

# Trombocitopenia inmune primaria en pacientes de edad avanzada: experiencia en un centro

María de la Encarnación López Pavía

Director: Jordi Sierra Gil

Co-director: Isidro Jarque Ramos

Trabajo de Investigación. Septiembre de 2011.

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Trombocitopenia inmune primaria en pacientes de edad  
avanzada: experiencia en un centro

María de la Encarnación López Pavía

Director: Jordi Sierra Gil

Co-director: Isidro Jarque Ramos

Trabajo de Investigación. Septiembre de 2011.

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

## INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y métodos.....	6
1.    Búsqueda bibliográfica	
2.    Selección de los pacientes	
3.    Desarrollo del estudio y definiciones	
Resultados.....	10
1.    Características de los pacientes	
2.    Presentación clínica	
3.    Modalidades de tratamiento y respuesta	
4.    Complicaciones	
Discusión.....	15
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18

## RESUMEN

Objetivo: describir las características principales de los pacientes diagnosticados de trombocitopenia inmune primaria (PTI) mayores de 60 años en nuestro centro.

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica a través de diversas fuentes y se procedió a realizar un estudio descriptivo de los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de PTI en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. Se registraron las características de interés de estos pacientes, obtenidos tras la revisión de historias clínicas y búsqueda en las bases de datos del Servicio de Hematología y Hemoterapia del centro.

Resultados: la mediana de edad al diagnóstico fue de 71 años (61-94 años), con cierto predominio de varones sobre mujeres (relación varón:mujer 1,4/1). Un 19% presentaron hemorragias de tipo moderado. Ninguno de los pacientes presentó clínica hemorrágica grave. El recuento mediano de plaquetas al diagnóstico fue de  $49 \times 10^9/L$  (extremos  $2-98 \times 10^9/L$ ). El 30% de los pacientes fue subsidiario de tratamiento, siendo los corticoides el fármaco de elección, con una tasa de respuesta del 61%.

Conclusiones: La PTI tiende a aumentar su incidencia y a igualarse entre hombres y mujeres a medida que aumenta la edad de los pacientes. Con un mayor riesgo de aparición de complicaciones, la corticoterapia sería el tratamiento de elección, dejando el empleo de danazol o la esplenectomía para casos seleccionados. Los nuevos agentes trombopoyéticos, podrían tener un papel en los esquemas de tratamiento de estos pacientes, permitiendo un mejor manejo y disminuyendo las complicaciones derivadas de los tratamientos o de las situaciones de refractariedad.

## INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada, definida como un recuento plaquetario  $<100 \times 10^9/L$ , y la ausencia de algún evento inicial o desencadenante de la trombocitopenia [1]. Se trata de una entidad con diagnóstico de exclusión (Tabla 1), descartando otros procesos que pudieran producir trombocitopenia. Es fundamental, por tanto, una correcta anamnesis, una exhaustiva exploración física, hemograma completo y examen de la extensión de sangre periférica, así como estudio de médula ósea en los casos seleccionados. Puede clasificarse en función de su duración en: de reciente diagnóstico, persistente (3-12 meses de duración) y crónica ( $\geq 1$  año de duración). La prevalencia en adultos es de 4,5-10,5 casos/100.000 personas [3-4] con una incidencia de 16-27 nuevos pacientes por millón de habitantes y año, mostrando un predominio en mujeres entre los 30-59 años. En la actualidad su diagnóstico ha aumentado en los grupos de pacientes de mayor edad.

La historia natural de la enfermedad, muestra diferencias entre niños y adultos; mientras hasta en un 60% de los niños presentan una remisión espontánea, en los adultos el curso clínico es más insidioso y generalmente alcanza un estado de cronicidad [2].

Las principales características clínicas de la enfermedad son las petequias, equimosis y otros signos hemorrágicos que generalmente no tienen relevancia clínica. Sin embargo, pueden producirse hemorragias graves, llegando incluso a hemorragias intracraneales mortales, existiendo un mayor riesgo con recuentos de plaquetas  $< 10 \times 10^9/L$ .

El tratamiento de los pacientes con PTI está dirigido principalmente a alcanzar un recuento de plaquetas lo suficientemente alto y estable para evitar la aparición de hemorragias graves. Las terapias hasta ahora, se dirigen a evitar o minimizar la destrucción de plaquetas, empleando tanto el tratamiento farmacológico como la esplenectomía.

Los fármacos más usados son los que impiden o disminuyen la eliminación de plaquetas recubiertas de anticuerpos (corticoides, inmunoglobulinas inespecíficas a altas dosis, inmunoglobulina anti-D, inmunosupresores, rituximab).

Otros agentes (danazol, vincristina, etc) también se han empleado, aunque con menor frecuencia en pacientes sin respuesta a los tratamientos anteriores. Actualmente se está ampliando el abanico de posibilidades terapéuticas para los pacientes resistentes a la terapia convencional o en los que la esplenectomía ha fracasado o está contraindicada. La aplicación de los mismos varía en función de la edad, del recuento de plaquetas y de las manifestaciones hemorrágicas.

En los últimos años se han desarrollado fármacos con capacidad de actuar directamente sobre la megacariocitopoyesis, en un intento de aumentar la producción de plaquetas. Se han identificado citoquinas y pequeñas moléculas capaces de influir en las distintas fases de la formación plaquetar. Algunas de ellas han sido aprobadas por la FDA pero otras no han obtenido su aprobación por toxicidad u otros efectos indeseables como la formación de anticuerpos anti-trombopoyetina.

Estos nuevos fármacos, pueden dividirse en dos grupos, según se trate de agentes trombopoyéticos de primera o segunda generación (Tabla 2). El desarrollo de estos últimos, se vio favorecido por los diversos efectos secundarios detectados durante los ensayos realizados con los fármacos de primera generación. Dentro de los agentes de segunda generación, cabe destacar dos fármacos: romiplostim y eltrombopag. El primero, es un análogo peptídico de la trombopoyetina (TPO), de pequeño peso molecular (60KDa) con capacidad de unirse al receptor de la TPO a través del dominio peptídico; presenta además un dominio Fc que se une a un receptor de la célula endotelial, que le proporciona una vida media de 110-160horas. In vitro se ha demostrado que la unión del fármaco al receptor c-Mpl induce fosforilación de JAK2 y STAT5 en líneas celulares dependientes de TPO, favoreciendo el crecimiento de las mismas y de las colonias CFC de megacariocitos [5]. Eltrombopag, análogo no peptídico de TPO, tiene presentación oral y actúa

produciendo un aumento en el recuento plaquetar, dosis-dependiente. In vitro, estimula el crecimiento de las líneas celulares dependientes de TPO y células progenitoras hematopoyéticas para diferenciarse hacia la línea megacariocítica [5].

Los corticoides suponen la primera línea de tratamiento en pacientes con PTI, reservando el resto de opciones terapéuticas para las situaciones de recaída o refractariedad y aunque existen múltiples guías de práctica clínica para el manejo de estos pacientes [7], no existen publicaciones específicas sobre el subgrupo de pacientes con edad superior a los 60 años ni de los posibles beneficios que los nuevos tratamientos podrían aportar a estos pacientes.

#### **Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la PTI\***

Trombocitopenia iatrogénica (postquimioterapia, postrasplante de progenitores hematopoyéticos)

Embarazo

Hiperesplenismo (enfermedad hepática crónica)

Infección (VIH, VEB, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, leptospirosis)

Trombocitopenias congénitas

Enfermedad de von Willebrand tipo 2B

Síndromes mielodisplásicos

Coagulación intravascular diseminada crónica

Púrpura trombótica trombocitopénica-Síndrome hemolítico urémico

Trombocitopenia amegacariocítica

\*Descartar previamente la existencia de pseudotrombocitopenia ante toda trombocitopenia a estudio.

**Tabla 2. Agentes trombopoyéticos**

<b>Primera generación</b>	<b>Segunda generación</b>
TPO-rHu	<u>Análogos peptídicos de TPO</u>
Peg-rHu MGDF	Romiplostim
IL-11rHu	Fab59
IL-1rHu	Peg-TPOmp
IL-3rHu-PIXY321	<u>Análogos no-peptídicos de TPO</u>
	Eltrombopag
	AKR-501
	<u>Anticuerpos agonistas de TPO</u>
	Minicuerpos
	MA01G4G344

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Búsqueda bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante buscadores como PubMed, Cochrane, Trip Database entre otras. A partir de ellas, se extrajo la información para describir la situación actual del tema así como los parámetros subsidiarios de estudio.

### 2. Selección de los pacientes.

El estudio se realizó con carácter retrospectivo entre pacientes mayores de 60 años, diagnosticados consecutivamente de PTI en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario La Fe de Valencia. El diagnóstico de PTI se basó en la historia clínica, examen físico, hemograma completo, examen de sangre periférica y aspirado de médula ósea. Todos los pacientes tuvieron al menos dos recuentos de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ . Se excluyeron todos los pacientes en los que la trombocitopenia era justificada por otras causas o bien que no cumplían los criterios de diagnóstico de PTI definidos por Rodeghiero et al. [1].

### 3. Desarrollo del estudio y definiciones.

Realizamos un estudio retrospectivo de 43 casos elegibles consecutivos; todos los datos analizados se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes.

Para cada paciente se obtuvieron datos sobre: edad, sexo, clínica al diagnóstico, cifra de plaquetas al diagnóstico, tratamientos de primera línea, segunda y tercera línea y la respuesta a las mismas, así como las complicaciones desarrolladas.

La clínica al diagnóstico se definió en función de cinco categorías según la gravedad de los episodios hemorrágicos (Tabla 3). La ausencia de eventos hemorrágicos se corresponde con la categoría 0, la presencia de petequias o equimosis con las categorías 1 y 2 respectivamente. La categoría 3 hace referencia a los pacientes con sangrado mucoso pero sin repercusión clínica relevante, mientras que la categoría 4 queda reservada para los pacientes con inestabilidad clínica o sangrado parenquimatoso. El tratamiento se clasificó en 5 categorías (Tabla 4).

Los criterios de respuesta al tratamiento se definieron de acuerdo a la nueva Guía española de consenso de PTI (Tabla 5). Hablamos de remisión completa (RC) cuando se alcanzan recuentos plaquetarios  $> 100 \times 10^9/L$  y ausencia de sangrado. Se define como respuesta (R) un recuento plaquetario  $\geq 30 \times 10^9/L$ , incremento en más de 2 veces la cifra basal de plaquetas y ausencia de sangrado. La no respuesta (NR) implica un recuento plaquetario  $< 30 \times 10^9/L$  o incremento menor de 2 veces la cifra basal de plaquetas o presencia de síntomas hemorrágicos. La pérdida de respuesta como un recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  o sangrado (si RC previa) o recuento  $< 30 \times 10^9/L$  o menos de 2 veces del valor basal o sangrado (si R previa). La corticodependencia se define como la necesidad de dosis repetidas o mantenidas de corticoides para mantener un recuento plaquetario  $\geq 30 \times 10^9/L$  y/o evitar sangrado. La PTI refractaria se considera en aquella situación que no se alcance respuesta o se da una pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de sangrado.

**Tabla 3. Clínica hemorrágica al diagnóstico**

<b><i>Categoría</i></b>	<b><i>Grado de hemorragia</i></b>
0	No hemorragia
1	Petequias
2	Equimosis o sangrado con pérdidas moderadas de sangre
3	Sangrado mucoso con gran pérdida de sangre sin repercusión clínica
4	Sangrado mucoso y/ó del parénquima con repercusión clínica

**Tabla 4. Tipos de tratamiento**

<b><i>Categoría</i></b>	<b><i>Tipo de tratamiento</i></b>
0	Abstención
1	Corticoides vo/iv
2	Inmunoglobulina intravenosa
3	Inmunosupresores
4	Esplenectomía
5	Agentes trombopoyéticos

**Tabla 5. Criterios de respuesta en la PTI**

Remisión completa (RC)	Recuento plaquetario $> 100 \times 10^9/L$ y ausencia de sangrado
Respuesta (R)	Recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ , incremento en más de 2 veces la cifra basal y ausencia de sangrado
No respuesta (NR)	Recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$ o incremento menor de 2 veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos
Pérdida de respuesta	Recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$ o sangrado (si RC previa) o recuento $< 30 \times 10^9 / L$ o menos de 2 veces del valor basal o sangrado (si R previa)
Corticodependencia	Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de corticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9 / L$ y/o evitar el sangrado
PTI refractaria	No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de sangrado

## RESULTADOS

### 1. Características de los pacientes.

Un total de 43 pacientes con edad igual o superior a 60 años fueron seleccionados para el estudio inicial. La mediana de edad fue de 71 años (extremos 61-94 años); 17 pacientes eran mayores de 75 años (40%). La relación varón/mujer fue de 1,4/1.

La distribución por grupos de edad (Tabla 6) fue homogénea, siendo el grupo de  $\geq 80$  años el que reúne un menor número de pacientes.

### 2. Presentación clínica.

En 35 pacientes (81%) fue de un hallazgo casual; 5 pacientes (12%) debutaron con clínica hemorrágica menor (petequias y equimosis), mientras que 3 pacientes (7%) presentaron hemorragias mucosas sin repercusión clínica importante. Ninguno de los 43 pacientes presentó clínica hemorrágica grave al comienzo (Tabla 7). La mediana de plaquetas al diagnóstico fue de  $49 \times 10^9/L$  (extremos  $2-98 \times 10^9/L$ ). Los pacientes con clínica hemorrágica moderada-grave, presentaron una mediana de plaquetas de  $31 \times 10^9/L$  (rango  $2-49 \times 10^9/L$ ).

### 3. Modalidades de tratamiento y respuesta.

El tratamiento se seleccionó en función de la clínica al diagnóstico y los recuentos de plaquetas iniciales; por todo ello en 30 de los 43 pacientes (70%) se mantuvo una actitud de abstención terapéutica con controles periódicos tanto clínicos como analíticos.

Los trece pacientes restantes (30%) iniciaron tratamiento corticoideo, todos ellos con una dosis de 1mg/kg/día; 4 obtuvieron respuesta completa (RC) y 4 alcanzaron respuesta (R) mientras que los 5 pacientes restantes no respondieron (NR).

De los ocho pacientes que alcanzaron algún tipo de respuesta (61%), sólo uno de ellos la perdió con el tiempo (todos los pacientes que alcanzaron RC, la mantuvieron). La mediana de seguimiento fue de 29 meses (4-106 meses).

Un total de seis pacientes recibieron tratamiento de segunda línea, 4 recibieron inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) con una dosis de 1g/kg durante 2 días, mientras que otros dos fueron sometidos a esplenectomía. De los cuatro pacientes que recibieron IGIV, uno alcanzó RC, otro alcanzó respuesta y los otros dos no; de los dos pacientes sometidos a cirugía, uno alcanzó RC y el otro obtuvo respuesta. De todos los que alcanzaron algún tipo de respuesta con esta segunda línea de tratamiento, sólo uno sometido a esplenectomía sufrió una recaída.

Finalmente, uno de los dos pacientes sin respuesta a IGIV recibió un tratamiento de tercera línea con un nuevo agente trombopoyético (romiplostim), alcanzando RC mantenida (Esquema 1).

#### 4. Complicaciones.

Sólo ocho de los 43 pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas posteriores al diagnóstico. En tres de ellos la clínica fue de carácter leve (epistaxis de repetición en dos pacientes y en forma de hiposfagma en el otro). Los otros cinco pacientes presentaron un episodio de hemorragia digestiva alta (HDA), en dos como única manifestación, mientras que dos asociaron también hematuria y uno de ellos presentó una hemorragia subaracnoidea.

Todas las complicaciones se resolvieron sin dejar ninguna secuela en los pacientes.

**Tabla 6. Distribución de pacientes por grupos de edad**

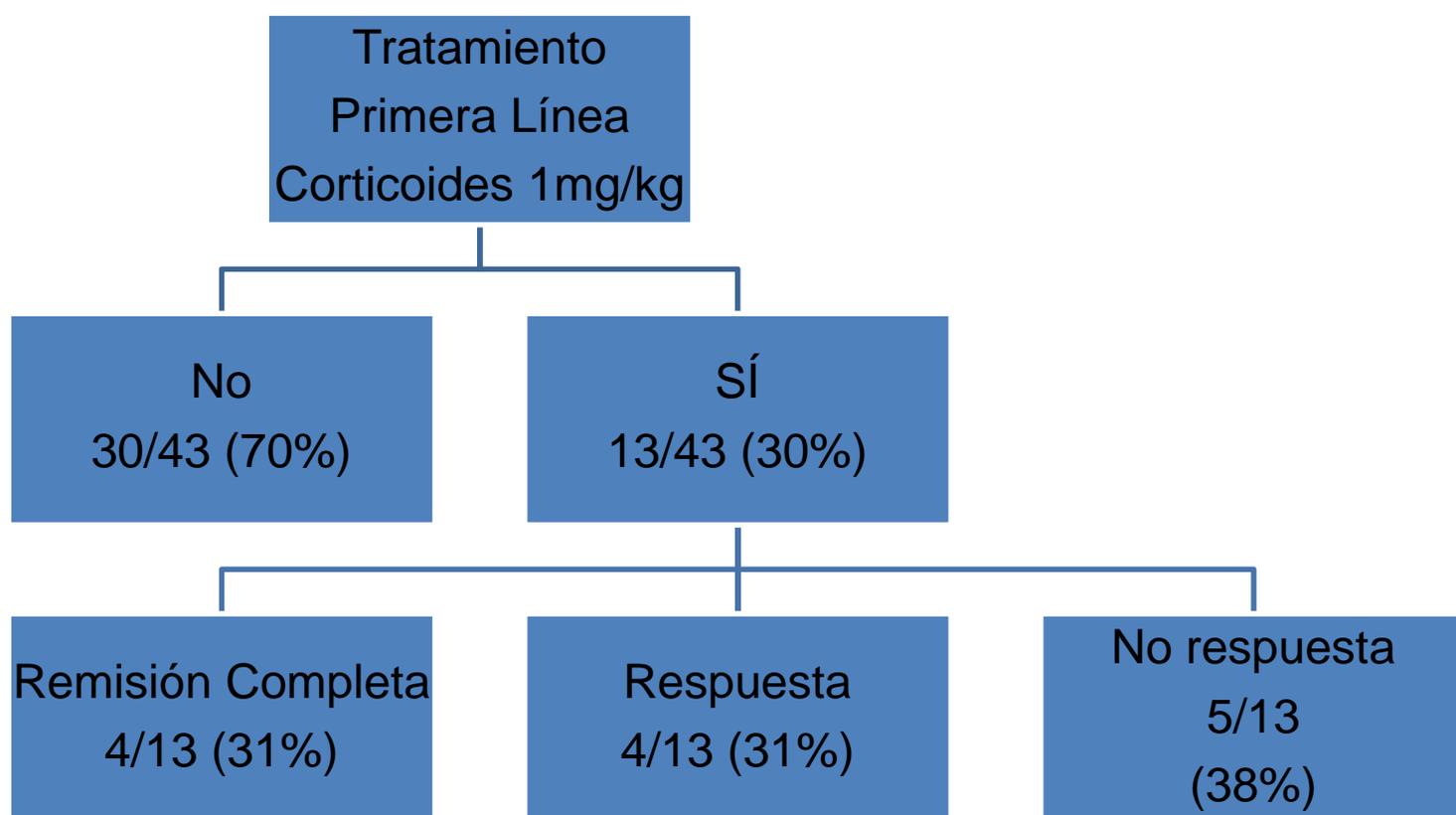
<b>Edad (años)</b>	<b>Pacientes (n = 43)</b>
60-69	18 (42%)
70-79	16 (37%)
≥80	9 (21%)

**Tabla 7. Clínica al diagnóstico**

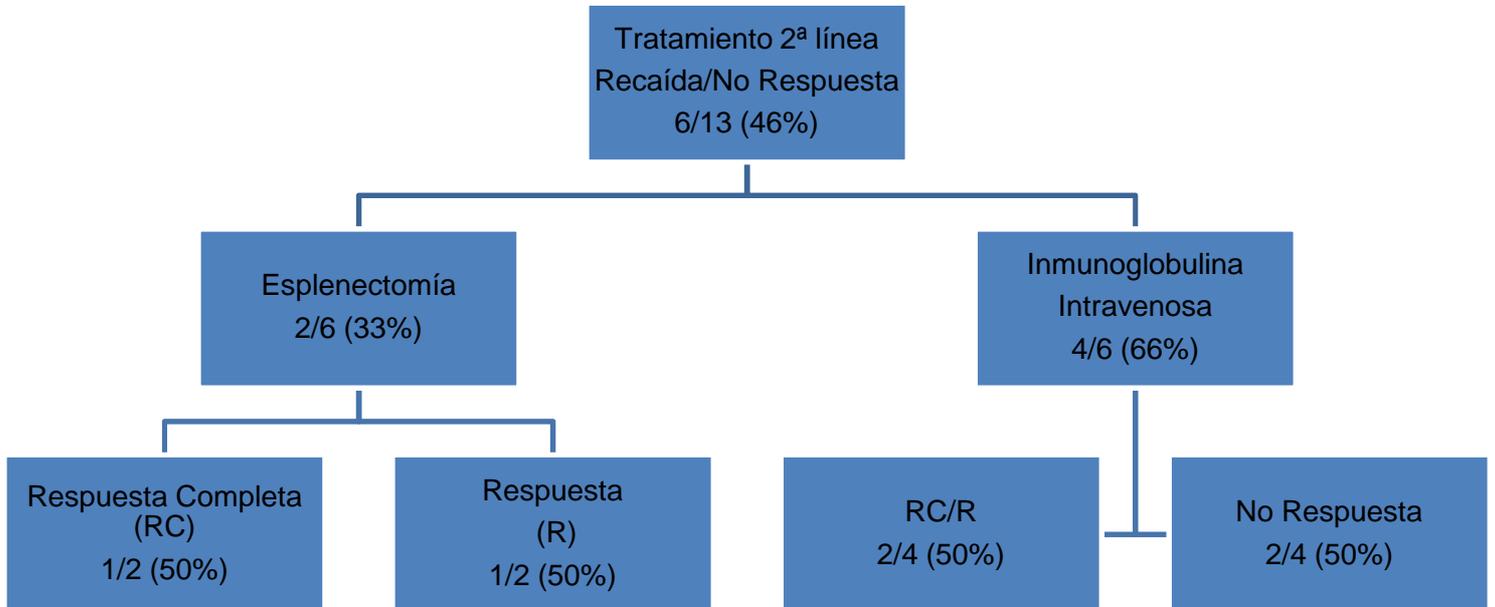
<b>Clínica (categoría)</b>	<b>N (%)</b>
Asintomáticos (0)	35 (81%)
Petequias-Equimosis (1-2)	5 (12%)
Manifestación hemorrágica moderada (3)	3 (7%)
Manifestación hemorrágica grave (4)	0

## Esquema 1. Algoritmo terapéutico

### Tratamiento de Primera Línea



## Tratamiento de Segunda Línea



## DISCUSIÓN

La incidencia de la PTI en la población tiende a aumentar con la edad según diversos estudios [8-10], lo que conlleva que a medida que aumenta la expectativa de vida en Europa, aumente el número de ancianos con PTI y las comorbilidades correspondientes. Sin embargo, a pesar de ello, no existen directrices específicas para este grupo de pacientes y los estudios dirigidos a los mismos son escasos [11-13]. El predominio del sexo femenino en los pacientes con PTI va disminuyendo con la edad, incluso con una discreta tendencia al aumento del número de casos en varones [8], de hecho en nuestra serie, la relación varón:mujer es de 1,4:1.

Respecto al tratamiento, parece que los pacientes de edad avanzada presentan mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y mayor mortalidad asociada [12-13]. Por otro lado, la edad también parece tener un papel en la respuesta al tratamiento así como la toxicidad relacionada con el mismo [14-15].

Aunque la edad no influye en la respuesta a los corticoides, sí que genera efectos secundarios mayores en los ancianos pero estudios recientes como el de Bizzoni et al [13], en el que se analiza la serie con mayor número de pacientes con PTI de edad avanzada, concluyen que el empleo de prednisona a dosis bajas parece ser un tratamiento efectivo y seguro, debiendo considerarse de primera línea en este grupo.

En nuestra serie, de los 13 pacientes que iniciaron tratamiento corticoideo en primera línea, ocho de ellos presentaron algún tipo de respuesta (61%), y sólo uno de ellos recayó. Por otro lado ninguno presentó complicaciones relacionadas con el tratamiento administrado. Aunque se trate de un número pequeño de pacientes, nuestros hallazgos parecen ir en consonancia con lo publicado en la serie italiana [13].

El tratamiento de elección en los pacientes cuando ha fallado la corticoterapia sigue siendo la esplenectomía, pero las complicaciones post-operatorias son frecuentes (alrededor de un 60%), con una mortalidad en torno al 10%, por lo que la indicación de dicho procedimiento en ancianos siempre supone una decisión arriesgada.

En nuestro caso, de los 13 pacientes que iniciaron tratamiento, sólo en seis de ellos fue necesario un tratamiento de segunda línea; en cuatro de ellos se optó por la administración de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento de rescate, mientras que en dos casos se llevó a cabo una esplenectomía; ninguno de ellos presentó complicaciones asociadas, pero estos datos están limitados por el escaso número de pacientes en esta modalidad terapéutica.

Actualmente, la disponibilidad de los nuevos agentes trombopoyéticos abre una nueva posibilidad en el manejo de los pacientes con PTI, entre ellos los pacientes con edad avanzada, sin efectos adversos destacables, a diferencia de la corticoterapia o la esplenectomía y que puede contribuir a una mejora en la calidad de vida de los mismos. Aunque se han desarrollado varios agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO), dos de ellos ya han demostrado su eficacia en ensayos de fase III y están aprobados para uso clínico: romiplostim y eltrombopag [18-21].

El romiplostim, de administración por vía subcutánea, induce un aumento dosis-dependiente de los recuentos plaquetarios, alcanzando un pico en torno a los días 12 a 16 tras el inicio del mismo. La respuesta por tanto, es bastante rápida y además los pacientes presentan una tolerancia excelente al tratamiento; consiguiéndose determinar la dosis de mantenimiento para cada paciente en un período de 4-6 semanas. Por contra, eltrombopag presenta administración por vía oral, en una única toma diaria, y debe tomarse o dos horas antes o después de las comidas por no interferir significativamente con su absorción, aunque puede ser de elección en los pacientes con dificultad para acudir al centro hospitalario para la administración del otro fármaco.

En nuestra serie, sólo uno de los pacientes fue subsidiario de administración de agonistas de la TPO, en su caso con romiplostim, alcanzando en menos de dos semanas una remisión completa y sin complicaciones asociadas al tratamiento.

En general, se cree que los pacientes mayores presentan un mayor número de complicaciones que los pacientes de menor edad, en nuestro caso, sólo 8 de los 43 pacientes presentaron algún tipo de complicación hemorrágica, pero sin peligro para la vida de los pacientes derivado de las mismas. Ninguno de los 43 pacientes presentó complicaciones directamente relacionadas con el tratamiento.

## CONCLUSIÓN

La PTI es una enfermedad que tiende a aumentar su incidencia y a igualar la frecuencia de presentación entre hombres y mujeres a medida que aumenta la edad de los pacientes. Aunque con mayor riesgo de complicaciones, la corticoterapia sería el tratamiento de elección en estos pacientes, dejando el empleo de danazol o la esplenectomía para casos seleccionados. Por otro lado, los nuevos agentes trombopoyéticos, van a tener un papel en el futuro del tratamiento de estos pacientes, permitiendo un mejor manejo y disminuyendo las complicaciones derivadas de los tratamientos o de las situaciones de refractariedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
- [2] Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-442.
- [3] Ferri FF. Ferri consultor clinic 2006-2007: Claves diagnósticas y tratamiento. Elsevier España;2006.
- [4] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377-2383.
- [5] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607-4616.
- [6] Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro binding to Mpl. *Cytokine* 2004;25:52-60.
- [7] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;115:168-186.
- [8] Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increase with age. *Blood* 1999;94:909-913.
- [9] Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Databases. *Br J Haematol* 2009;145:235-244.
- [10] Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83-89.

- [11] Taillan B, Hastier P, Ferrari E, Fuzibet JG, Gratecos N, Vinti H, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly subjects. *Presse Med* 1991;20:1651-1654.
- [12] Linares M, Cerveró A, Colombina P, Pastor E, López A, Pérez A, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly. *Acta Haematol* 1995;93:80-82.
- [13] Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006; 76:210-216.
- [14] Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-33.
- [15] Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloisel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med* 2008;19:447-451.
- [16] Andrès E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumarianou A, Maloisel F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging* 2003;20:841-846.
- [17] Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-974.
- [18] Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG531, a novel thrombopoetin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:628-638.
- [19] Kuter D, Bussel JB, Lyons B, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.

[20] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-2247.

[21] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, 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.