

血小板増加症と血栓症

橋本由徳*

Thrombocytosis and thrombosis

Yoshinori HASHIMOTO

要約：血小板増加とは一般的に血小板数が40~45万/ μ L以上を指すことが多い。生理的および病的に血小板数の増加を生じ、後者はさらに腫瘍性（一次性）と反応性（二次性）血小板増加症に分類される。一次性の主体は骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms: MPN）であり、特に真性赤血球増加症や本態性血小板血症（essential thrombocythemia: ET）による血小板増加と血栓症の関連が以前から取り沙汰されている。高齢および血栓症の既往は、MPN患者において確立された血栓性イベントのリスク因子であるが、血小板増加と血栓性イベントとの関連性は近年疑問視されており、むしろ出血のリスクと相関することが報告されている。またET患者における細胞減少療法による血液学的奏効と血栓性イベントの低減には一様な相関が証明されていないのが現状である。血栓症の要因は多岐にわたり、絶えず変動する血小板数の血栓症リスクに及ぼす独立した影響を評価することには限界があることを理解しておく必要がある。

Key words: thrombocytosis, thrombosis, myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia, platelet count

1. はじめに

血小板増加症の定義は文献によって異なるものの、一般的に血小板数が40~45万/ μ L以上を指すことが多い¹⁾。運動や妊娠などに伴い生理的に生じる場合と病的に生じる場合がある。後者はさらに、腫瘍性に血小板が増加する一次性血小板増加症と基礎疾患に伴い反応性に増加する二次性（反応性）血小板増加症に分類される。一次性血小板増加症には、後述する骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms: MPN）、環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍、5q-症候群などがあるが²⁾、100万/ μ Lを超える症例の多くは、本態性血小板血症（essential thrombocythemia: ET）や真性赤血球増加症（polycythemia vera: PV）、原発性骨髄線維症（primary myelofibrosis: PMF）などのMPNである。二次性血

小板増加症は、日常診療でもよく経験する病態であり、リバウンド現象、感染症、外傷・外科的処置後、悪性腫瘍、鉄欠乏性貧血などの頻度が高い²⁾。100万/ μ Lを超えることは少なく、誘因を取り除くことによって血小板数が正常化する。無症状の一般集団のうち、約1%に血小板数>40万/ μ Lを認めたと、8カ月以内の再検査にて92%が正常化したとの報告がある³⁾。別の後方視的研究では、二次性血小板増加症患者で静脈性の血栓性合併症の発症率が1.6%であったことが示されたが、外科的処置後、悪性腫瘍などの付加的なリスク因子を有していた。付加的なリスク因子を有していない場合、二次性血小板増加症と血栓症の間に明らかな関連性を認めなかった⁴⁾。一方、最近報告されたデンマークにおける10万人を超える一般集団での前向き研究では、上位5パーセントイル(>39.8万/ μ L)の群は、25~75パーセントイル(23.1~31.6万/ μ L)の群と比較し、脳動脈血栓症のリスクが1.8倍になることが示された⁵⁾。MPN患者を除外しても同様の結果であり、血小板数の多い集団は注意深い経過観察を要すると考えられる。しかし、血球数は、年齢、性別、心血管リスク

*責任者連絡先：

順天堂大学医学部内科学血液学講座

〒113-0034 東京都文京区湯島1-5-29 順天堂大学医局棟3階

Tel: 03-5802-1069, Fax: 03-3813-0841

E-mail: y.hashimoto.ck@juntendo.ac.jp

因子、鉄代謝、人種、その他多くの要因の影響を受けるため⁶⁻⁸⁾、血球数の血栓症リスクに及ぼす独立した影響を評価することには限界がある。

2. MPN における血栓症の機序

血小板増加症と血栓症リスクとの関連を論じる前に、血栓症の機序について触れてみたい。MPN における血栓症の機序は十分に解明されていないが、その発症には多くの要因が関与している。年齢、血栓症の既往、一般的な心血管リスク因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙など）などの患者関連の特徴のほか、白血球増加、血小板増加、脾腫などの疾患関連のパラメータを含んでいる。血栓形成を促進する変化は、MPN 患者の血液細胞と血管内皮細胞の双方で示されている。MPN 患者における血小板は、活性化された好中球から放出されるサイトカイン等によって活性化状態にあるとされている⁹⁻¹¹⁾。活性化された血小板はトロンビンの生成を促進し、その結果、血小板自体の活性がさらに増幅される。この現象は、*JAK2* 遺伝子変異を有する患者でより顕著に認められる¹²⁾。また MPN 患者では、活性が高くより強い凝集作用を有する幼若血小板が増加する^{13,14)}。赤血球に関しては、過粘稠を誘発し、血小板を血管壁に移動させることにより血小板の活性化や凝集を促進することで血栓形成に関与し¹⁵⁾、また活性化された好中球は、タンパク質分解酵素や活性酸素を放出することにより血栓形成を促進することが報告されている¹⁶⁾。さらにこれらの細胞は CD11b を過剰発現し、血小板や内皮細胞を活性化させ、最終的に内皮細胞が基底膜から遊離し血栓形成の制御を変化させる¹⁷⁾。MPN 患者では、血小板と白血球の接着により血小板-白血球凝集体が形成され血栓形成に深く関与しているとされている¹⁸⁾。以上のような血小板凝集、血管内皮細胞の機能障害などにより血栓が生じると考えられている。

3. MPN 患者における血小板増加症と血栓症 (ET を中心に)

ET は、骨髄内で成熟した核を有する巨核球のクロ

ン性増殖と末梢血での持続的な血小板増加を特徴とする MPN である²⁾。生命予後は比較的良好であり、治療の主眼は合併する血栓出血性イベントを予防することである¹⁹⁾。血小板数の増加を特徴とするものの、血栓症リスクと相関する危険因子は、高齢、血栓症の既往、心血管リスク因子、*JAK2* 遺伝子変異²⁰⁻²³⁾ であり、血小板数は含まれていない。さらに、多くの臨床医が高リスクの ET 患者において細胞減少療法により血小板数を減らすことを目指しているが、本邦のガイドラインをはじめ、目標とする血小板数は不明のままである^{19,20,24-26)}。直感的に血小板数が多いと血栓症リスクが高くなると考えられてきたが、近年の報告ではその関連性に疑問が呈されている²⁷⁾。本稿では、現段階で判明しているエビデンスを中心に紹介する (表 1)。

血小板増加症と血栓症の関連を支持する前向き試験の結果が 1995 年に報告されている²⁸⁾。本試験は高リスクの ET 患者における無治療と細胞減少療法の比較を行った唯一の前向き試験である。ET 患者 114 例が無治療群と細胞減少療法群 (ヒドロキシウレア群) にランダム化され、細胞減少療法群は血小板数を 60 万/ μ L 未満に維持された。患者の 85% は 60 歳以上で、46% は血栓症の既往を有していた。本試験では血小板数 150 万/ μ L 以上の患者は除外されている。細胞減少療法群は無治療群と比較し有意に血栓症の発症が少なかったと報告されている。これは高リスクの ET 患者における細胞減少療法の意義を示したものであるが、同時に血小板数を減少させることによって血栓症リスクが低下したことを示唆している。また 68 例の ET 患者を対象とした後方視的研究では²⁹⁾、経過観察中に 28% の患者が血栓性イベントを発症した。血栓症の発症率は、無治療経過観察群、血小板コントロール不良群で高く、抗血小板薬単独群または細胞減少療法併用群で低かったと報告されている。さらに 35 例の ET 患者をアナグレリドで治療した報告では³⁰⁾ (奏効した 33 例のうち、27 例は中央値 10.8 年と長期間にわたり治療を継続)、7 例の患者が延 10 回の血栓性イベントを発症した。すべての血栓性イベントは血小板数 > 40 万/ μ L で生じており、10 イベント中 8 イベントは血小板数 > 60 万/ μ L であった。この報告の結論として血小板数を

表1 MPN 患者における血小板増加と血栓症の関連を評価した報告

報告者/報告年/文献	研究デザイン	疾患/患者数	治療内容	結果
Cortelazzo et al. 1995 ²⁸⁾	前方視的研究 ランダム化	ET 114 例	無治療群 58 例 HU 群 56 例	細胞減少療法群で有意に血栓症発症率が低下。血小板数減少による血栓症リスクの低下が示唆された。
van Genderen et al. 1997 ²⁹⁾	後方視的研究	ET 68 例	BU32 例, HU20 例 アスピリン 57 例	抗血小板薬単独群または細胞減少療法併用群で血栓症発症率が低率。
Storen et al. 2001 ³⁰⁾	後方視的研究	ET 35 例	全例 ANA	すべての血栓性イベントは血小板数 > 40 万/ μ L で生じ, 10 イベント中 8 イベントは血小板数 > 60 万/ μ L。
De Stefano et al. 2008 ³¹⁾	後方視的研究	ET 259 例 PV 235 例	細胞減少療法 195 例 抗血小板療法 194 例	細胞減少療法にて血栓症の再発リスクが半減。
Buxhofer-Ausch et al. 2016 ³²⁾	後方視的研究	ET 620 例	ANA 主体の細胞減少療法 および抗血小板療法	血小板増加, 白血球増加は各々血栓症のリスク因子。両方認める場合, 血栓症発症率が高率。
Buxhofer-Ausch et al. 2021 ³³⁾	後方視的研究	ET 309 例	ANA 主体の細胞減少療法 および抗血小板療法	白血球数が良好にコントロールされた群において血小板増加は血栓症リスクと関連あり。
Ruggeri et al. 1998 ³⁴⁾	前方視的研究 観察研究	低リスク ET 65 例	細胞減少療法なし アスピリン 25 例	血栓症発症率は対照集団と同等。
Tefferi et al. 2006 ³⁵⁾	後方視的研究	低リスク ET 99 例	Upfront 群 75 例 (細胞減少療法), 無治療群 24 例	細胞減少療法の有無によって血栓症発症率に有意差なし。
Carobbio et al. 2008 ³⁶⁾	後方視的研究	ET 1063 例	HU の使用が 90%	血小板数 > 100 万/ μ L は低い血栓症発症率と関連あり。白血球増加, 血小板数 < 100 万/ μ L で血栓症高率。
Carobbio et al. 2011 ³⁷⁾	後方視的研究	ET 891 例	細胞減少療法 507 例 アスピリン 602 例	血小板数 > 100 万/ μ L は動脈血栓症のリスク低下と関連あり。
Campbell et al. 2012 ³⁹⁾	前方視的研究	ET 776 例	アスピリンおよび HU または ANA	診断時または経過観察時の血小板数と起こり得る血栓性合併症との間に関連なし。
Haider et al. 2016 ⁴⁰⁾	後方視的研究	ET 585 例	記載なし	血小板増加症は血栓症再発の独立したリスク因子とはならず。

ANA: anagrelide, BU: busulfan, ET: essential thrombocythemia, HU: Hydroxyurea, MPN: myeloproliferative neoplasms, PV: polycythemia vera

厳格にコントロールする必要性が示唆された。血栓症の再発に関して、ET/PV 患者 494 例における血栓症の再発を検討した後方視的研究では、細胞減少療法を行うことにより血栓症の再発リスクが半減することが報告された³¹⁾。また血小板と白血球の相互作用に関して、アナグレリドで治療された ET 患者 620 例を対象としたオーストリアのコホート研究がある³²⁾。この報告では血小板増加と白血球増加は各々血栓症のリスク因子であり、両方を認める場合、さらにそのリスクが増加することが示された。近年、同じグループから、白血球数が良好にコントロール

された患者群では、血小板増加は依然として血栓症リスクであることが示されている³³⁾。

一方、血小板増加症は血栓症のリスク因子ではないことを示唆する報告を以下に示す。低リスクの ET 患者 65 例を対象とした前向き観察研究では (血栓症または出血の既往がなく血小板数 150 万/ μ L 未満)、血栓症の発症率は年齢および性別を一致させた対照集団の発症率と同等であることが示唆された³⁴⁾。また同様に低リスクの ET 患者で、血小板数が 100 万/ μ L 以上の 99 例の連続症例の追跡結果を Tefferi らが報告している³⁵⁾。75 例は upfront に細胞減少療法を受

け、残りの24例はイベント発症まで無治療経過観察された。観察期間と年齢を一致させると、治療の有無によって血栓症または出血の割合に有意差を認めなかった。2008年には、1,063例のET患者を対象とし血栓症と血小板増加の関連性を検討した大規模コホートの結果が報告されている³⁶⁾。この報告では、診断時に100万/ μ Lを超える血小板数は、低い血栓症発症率と関連していることが示された。加えて、*JAK2* 遺伝子変異を有し、白血球数 $> 11,000/\mu$ Lかつ血小板数100万/ μ L未満の群で血栓症のリスクが最も高かった。別のWHO分類で診断された891例のET患者を対象とした後方視的国際共同研究では、年齢60歳以上、血栓症の既往、心血管リスク因子、白血球増加および*JAK2* 遺伝子変異の存在が動脈血栓症の独立した予測因子として報告された³⁷⁾。注目すべきことに、血小板数 > 100 万/ μ Lは動脈血栓症のリスク低下と関連していた(HR = 0.4, P = 0.007)。これは、恐らく後天性 von Willebrand 症候群を呈する著明な血小板増加症の結果、血栓症を予防できる可能性があることを示唆している³⁸⁾。さらに、776例のET患者を対象とした前向きの大規模コホート研究では、血管合併症と縦断的な血球数との関連性が調査された³⁹⁾。その結果、交絡変数の補正後、診断時または経過観察時の血小板数と起こり得る血栓性合併症との間に関連性は認めなかった。興味深いことに、血小板増加は血栓症ではなく、大出血のリスクと相関していることが示された。以上より、細胞減少療法は主要な出血性合併症を最小限に抑えることを目的として血小板数の正常化に使用されるべきであると著者らは提案している。最後に、ET患者の血栓症リスク分類である International Prognostic Score for Thrombosis in ET (IPSET-thrombosis) の構築に用いられた1,019例を後方視的に再解析した revised IPSET-thrombosis のデータを示す²²⁾。IPSET-thrombosis では3群層別であった分類を、年齢、血栓症の既往、*JAK2* 遺伝子変異を含めた4群層別に変更した。このリスク分類は後に Mayo Clinic において WHO 分類で診断されたET患者585例を対象とした後方視的研究によって検証され、血小板増加症は血栓症再発の独立したリスク因子とはならなかったと報告している (HR = 1, P = 0.233)⁴⁰⁾。

PVにおいても血小板増加症と血栓症リスクの間に有意な相関関係がないことが報告されている。PVの最大規模の前向きコホートであるPVSG-01試験では、血栓症の発症前に測定された血小板数を含む血液学的パラメータは血栓症リスクと関連しないことが示された⁴¹⁾。同様にPVにおける低用量アスピリンに関する欧州の共同研究であるECLAP試験においても、血小板数と血栓性イベントまたは総死亡率との関連性は見出されなかった⁴²⁾。骨髄線維症においては、前線維化期/初期あるいは線維化期のPMF患者340例を含む大規模な観察研究では、診断時の血小板数 > 70 万/ μ Lと比較し、70万/ μ L以下であることが血栓症の高い発症率と関連していた⁴³⁾。最近、Guglielmelliらは、65歳以上、白血球増加、*JAK2* 遺伝子変異、心血管リスクの存在、high-molecular-risk mutationsが前線維化期/初期のPMF患者における動脈血栓症の独立したリスク因子であることを報告している⁴⁴⁾。さらに同報告では、本来ET患者に対して開発された血栓症のリスク分類であるIPSET-thrombosisは前線維化期/初期のPMF患者の血栓症リスクの層別にも有用であることを示している。

4. 血液学的効果と血栓出血性イベント

血小板増加の抑制が血栓性イベントの低下をもたらすという唯一の前向き試験の結果にも関わらず、ET患者の血液学的反応と臨床転帰との関連性を検討した後方視的研究の大部分は、そのメリットを示すことができていない。Palandriらは、ET患者386例中338例(88%)が細胞減少療法を受け86%が奏効したことを報告している⁴⁵⁾。しかし血小板増加を制御することは血栓症の発症率を低下することにはつながらなかった。同様に、ヒドロキシウレアで少なくとも12カ月間治療されたET患者416例を対象とし血栓症予測因子の単変量、多変量解析を実施した後方視的研究がある⁴⁶⁾。著者らは、年齢と血栓症の既往、白血球増加は独立した血栓症のリスク因子であったが、血小板増加や European LeukemiaNet (ELN) によって定義された反応の達成はリスク因子とはならなかったと報告している。また、中央値2.9年間アナグレリドで治療されたET患者154例を対

象とした後方視的研究があるが⁴⁷⁾、ELNで定義された全奏効率および完全寛解率はそれぞれ86.5%、56%（持続的な完全寛解を達成したのはわずか25%）で、血栓症および出血の発症率は奏効率と無関係であり生存を予測するものではなかったと報告している。

5. 最後に

高齢、血栓症の既往によって定義される高リスクのET患者における抗血小板療法および細胞減少療法の役割は確立されている。しかし、血小板数の制御を目的とした細胞減少療法に関するエビデンスについては依然として議論の余地がある。血小板増加症と血栓症のネガティブな報告が散見されつつあるが、研究間で一貫した血小板数の閾値がないことを考慮すると、その関連性を即座に否定することも注意を要する。先にも述べたように血栓症の要因は多岐にわたる。血小板数は絶えずあるいは治療によってダイナミックに変動するため、ワンポイントでの値と血栓症リスクに及ぼす独立した影響を評価することには限界があることを理解しておく必要がある。本稿で取り上げた文献の多くは海外のエビデンスであり、現在日本血液学会主導で施行されている後方視的研究であるJSH-MPN-R18、前方視的研究であるJSH-MPN-15による日本人での検討、エビデンスの構築に期待したい。

著者の利益相反 (COI) の開示：

研究費（受託研究、共同研究、寄付金等）(Meiji Seika ファルマ株式会社)、企業などが提供する寄附講座（ファーマエッセンシアジャパン株式会社）、共同研究講座（Meiji Seika ファルマ株式会社）

文献

- Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, et al.: Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: Analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. *J Clin Med Res* **4**: 415–423, 2012.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**: 2391–2405, 2016.
- Ruggeri M, Tassetto A, Frezzato M, et al.: The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med* **139**: 470–475, 2003.
- Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al.: A etiology and clinical significance of thrombocytosis: Analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* **245**: 295–300, 1999.
- Warny M, Helby J, Birgens HS, et al.: Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study. *J Thromb Haemost* **17**: 1898–1911, 2019.
- Segal JB, Moliterno AR: Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol* **16**: 123–130, 2006.
- Jayasuriya NA, Kjaergaard AD, Pedersen KM, et al.: Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: Meta-analysis and Mendelian randomization of 2.3 million people. *Br J Haematol* **189**: 323–334, 2020.
- Xavier-Ferrucio J, Scanlon V, Li X, et al.: Low iron promotes megakaryocytic commitment of megakaryocytic-erythroid progenitors in humans and mice. *Blood* **134**: 1547–1557, 2019.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al.: Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* **33**: 523–530, 2005.
- Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, et al.: Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* **91**: 169–175, 2006.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al.: V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: Relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol* **35**: 702–711, 2007.
- Panova-Noeva M, Marchetti M, Spronk HM, et al.: Platelet-induced thrombin generation by the calibrated automated thrombogram assay is increased in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Am J Hematol* **86**: 337–342, 2011.
- Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, et al.: Reticulated platelets. *Platelets* **8**: 379–383, 1997.
- Panova-Noeva M, Marchetti M, Buoro S, et al.: JAK2V617F mutation and hydroxyurea treatment as determinants of immature platelet parameters in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients. *Blood* **118**: 2599–2601, 2011.
- Turitto VT, Weiss HJ: Red blood cells: Their dual role in thrombus formation. *Science* **207**: 541–543, 1980.
- Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al.: Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* **96**: 4261–4266, 2000.
- Falanga A, Marchetti M, Barbui T, et al.: Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: The role of neutrophils. *Semin Hematol* **42**: 239–247, 2005.
- Marchetti M, Falanga A: Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb* **36**: 148–159, 2008.
- Shimoda K, Takahashi N, Kirito K, et al.: JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: I. Leukemia-4. Chronic myeloid leukemia (CML)/

- myeloproliferative neoplasms (MPN). *Int J Hematol* **112**: 268–291, 2020.
- 20) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* **29**: 761–770, 2011.
 - 21) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al.: Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* **120**: 5128–5133, 2012.
 - 22) Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al.: Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* **5**: e369, 2015.
 - 23) Hashimoto Y, Nakamae H, Tanaka T, et al.: Validation of previous prognostic models for thrombosis and exploration of modified models in patients with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* **101**: 508–513, 2018.
 - 24) Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al.: Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* **149**: 352–375, 2010.
 - 25) Kreher S, Ochseneither S, Trappe RU, et al.: Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* **93**: 1953–1963, 2014.
 - 26) Ito T, Hashimoto Y, Tanaka Y, et al.: Efficacy and safety of anagrelide as a first-line drug in cytoreductive treatment-naïve essential thrombocythemia patients in a real-world setting. *Eur J Haematol* **116**: 116–123, 2019.
 - 27) Galvez C, Stein BL: Thrombocytosis and thrombosis: Is there really a correlation? *Curr Hematol Malig Rep* **15**: 261–267, 2020.
 - 28) Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* **332**: 1132–1136, 1995.
 - 29) van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, et al.: Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: Efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* **97**: 179–184, 1997.
 - 30) Storen EC, Tefferi A: Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* **97**: 863–866, 2001.
 - 31) De Stefano V, Za T, Rossi E, et al.: Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: Incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* **93**: 372–380, 2008.
 - 32) Buxhofer-Ausch V, Steurer M, Sormann S, et al.: Influence of platelet and white blood cell counts on major thrombosis—analysis from a patient registry in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* **97**: 511–516, 2016.
 - 33) Buxhofer-Ausch V, Wolf D, Sormann S, et al.: Impact of platelets on major thrombosis in patients with a normal white blood cell count in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* **106**: 58–63, 2021.
 - 34) Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, et al.: No treatment for low-risk thrombocythaemia: Results from a prospective study. *Br J Haematol* **103**: 772–777, 1998.
 - 35) Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP: Management of extreme thrombocytosis in otherwise low-risk essential thrombocythemia; does number matter? *Blood* **108**: 2493–2494, 2006.
 - 36) Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al.: Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood* **112**: 3135–3137, 2008.
 - 37) Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al.: Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of 891 patients. *Blood* **117**: 5857–5859, 2011.
 - 38) Latagliata R, Montanaro M, Cedrone M, et al.: High platelet count at diagnosis is a protective factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res* **156**: 168–171, 2017.
 - 39) Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al.: Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: Analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* **120**: 1409–1411, 2012.
 - 40) Haider M, Gangat N, Lasho T, et al.: Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol* **91**: 390–394, 2016.
 - 41) Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al.: Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* **23**: 132–143, 1986.
 - 42) Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al.: The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol* **136**: 249–259, 2007.
 - 43) Gugliotta L, Iurlo A, Gugliotta G, et al.: Unbiased pro-thrombotic features at diagnosis in 977 thrombocytic patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* **46**: 18–25, 2016.
 - 44) Guglielmelli P, Carobbio A, Rumi E, et al.: Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with pre-fibrotic myelofibrosis. *Blood Cancer J* **10**: 21, 2020.
 - 45) Palandri F, Catani L, Testoni N, et al.: Long-term follow-up of 386 consecutive patients with essential thrombocythemia: Safety of cytoreductive therapy. *Am J Hematol* **84**: 215–220, 2009.
 - 46) Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al.: Hydroxyurea in essential thrombocythemia: Rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. *Blood* **116**: 1051–1055, 2010.
 - 47) Hernández-Boluda JC, Pereira A, Cervantes F, et al.: Clinical evaluation of the European LeukemiaNet response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Ann Hematol* **92**: 771–775, 2013.