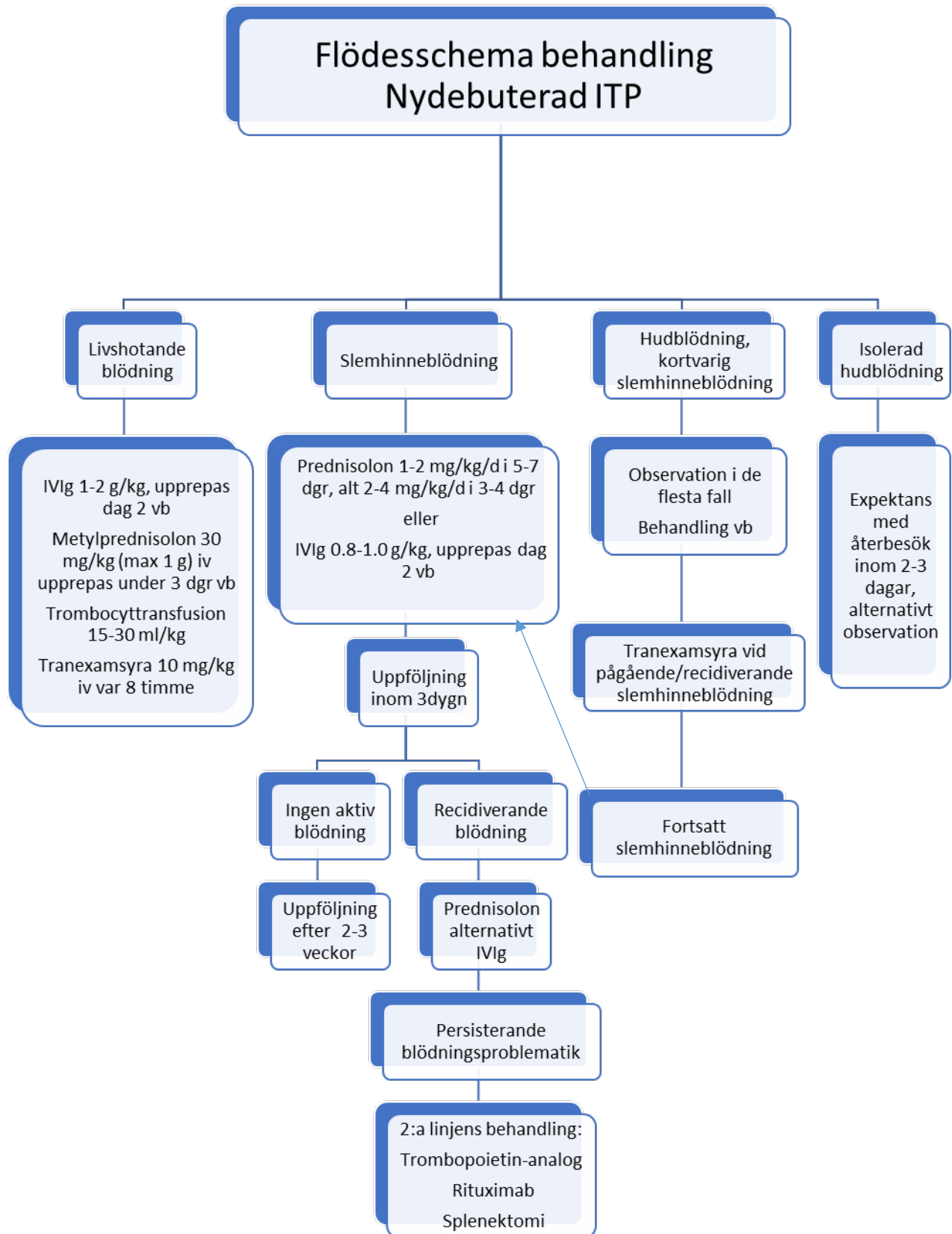


ITP hos barn och ungdomar

Riktlinjer för utredning, diagnostik och handläggning

Fjärde reviderade versionen 2021
Uppdaterat för VPH av Iris Treutiger



Innehåll

Bakgrund	4
Diagnos	4
Utredning	4
Blödningsrisk	5
Behandling nydebuterad ITP	6
Mild blödning:	6
Måttlig blödning	7
Svår/Livshotande blödning:	7
Kronisk ITP	8
Utredning	8
Handläggning/Behandling	8
Mild kronisk ITP	8
Behandling symtomgivande persisterande/kronisk ITP	8
Generella rekommendationer	10
Kvinnor med ITP	11
Mer information	11
Referenser	12

Bakgrund

Immunmedierad trombocytopeni (ITP) definieras som TPK < 100 x 10⁹/L, andra orsaker till trombocytopeni uteslutna.

ITP drabbar uppskattningsvis 5-6 barn (0-15 år)/100.000 /år, dvs. ca 70 barn/år i Sverige

Nomenklatur:

Nydebuterad ITP – remission inom 3 månader (60-70%)

Persisterande ITP – duration 3 månader – 1 år (15-20%)

Kronisk ITP – duration > 1 år (15-20%).

Diagnos

ITP är en uteslutningsdiagnos som baseras på en typisk anamnes, normalt status med undantag av blödningssymtom och en isolerad trombocytopeni, dvs. hematologiska variabler inklusive differentialräkning är normala. Avviker anamnes, status och/eller blodprover från det typiska bör man överväga att göra en benmärgsundersökning för att kontrollera att benmärgen innehåller en normal mängd och mognad av samtliga blodelement.

Utredning

Anamnes:

Typiskt för ett barn med nydebuterad ITP:

- Söker med kort (24-48 timmar) anamnes på ökad blödningsbenägenhet i huden (blåmärken/petekier) eller slemhinneblödning
- opåverkat allmäntillstånd
- 50% har haft en virus föregående 2-3 veckorna

Fråga efter:

- ärftlighet
- blödningssymtom; typ, allvarlighetsgrad, duration
- infektion i anslutning till insjuknandet
- vaccinationer i anslutning till insjuknandet
- medicinering i anslutning till insjuknandet, (heparin, kinin, sulfonamider, acetylsalicylsyra)
- upprepade infektioner, immunbrist
- livsstil, aktivitetsgrad, fritidsaktiviteter

Atypisk anamnes hos ett barn med ökad blödningsbenägenhet är t.ex:

- Lång anamnes på ökad blödningsbenägenhet
- Debut före 6 månaders ålder (medfödda trombocytfunktionsdefekter)
- Ärftlighet för blödningsbenägenhet (Von Willebrands sjukdom eller annan koagulopati)

Status:

Typiska fynd:

- Purpura, petekier och blåmärken
- Ibland slemhinneblödningar, vanligast är näsblödning, blödning från tandkött

Undersök om atypiska fynd talande för annan bakomliggande sjukdom finns:

- Akut Leukemi: Lymfadenopati, anemi eller hepatosplenomegali
- Aplastisk anemi: dysmorfa drag (t.ex Fanconi anemi, Thrombocytopenia with absent radius, telomersjukdom).
- Icke-accidentell skada: blåmärken på "konstiga" ställen, frakturer, tecken till bristande omvårdnad
- Henoch-Schönlein Purpura: distribution av blåmärken (oftast nedre extremiteter) palpabel purpura, buksmärta, leddsmärta

Provtagning:

Nydebuterad ITP: I typiska fall räcker det med en begränsad utredning;

- *fullständigt blodstatus*, ska inte visa annat än trombocytopeni, men kraftig slemhinneblödning kan ge anemi
- *IPF (immature platelet fraction)* för bedömning av om det rör sig om minskad trombocytproduktion eller ökad destruktions
- *Immunglobuliner*, för att hitta eventuell immunbrist

I ett senare skede, om förloppet avviker från det förväntade:

- *APT-tid och PK-INR* för att utesluta faktorbrist

Benmärgsundersökning

- vid avvikelser i blodstatus eller status (t.ex. skelettsmärta, förstora mjälte, förstora lymfkörtlar) bör man överväga benmärgsundersökning.
- vid typisk anamnes och avsaknad av atypiska fynd i status och lab är benmärgsundersökning före behandling inte nödvändig.

Blödningsrisk

Blödningssymtomen vid ITP är ofta av sivande typ och omfattar framför allt hud och slemhinnor (emedan blödning vid hemofili eller faktorbrist ofta är profus och omfattar framför allt hud, muskler och leder). Blödning av mer allvarlig art, t.ex. lungblödning eller gastrointestinal blödning, drabbar endast ca 3% av barn med ITP, och vanligen när TPK $<10 \times 10^9/L$. Incidensen av hjärnblödning är mycket låg. Kända riskfaktorer för hjärnblödning hos barn med lågt antal trombocyter är skalltrauma och intag av läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, t.ex. ASA och NSAID preparat.

Bedömning av svårighetsgrad:

Historiskt har man bedömt svårighetsgraden av ITP utifrån TPK; mild ($50-100 \times 10^9/L$), måttlig ($20-50 \times 10^9/L$) och svår ($<20 \times 10^9/L$). TPK är dock ingen bra indikator för blödningstendens och behandlingsbehov. Det är därför bra att komplettera med en klinisk gradering av blödningssymtom hos barn med ITP vid beslut om vårdnivå och handläggning. Graderingen kan också användas för att följa förloppet under inläggning och till att utvärdera effekt av behandling.

Tabell Gradering av svårighetsgrad och handläggning av ITP

	Blödning/riskfaktorer	Handläggning
Grad 1	Obetydlig blödning; få petekier (<100), få (<5) och små (<3cm) hematom	Expektans, ev. inläggning
Grad 2	Mild blödning; många petekier (>100) och/eller >5 hematom >3 cm, kortvarig slemhinneblödning	Expektans i de flesta fall, ev. inläggning. Behandling i enstaka fall
Grad 3	Måttlig blödning (icke livshotande); slemhinneblödning, riskfaktorer (t.ex ålder, livsstil)	Behandling för att nå grad 1 eller 2
Grad 4	Svårstoppad pågående slemhinneblödning eller misstanke om inre blödning	Behandling

Modifierad efter Buchanan & Adix, J Pediatr 2002;141:683-38, Bolton-Maggs and Moon, Blood 2001;98:58b, Imbach et al Pediatr Blood Cancer 2006;46:351-356

Behandling nydebuterad ITP

Beslut att behandla eller ej ska baseras på allvarlighetsgrad av blödning och inte på enbart TPK-nivå.

Det är viktigt att individualisera behandling och rutiner för provtagning av barn med ITP. De flesta barn med nydebuterad ITP har måttliga blödningssymtom trots väldigt låga TPK-värden. Inläggning på sjukhus är sällan indicerat för dessa barn, men faktorer som t.ex. långt avstånd till sjukhus, barnets ålder och aktivitetsnivå skall tas med vid bedömning om inläggning är nödvändig eller inte. En viktig anamnestisk uppgift är om trauma mot huvudet har förekommit vilket stärker indikation för inläggning och behandling.

Om barnet inte läggs in för observation ska återbesök inom 2-3 dagar ordnas. Barnet bör följas upp för att säkerställa att tecken till annan bakomliggande sjukdom inte utvecklas. Hur ofta barnet bör kontrolleras avgörs av symtom och TPK-trend, blodprover bör tas **högst** en gång per vecka. Familjen informeras om att uppsöka sjukhus efter buk- eller skalltrauma om barnet inte blir symtomfri efter traumat.

Barnets aktivitet bör begränsas så lite som möjligt. Aktiviteter med ökad traumarisk (t.ex utförsåkning, kontaktsporter, dykning) bör undvikas så länge TPK-värdet är < 50 x 10⁹/L.

Mild blödning:

De flesta barn med ITP har milda blödningssymtom: grad 1-2 (se tabell) purpura eller kortvarig blödning från näsa eller mun som avstannar utan intervention. Hos de flesta varar perioden med svår trombocytopeni mindre än en månad, och hos 2/3 normaliseras trombocytantalet inom 3 månader. Man kan därför använda en "watch and wait" strategi, där spontan remission inväntas och blödningsepisoder behandlas vid behov. Vid **slemhinneblödning** rekommenderas tranexamsyra: Lös upp en brustablett tranexamsyra i vatten. Dränk in en bomulls-tuss i vätskan och tryck mot blödningsskällan. Patienten kan sedan dricka upp resten av vätskan.

Måttlig blödning

Vid mer uttalad klinisk blödning (grad 3-4, se tabell), t.ex. näsblödning som varar mer än 30 minuter, kan behandling vara indicerad. IVlg har snabbare effekt än kortikosteroider, kräver dock iv infart, har fler biverkningar och är dyrare.

Kortikosteroider

Prednisolon 1-2 mg/kg/d i 5-7 dagar eller 2-4 mg/kg/d i 3-4 dagar, **maxdos 120 mg/d**, kan ges i endos förfarande eller uppdelat på 2-3 doser

Metylprednisolon 30 mg/kg/d i.v. (**max 1g/d**), vanligen som engångsdos 3 dagar i rad

Betapred i ekvivalent dos övervägs till små barn som inte kan svälja tabletter.

Cirka 75% svarar på behandlingen med stigande TPK inom 2-7 dagar. Mediantid för att uppnå $TPK > 20 \times 10^9/L$ är 2 dygn.

IVlg

0.8-1.0 g/kg i enkeldos (men avrunda dosen uppåt till hel förpackningsstorlek eftersom behandlingseffekten är dosberoende och immunglobulin ej bör slängas). Upprepas följande dag om $TPK < 20 \times 10^9/L$, eller vid fortsatta blödningssymtom.

Höjer TPK hos > 80 % inom 1-2 dagar. Mediantid för att uppnå $TPK > 20 \times 10^9/L$ är 1 dygn. Effekten och durationen är dosberoende och varierar, men kvarstår vanligtvis 2-3 veckor.

Relativt vanliga biverkningar är illamående, kräkningar, feber samt huvudvärk, vilket tyvärr ofta felaktigt leder tankarna till intrakraniell blödning. För att minska risken för dessa biverkningar är uppvätskning inför administrering av IVlg att rekommendera.

Sällsynt biverkan är anafylaxiliknande reaktion.

Svår/Livshotande blödning:

Vid svår/livshotande blödning är omgående maximal terapi nödvändig. Kombinationsbehandling enligt nedan ges:

IVlg 1-2 g/kg

Metylprednisolon 30 mg/kg i.v. (**max 1g**) ges under 20-30 min

Trombocytttransfusion 15-30 ml/kg (den volym som tolereras cirkulatoriskt), ges under 20-60 min

IVlg och IV metylprednisolon kan upprepas dagligen vb.

Tranexamsyra (Cyklokapron) 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 8 timme (alternativt peroralt 25 mg/kg kroppsvikt).

Kronisk ITP

Kronisk ITP är en benign sjukdom i en majoritet av fallen. De flesta barn håller TPK $>20 \times 10^9/L$ och behöver ingen specifik behandling förutom vid trauma, kirurgi eller tandextraktioner. 60-80 % tillfrisknar spontant över tid. Tillfrisknandet förefaller vara oberoende av givna behandlingar.

Eventuell behandling skall vara individualiserad och baserad på symtom/blödningsbenägenhet, ålder, aktivitetsnivå och barnets hela livssituation/livskvalitet.

Eftersom ITP är en uteslutningsdiagnos, kan det vara klokt att tänka över diagnosen när tillståndet blivit kroniskt. Det är viktigt att vara uppmärksam på om det dyker upp symtom talande för en alternativ diagnos, trombocytopenin kan vara uttryck för t.ex:

- Autoimmun sjukdom (t.ex SLE, Evans syndrom, antifosfolipid-syndrom)
- Hereditär trombocytopeni (t.ex TAR, Wiskott-Aldrich, Bernard-Soulier)
- Benmärgssjukdom (t.ex MDS, Fanconi anemi, aplastisk anemi)

Utredning

Utred efter behov, t.ex:

- ANA vid misstanke om SLE
- Benmärgsundersökning med cytogenetik vid misstanke om MDS
- u-ljud buk vid misstanke om hypersplenism (mjältstorlek, mjältvenstas, påverkan på portaflöde?)

Handläggning/Behandling

Mild kronisk ITP

Barn med liten blödningstendens behöver ingen behandling, spontan remission inväntas.

Behandling symtomgivande persisterande/kronisk ITP

Uppföljning och behandling bör individualiseras och hänsyn tas till psykosociala omständigheter. För behandling bör 3 krav vara uppfyllda:

- den ska vara effektiv
- barnets livskvalitet ska förbättras
- behandlingen ska inte medföra större risk än sjukdomen i sig.

Blödningsepisoder kan behandlas som vid nydiagnosticerad ITP, dvs:

Prednisolon 1-2 mg/kg/d i 5-7 dagar eller 2-4 mg/kg/d i 3-4 dagar, **maxdos 120 mg/d**
IVIg 0.8-1.0 g/kg i engångsdos

Dessa behandlingar kan också ges intermittent på försök för att upprätthålla ett "säkert" trombocytantal men beakta biverkningar såsom tillväxtpåverkan av prednisolon samt hyperviskositet vid upprepad IVIg behandling.

Försök att inducera remission med hjälp av läkemedel har gjorts med viss framgång. Komplet remission uppnås bara av ca 20-25 %, men en del patienter konverterar till en mildare grad av sjukdom med färre blödningssymtom. De behandlingar som provats i studier är:

Dexamethason: 28 mg/m²/dag, **maxdos 40 mg/d** i 4 dagar, upprepat en gång per månad i 6 cykler.

Högdos metylprednisolon: 30 mg/kg/dag (**max 1g/d**) po i 3 dagar, därefter 20 mg/kg/dag i 4 dagar, upprepat en gång per månad i 6 cykler.

Alternativa 2:a hands behandlingar

Behandling i syfte att öka trombocytproduktionen, TPO-analoger:

Suboptimala nivåer av trombopoietin samt minskad produktion av trombocyter utgör en del i patofysiologin vid ITP. Läkemedel som binder till och aktiverar trombopoietinreceptorn har utvecklats och utgör ett av andrahandsalternativen till patienter med kronisk och refraktär ITP. I vissa fall kan dessa läkemedel även övervägas inför operation om kortikosteroider och gammaglobulin inte givit önskad effekt.

Benmärgsundersökning rekommenderas före insättande av behandling.

Långtidsdata är begränsade, generellt kan sägas att kontinuerlig behandling krävs för att upprätthålla ett stabilt trombocytantal, "rebound" trombocytopeni har noterats efter avslutad behandling. I benmärgen har noterats ökat retikulin, vars kliniska signifikans ännu är oklar. Leverpåverkan har noterats under behandling med eltrombopag.

Eltrombopag ges i tablettform en gång dagligen. Eltrombopag är avsett för patienter > 1 års ålder.

Romiplostim ges som sc injektion och administreras en gång i veckan. Romiplostim är avsett för patienter > 1 års ålder.

Det finns publicerade rapporter om att en andel (ca 25%-30%) vuxna patienter erfarit ett långvarigt svar även efter att medicinering med TPO-analoger upphört. Två artiklar har publicerats i Blood om TPO-analogers säkerhet och effektivitet vid behandling av barn med kronisk ITP. I den ena redovisas att TPO-analoger effektivt höjer TPK hos mer än ¾ av barn med kronisk ITP. Myelofibros grad 0-1 sågs i de 24 benmärgsundersökningar som utfördes. 10/24 benmärgsundersökningar utfördes efter mer än 2 års behandling. I den andra artikeln presenteras att både eltrombopag och romiplostim var effektiva och väl tolererade under 5 respektive 2 års behandling. Några patienter fortsatte ha effekt även efter att behandling avslutats, varför man rekommenderar att prova utsättning hos de patienter som håller stabila trombocytnivåer med behandling.

TPO-analoger ska inte användas för att normalisera TPK, utan för att uppnå och bibehålla antalet trombocyter $\geq 50 \times 10^9$ /L.

Behandling i syfte att minska destruktion av trombocyter:

Rituximab (monoklonal anti-CD20-antikropp): Har använts med viss framgång hos barn med refraktär ITP. Response-rate (TPK $>50 \times 10^9$ /L) anges till mellan 31% och 68% i olika studier. En infusion 375 mg/m² / vecka upprepas i 4 veckor. Ca 1/3 svarar med ökning av TPK inom 2-3 månader och efter 1 år är ca 25 % i stabil remission. Rituximab ska användas mycket restriktivt och endast av specialist förtrogen med läkemedlet pga potentiellt allvarliga biverkningar, t.ex. persisterande hypogammaglobulinemi. Obs att hypogammaglobulinemi ofta utvecklas sent, 6 – 12 månader efter rituximabbehandlingen.

Splenektomi

Splenektomi är indicerat vid livshotande intrakraniell blödning, eller vid ITP som medför stor påverkan på livskvaliteten och där andra behandlingsförsök för att uppnå remission inte lyckats. Splenektomi leder till normalisering av antalet trombocyter hos ca 70-80 %.

Enligt de internationella riktlinjer som idag finns bör man avvakta med splenektomi så länge som möjligt. Skälen till detta är att spontan remission förekommer upp till 15 år efter diagnos, dödligheten i ITP-relaterade komplikationer är <0,5% samt att splenektomi medför livslång risk för sepsis med kapslade bakterier.

Adekvat preoperativ vaccination är nödvändig. Alla barn under 5 års ålder ska stå på kontinuerlig antibiotikaproylax, därefter varierar rekommendationerna, se separat vårdprogram för splenektomi.

Inför planerad splenektomi rekommenderas preoperativ blödningsproylax med IVIg, t.ex. 1,0 g/kg x 1-2 i kombination med iv kortikosteroid tills dess att TPK > 50 x 10⁹/L. Även tranexamsyra ges som blödningsproylax inför splenektomi.

Generella rekommendationer

Aktiviteter: Hos de flesta är inga restriktioner i dagliga aktiviteter nödvändiga. Så länge TPK är < 50 x 10⁹/L avråds från sporter med risk för trauma, t.ex. kontaktsporter som fotboll, ishockey. Likaså bör man vara försiktig med cykling, ridning, skridsko- och utförsåkning. För småbarn som riskerar att ramla mycket rekommenderas en mjuk hjälm.

Resor: Flygresor innebär ingen ökad risk vid trombocytopeni. I särskilda fall där man önskar "säkra" trombocytantal under ett par veckor kan barnet behandlas med IVIg inför resan. Alternativt kan steroidtabletter tas med på resan för en kort kur vid blödningsproblem. Familjen förses även med Tranexamsyra.

Skyddsutrustning

Det är viktigt att skydda, men inte överbeskydda barnet! Det är bra att arrangera skydd för t.ex. vassa hörn och element. Grindar för trappor är viktigt.

Transport i bil

Vid transport i bil skall man alltid ha godkänd bilbarnstol.

Vaccinationer: Sedvanligt vaccinationsprogram bör fullföljas. **Glöm inte att vaccinera enligt PM inför splenektomi.**

Vid TPK < 20 x 10⁹/L kan barnet med fördel vaccineras på mottagningen. Intramuskulär injektion ges och injektionsstället komprimeras sedan under 15 minuter.

Tandingrepp: *Se avsnitt koagulationsbefrämjande behandling sid. 11.*

Kirurgi: Vid kirurgi bör trombocyttalet vara > 50 x 10⁹/L, eller ev. ännu högre beroende på kirurgins art. Man bör ge IVIg infusion 3-5 dagar inför operation; trombocyt svar kontrolleras dagen före operation. Tranexamsyra ges inför kirurgiska ingrepp. *Se avsnitt koagulationsbefrämjande behandling sid. 11.*

Undersökningar som bör undvikas:

Undvik intubation, rektaltemp, lavemang och nasogastrisk sugning vid uttalad trombocytopeni.

Läkemedel som ska undvikas:

Acetylsalicylsyra

Acetylsalicylsyra har en hämmande effekt på trombocytfunktionen, och skall inte ges till barn med ITP. Effekten på trombocytfunktionen kvarstår trombocytens hela livscykel (7- 10 dagar).

COX-hämmare (NSAID)

Cox-hämmare binder liksom acetylsalicylsyra till trombocyten och hindrar dess normala funktion och bör inte användas.

Koagulationsbefrämjande behandling/egenvård

Tranexamsyra

Fibrinolyshämmare.

Injektionsvätska (100mg/ml), tabletter (500 mg), brystabletter (1g), ges vid risk för långvariga blödningar, före tandläkarbesök, inför operationer och vid rikliga menstruationer. Dosering p.o. 20-25 mg/kg/dos x 3-4 och iv 10 mg/kg/dos x 3.

Vid näsblödning: Lös upp en brystablett Tranexamsyra i vatten. Dränk in en bomulls-tuss i vätskan och stoppa denna i näsborren. Patienten kan sedan dricka upp resten av vätskan.

Kvinnor med ITP

Kvinnor med ITP riskerar att under graviditet överföra antikroppar mot trombocyter till fostret, med risk att barnet föds med låga trombocyter. Det kan dröja upp till 6 månader innan de antikroppar som förts över från modern till fostret försvinner, varefter barnets TPK-värden normaliseras. Efter splenektomi kan modern ha normalt antal trombocyter men ändå överföra trombocytantikroppar till fostret. Kvinnor med kronisk ITP som inte är splenektomerade kan också ha normalt antal trombocyter, och således en kompenserad ITP. Trombocytantikroppar kan överföras till fostret även hos dessa kvinnor

Mödrar med ITP bör följas på specialistmödravård där man är väl förtrogen med tillståndet. Förutom att följa trombocytnivån hos modern bör man också kontrollera barnets trombocytvärde omedelbart efter partus. Man bör sedan följa trombocytterna under barnets första levnadsår om tillståndet kräver detta.

Mer information

Informationsmaterial

Patientinformation för barn med ITP.

Kan rekvideras från Förbundet Blödarsjuka i Sverige, se nedan.

ITP på Internet

ITP support association: www.itpsupport.org.uk

ITP foundation Helping kids with ITP: www.itpfoundation.org

Platelet disorder support association: www.pdsa.org

ITP patient uk: [www.patient.co.uk/health/Idiopathic-Thrombocytopenic-Purpura-\(ITP\).htm](http://www.patient.co.uk/health/Idiopathic-Thrombocytopenic-Purpura-(ITP).htm)

Förbundet Blödarsjuka i Sverige, FBIS

Förbundet är en rikstäckande intresseorganisation. FBIS organiserar personer med blödarsjuka och blödningsrubbingar. Det finns inom förbundet en särskild föräldragrupp för familjer med ITP. Förbundet anordnar föräldrakonferenser, sommarläger för barn, verksamhet för ungdomar, med mera.

Förbundet Blödarsjuka i Sverige
Besöksadress: Veddestavägen 19
175 62 Järfälla
Telefon: 08-546 40 510
Mail: info@fbis.se

Referenser

- George JN et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996, 88:3-40.
- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003, 120:574-596.
- Provan et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 115:168-186
- Neunert et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances* 2019, 3(23)
- Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25:660-664.
- Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines]. *Lancet* 1997, 350:620-623.
- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr.* 1993, 123:989-995.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994, 344:703-707.
- Kuhne T et al. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 1997;130(1):17-24.
- Borgna-Pignatti C et al. A trial of high-dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr.* 1997;130(1):13-16.
- Ozer EA et al. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Eur J Haematol.* 2000;64(6):411-415.
- Wang et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005;146:217-221
- Bennett et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107:2639-2642

Parodi et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol* 2006;84:48-53

Mueller BU et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:259–262.

Provan D, Newland C. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* (2015) 32:875-887.

Leven D et al. Safe and effective use of Romiplostim and Eltrombopag in children with ITP. *Blood* 2013 122:3541

Grainger JD et al. Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: long term follow up data in 34 patients. *Blood* 2014 124:4206

Bussel JB et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-1681

Bussel JB et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-2247

Kuter DJ et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403

Bussel JB et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648

Jenkins JM et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007;109:4739-4741

Kumagai Y et al. Pharmacodynamics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptibody, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1489-1497

Newland A et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135:547-553

Bussel JB et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2162-2171

Mazzucconi MG et al. Long-term follow-up of autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy. *Eur. J. Haematol.* 1999, 62:219-222.

Blanchette V et al. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin. Hematol.* 1998, 35:36-51.

Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. *Arch Dis Child* 1995, 72:125-128.

