved behandlingens start et trombocytal på 100 mia./l. Prednisolonbehandlingen var tidligere forsøgt nedtrappet, men patienten fik efterfølgende tilbagefald. Under dapsonbehandlingen kunne prednisolonbehandlingen nedtrappes uden fald i patientens trombocytal. Patienten var ved denne undersøgelses afslutning i remission, men stadig i behandling med dapson.

Akut behandling

I alt 105 trombocytalkoncentrater blev infunderet fordelt på 43 patienter. Middelværdi, medianværdi og spændvidde for an-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 3. Data fra H:S Rigshospitalet sammenholdt med litteraturens data.

Stof	Antal patienter	Dosis	Behandlingsvarighed (dage)	Respons (%)	Tid for opnåelse af respons (dage)	Relaps (%)
Prednisolon						
RH-data	63	100 mg	78	70	23	48
litteratur [7]	385	1-2 mg/kg/dag	–	74	<28	67
Splenektomi						
RH-data	23	–	–	83	4	47
litteratur [8]	669	–	–	72	>10 ^a	40
Azathioprin						
RH-data	15	100 mg	143	57	34	75
litteratur [8]	127	150 mg	min. 182	55	120	–
Dexamethason						
RH-data	14	40 mg hver 28. dag	4 x 3	64	12	67
litteratur [8]	28	40 mg hver 28. dag	4 x 6	40-100	21	–

RH = H:S Rigshospitalet.

a) Ualmindeligt.

tallet af trombocyttransfusioner var hhv. to, to og 1-6. Det gennemsnitlige trombocytantal hos de patienter, som modtog trombocyttransfusion, var 7 mia./l, mens medianværdien var 4 mia./l, og spændvidden var 0-40 mia./l.

Der blev givet 102 HD gammaglobulinbehandlinger, fordelt på 28 patienter. Middelværdi, medianværdi og spændvidde for antal behandlinger var hhv. fire, 1,5 og 1-52. Højdos (HD) gammaglobulin blev benyttet som akut behandling til trombocytopen patienter, og i nogle tilfælde til patienter, der var refraktære over for anden behandling. HD gammaglobulin blev rutinemæssigt anvendt før splenektomi for at opnå en midlertidig stigning i trombocytter inden operationen. Det gennemsnitlige trombocytantal var ved ordination af behandlingen 16 mia./l, mens medianværdi og spændvidde var hhv. 14 mia./l og 0-59 mia./l.

Diskussion

Da ITP stadig er en eksklusionsdiagnose, er det vanskeligt at studere de epidemiologiske aspekter af sygdommen. I internationale oversigtsartikler konkluderer man dog, at der er en overvægt af kvinder blandt patienterne, kønsratio (k/m) er 2,5:1, og hos størstedelen af patienterne debuterer lidelsen i alderen 15-40 år [3-5]. I en dansk undersøgelse omfattende Fyns Amt vises der dog en mindre udtalt overvægt af kvinder (kønsrationen (k/m) var 1,7:1), også debutalden i dette materiale var højere, idet medianværdien var 56 år [1].

I nærværende undersøgelse var kønsrationen (k/m) 1,8:1, og den gennemsnitlige debutalder var 50 år, mens medianværdien var 53 år. Forholdene på RH er således i overensstemmelse med undersøgelsesresultaterne fra Fyns Amt, mens de adskiller sig fra de resultater, der er citeret i de internationale oversigtsartikler.

På RH var førstelinjeterapi ved ITP hos voksne behandling med prednisolon, hvilket er i overensstemmelse med international konsensus, herunder anbefalinger fra American Society

of Hematology (ASH) [6]. Hvis prednisolon ikke havde effekt, forsøgte derefter oftest med højdosis dexamethason. Responderede patienten ikke på steroid, blev der i flere tilfælde behandlet med azathioprin, inden splenektomi blev udført. Splenektomi blev på RH udført forholdsvis sent i forhold til ASH's anbefalinger, hvori man foreslår splenektomi efter 4-6 ugers prednisolonbehandling, hvis trombocytallet stadig er under 30 mia./l [6]. Umiddelbart før splenektomi blev der givet HD gammaglobulin for at opnå et trombocytantal over 20 mia./l inden operationen. De resterende behandlingsmuligheder blev som hovedregel først benyttet efter splenektomi. Den akutte behandling med trombocyttransfusioner og HD gammaglobulin blev benyttet til patienter med trombocytter under 20 mia./l.

I Tabel 3 vises RH's behandlingsresultater sammenholdt med andre publicerede behandlingsresultater [7, 8]. For prednisolonbehandling havde RH en relapsrate, der er lavere end de andre publicerede behandlingsresultater ($p = 0,01$). Dette kan dels skyldes nærværende undersøgelses begrænsede followupperiode. Yderligere kan årsagen være, at RH's patienter ofte afsluttes til kontrol på lokale sygehuse, hvilket betyder, at et eventuelt tilbagefald kan være behandlet lokalt og dermed ikke fremgår af RH's journal.

83% af RH's ITP-patienter responderede initialt på splenektomi, men 47% fik senere tilbagefald. Disse resultater er ikke signifikant forskellige fra tidligere publicerede resultater, hvor 72% responderede, og 40% fik tilbagefald [8] (Tabel 3). Kun tre (33%) patienter opnåede en remission, der varede over et år, og de resterende seks patienter fik tilbagefald efter mindre end 70 dage. På baggrund af hidtidige antagelser er det overraskende, at kun ca. 50% af de splenektomerede patienter fra RH opnår længerevarende respons.

Det har ikke været muligt at finde detaljerede oplysninger om, hvornår tilbagefald indtræder, idet man i de fleste undersøgelser kun skelner mellem tilbagefald før og efter 6 mdr.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Alle de splenektomerede patienter blev pneumokokvaccineret. Denne infektionsprofylakse er mindre omfattende end ASH's anbefalinger [6], da der ikke vaccineres mod hverken H. influenzae B eller meningokokker. Der har dog ikke været fulminante infektioner blandt de splenektomerede patienter.

Ikke alle patienter, som var refraktære over for splenektomi, eller som fik tilbagefald, blev undersøgt for tilstedeværelse af bimilte. Undersøgelser har dog vist, at fjernelse af bimilte sjældent medfører varig remission [9].

Ved behandling med azathioprin anvendtes på RH typisk lavere doser og kortere behandlingsvarigheder end de doser og behandlingsvarigheder, der beskrives i internationale publikationer [8]. Da et terapeutisk respons ofte forudsætter langvarig behandling, anbefales det i publicerede undersøgelser, at patienter, som ikke responderer, skal behandles med azathioprin i minimum 6 mdr. Behandlingsvarigheden for de af RH's patienter, som ikke responderede på behandlingen, adskiller sig ikke fra den gennemsnitlige behandlingsvarighed for responderende patienter. RH's patienter responderede hurtigere på behandlingen end patienterne i de nævnte publikationer [8]. Det hurtigere respons hos patienterne på RH kan muligvis skyldes, at patientgruppen var meget lille (otte patienter) og dermed ikke repræsentativ i samme grad som et større antal patienter.

Publicerede undersøgelser omhandlende højdosis dexamethasonbehandlingen omfatter kun meget små patientgrupper (maksimalt 28 patienter). RH's behandlingsresultater adskilte sig ikke fra disse.

De resterende behandlinger (dvs. med danocrin, ciclosporin, vincristin, vinblastin, dapson og cyclophosphamid) er på RH blevet benyttet til så få patienter (maksimalt tre), at der ikke med rimelighed kan foretages en sammenligning mellem RH's behandlingsresultater og resultater i andre publicerede undersøgelser.

Ingen af de undersøgte patienter har gennemgået behandling med rituximab (monoklonalt CD20-antistof). På RH er rituximab først blevet introduceret efter denne undersøgelses afslutning. Et studie med 25 patienter har vist en responsrate på 52%, og 28% af patienterne opnår en remissionsperiode på over 6 mdr. [10].

Splenektomi er stadig meget udbredt i forbindelse med behandling af ITP. Det er derfor overraskende, at man kun i ganske få studier har undersøgt langtidsresponsen på splenektomi [11]. Resultaterne af nærværende undersøgelse viser, at kun ca. 50% af de splenektomerede patienter opnåede et længerevarende respons, og at størstedelen af de patienter, som fik tilbagefald, fik det inden for 70 dage. Det må derfor anbefales at undersøge det langvarige respons på splenektomi i en større population af ITP-patienter.

I flere nye undersøgelser har man fokuseret på splenektomibesparende behandlinger ud fra den betragtning, at ITP's spontane forløb ikke kendes. Det er således muligt, at en række voksne ITP-patienter ville kunne opnå spontan hel-

bredelse. I forbindelse med de nye undersøgelser benyttes anti-D-behandlingen til at holde patientens trombocytaltal over 30 mia./l [12, 13]. Det er endnu uafklaret, om dette fører til en reduceret anvendelse af splenektomi.

Undersøgelsen er begrænset af at være retrospektiv. Det er derfor relevant at gennemføre en prospektiv undersøgelse af ITP-patienter, hvor det vil være muligt at foretage en mere systematisk undersøgelse af behandlingseffekter på ITP-patienter.

Korrespondance: *Marianne Bach Treppendahl*, Pilevej 12, DK-3400 Hillerød.
E-mail: marianne.treppendahl@myorange.dk

Antaget: 15. december 2003
Interessekonflikter: Ingen anført

Litteratur

1. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
2. George JN, Raskob GE. Clinical decisions in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hospl Pract* 1997;15:159-75.
3. Kelton JG, Bussell JB. Idiopathic immune thrombocytopenic purpura: an update. *Semin Hematol* 2000;37:219-21.
4. George JN, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. *Semin Hematol* 1998;35(suppl 1):5-8.
5. Gills S. The thrombocytopenic purpuras, recognition and management. *Drugs* 1996;51:942-53.
6. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
7. Ben-Yehuda D, Gill S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Hematol* 1994;91:1-6.
8. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-14.
9. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
10. Stasi R, Pagano A, Stipa E et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-7.
11. Stasi R, Stipa E, Masi M et al. Long-term observation off 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-42.
12. Bussell JB. Splenectomy-sparing strategies for the treatment and long-term maintenance of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37(suppl 1):1-4.
13. Scaradavou A. Splenectomy-sparing, long-term maintenance with anti-D for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: the New York Hospital Experience. *Semin Hematol* 2000;37(suppl 1):42-4.