

# Essentiell trombocytos – en kriteriediagnos

## Viktigt skilja från reaktiv/sekundär trombocytos



**BJÖRN ANDREASSON**, docent, överläkare  
**PETER JOHANSSON**, med dr, överläkare; båda medicinkliniken, hematologisektionen, Sahlgrenska sjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg, och Uddevalla sjukhus  
**JAN SAMUELSSON**, docent, över-

läkare, sektionschef, verksamhetsområde internmedicin, hematologisektionen, Södersjukhuset, Stockholm  
 jan.samuelsson@sodersjukhuset.se

Utredning av trombocytos är något mer komplicerad än utredning av högt Hb, eftersom det i dagsläget inte finns något prov för uteslutande av essentiell trombocytos. Reactiv/sekundär trombocytos är mycket vanligare än essentiell trombocytos och bör därför penetreras i första hand. I fall av reaktiv trombocytos finns oftast en (mer eller mindre) uppenbar positiv anamnes på underliggande sjukdom. Laboratoriemässigt stöds diagnosen av förhöjd CRP/SR eller andra tecken på inflammatorisk gen. Reactiv trombocytos kan ha ett flertal orsaker (Fakta 1).

Om tecken till reaktiv trombocytos saknas och trombocytosen kvarstår, bör patienten remitteras till hematolog för vidare utredning enligt Figur 1. I dessa fall screenas för JAK2-mutation, och benmärgsbiopsi utförs. Ett plasma-/serumerythropoetinvärde analyseras. Sub normalt erythropoetinvärde talar starkt för myeloproliferativ sjukdom och är en prognostisk markör vid diagnostiserad essentiell trombocytos. Om JAK2-mutation saknas och benmärgsbiopsin inte kan utesluta kronisk myeloisk leukemi utförs cytogenetisk analys avseende bcr/abl. Eftersom det saknas en patognomon markör vid essentiell trombocytos, är det fortfarande en kriteriediagnos.

### Incidens, patogenes och utredning

Rapporterat incidens av essentiell trombocytos varierar mycket mellan olika studier. Från Göteborg har visats en årlig incidens på 2,3 fall/105 invånare under åren 1983–1999 [1]. Motsvarande incidens i Danmark har angivits till 0,59 fall/105 invånare [2]. Medelålder för debut av essentiell trombocytos är cirka 70 år, och sjukdomen är ungefär dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män. Överlevnadstiden från diagnos har i vissa studier rapporterats vara motsvarande den för friska individer [3, 4], medan andra studier funnit något förkortad överlevnad för patienter med essentiell trombocytos [2, 5].

Traditionellt anses essentiell trombocytos vara en klonal sjukdom [6]; det förefaller dock som om essentiell trombocy-

### FAKTA 1. Reactiv/sekundär trombocytos

#### Några vanliga orsaker till sekundär/reactiv trombocytos

- Akut blodförlust
- Återställande av trombocytopeni, t ex efter alkoholmissbruk
- Akut infektion eller inflammation
- Postoperativt förlopp
- Fysisk ansträngning
- Järnbrist
- Hemolytisk anemi
- Aspleni
- Cancer
- Kronisk inflammation eller infektionssjukdom

tos är mer heterogen än exempelvis polycytemia vera. Cirka hälften av patienterna uppvisar monoklonal hematopoies [7] och sub normalt erythropoetinvärde [8], och motsvarande andel har JAK2<sup>V617F</sup>-mutation [9].

Jämförelser mellan olika studier kommer också att bli svårare, eftersom diagnosen i äldre studier är ställd med kriterier enligt PVSG (Polycythemia Vera Study Group), medan senare studier kan ha övergått till WHO-klassifikationen [10] (Fakta 2). I WHO-klassifikationen har man överfört en andel patienter till myelofibrosgruppen baserat på histopatologiskt utseende, som enligt PVSG-kriterierna räknats till essentiell trombocytos.

### Klinik

Komplikationsmönstret vid essentiell trombocytos domineras av tromboembolism, med ökad frekvens på såväl arteriell som venös sida [11]. Cortelazzo har rapporterat risken för trombotiska till 6,6 procent/patientår för 100 patienter med essentiell trombocytos, jämfört med 1,2 procent/patientår för 200 patienter med benign M-komponent (monoklonal gammopathy of undetermined significance), vilken används som kontroll [12].

Risikfaktorer för utveckling av trombotiska komplikationer är ålder över 60 år, tidigare trombos och lång duration av trombocytos [12]. Andra riskfaktorer är klonal hematopoies [13], sub normalt erythropoetinvärde vid diagnos [14] och förekomst av JAK2<sup>V617F</sup>-mutation [15].

Mikrovaskulära symtom, t ex TIA eller erytromelalgi, dvs episoder av brännande smärta, lokal värmeökning och bilaterala rodnader (ofta på fötterna), är mindre vanliga och har rapporterats i ca 7 procent av fall med essentiell trombocytos [16] (Figur 2).

Blödningskomplikationer är mindre vanliga än tromboembolism, 0,33 procent/patientår [17]. Höga trombocytnivåer (>1 500 × 10<sup>9</sup>/l) predisponerar särskilt för blödning.

Det föreligger en ökad risk för övergång till polycytemia vera

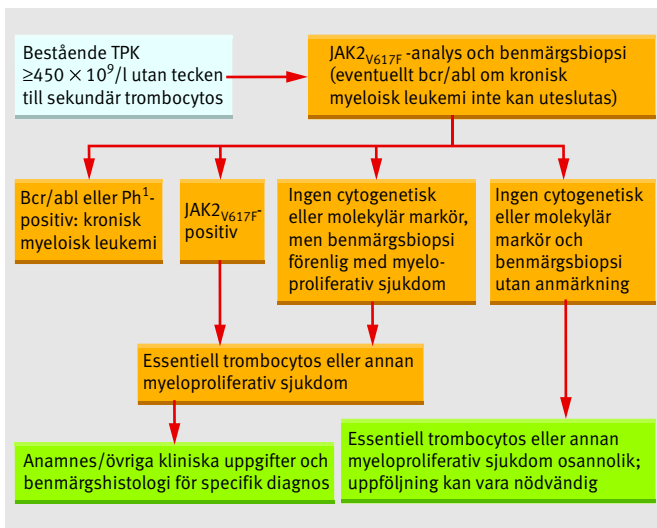
### SAMMANFATTAT

**Utredning** av trombocytos kan vara komplicerad, eftersom det i dagsläget inte finns ett prov för uteslutande av essentiell trombocytos.

**Reaktiv/sekundär** trombocytos är mycket vanligare än essentiell trombocytos och bör därför penetreras i första hand. **ASA bör ges** vid essentiell trombocytos till patienter som inte har kontraindikation för ASA eller med TPK >1 500 × 10<sup>9</sup>/l.

**Benmärghämmande** behandling ska ges till patienter >60 år och/eller med tidigare trombosjukdom vid alla grader av trombocytos samt till patienter med TPK >1 500 × 10<sup>9</sup>/l.

**Yngre patienter** med indikation för benmärghämmande behandling bör i första hand behandlas med interferon eller anagrelid.



Figur 1. Diagnostisk algoritm för essentiell trombocytemi.

och myelofibros hos de patienter med essentiell trombocytos som har JAK2<sub>V617F</sub>-mutation [15]. Transformationsrisken för övergång i myelofibros är 8 procent under de första 10 åren efter diagnosen enligt en spansk studie [18]. Det får dock beaktas att frekvensen torde vara betydligt lägre om WHO-klassifikationen används vid diagnosställande.

Vad beträffar övergång i akut myeloisk leukemi finns helt få populationsbaserade data. I en, ännu inte publicerad, studie från Göteborg utvecklade 7 av 153 patienter med essentiell trombocytos akut myeloisk leukemi under en medianuppföljning på 15 år. Detta motsvarar 0,3 procent fall/patientår. Flerparten av dessa patienter hade haft behov av myelosuppressiv behandling; en patient var dock helt obehandlad. Huruvida behandlingen i sig ökar risken för övergång till akut myeloisk leukemi eller om de patienter som har behov av cytostatisk behandling löper större transformationsrisk är inte klarlagt.

## Behandling

**Acetylsalicylsyra (ASA).** ASA har en väldokumenterad god effekt på mikrovaskulära symtom [19]. Retrospektiva studier talar också för god trombosprofylaktisk effekt, åtminstone i kombination med myelosuppressiv behandling [19, 20]. Där emot finns ingen prospektiv randomiserad studie motsvarande ECLAP (European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera). Det finns å andra sidan inget som talar för att trombocytfunktionen skulle skilja sig mellan polycythemia vera och essentiell trombocytos.

## FAKTA 2. WHO-kriterier för essentiell trombocytos [10]

- Bestående trombocytantal  $\geq 450 \times 10^9/l$
  - Benmärgsbiopsi som visar huvudsakligen proliferation av megakaryocyter med ökad mängd förstörade, mogna megakaryocyter
  - Uteslutande av WHO-kriterier för polycythemia vera, primär myelofibros, kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom
  - Förekomst av JAK2<sub>V617F</sub> eller annan klonal markör eller vid avsaknad av JAK2<sub>V617F</sub> inga tecken på sekundär trombocytos
- För diagnosen essentiell trombocytos krävs att alla kriterier uppfylls.

Den nordiska studiegruppen rekommenderar därför att ASA ges till alla patienter som inte har kontraindikation för behandling (ASA-intolerans eller blödningsbenägenhet) eller trombocytnivåer  $>1\,500 \times 10^9/l$ , där blödningsrisken överväger (grad B-rekommendation, evidensgrad IIb; för definition av evidensgradering hänvisas till Fakta 2 i artikeln om polycythemia vera på sidan 105).

**Trombocyt-sänkande behandling.** Det finns få publicerade randomiserade studier av trombocyt-sänkande behandling vid essentiell trombocytos. I en italiensk studie randomiserades 114 patienter med högriskkriterier (ålder  $>60$  år eller tidigare trombos) till ingen benmärgshämmande behandling eller hydroxiurea, med behandlingsmål att sänka trombocyt-nivån till  $<600 \times 10^9/l$ . Den hydroxiureabehandlade gruppen hade signifikant färre trombotiska komplikationer än de patienter som inte fick behandling, 4 procent respektive 24 procent [17].

Trots att det förfaller klarlagt att myelosuppressiv behandling sänker trombosfrekvensen, har ingen klar korrelation mellan trombocyt-nivå och denna risk säkert visats. En sannolik förklaring till effekten av benmärgshämmande behandling är att den förutom påverkan på trombocyt-nivån även sänker leukocyt-nivån. Falanga och medarbetare har föreslagit att cirkulerande aggregat av leukocyter och trombocyter bidrar till trombosbenägenhet. Behandling som påverkar produktionen av båda dessa blodkroppar skulle därför minska tromboskomplikationerna [21].

Flera studier talar för att ålder och tidigare trombos är riskfaktorer [22, 23]. I andra studier har man sett att patienter med essentiell trombocytos utan högriskkriterier (ålder under 60 år, ingen tidigare trombos och trombocyt-nivå  $<1\,500 \times 10^9/l$ ) inte har signifikant högre frekvens av tromboskomplikationer än kontrollpersoner [24, 25]. Liksom hos andra patienter är sedvanliga kardiovaskulära riskfaktorer som hypertoni, hyper-



Figur 2. Mikrovaskulär sjukdom hos patient med myeloproliferativ sjukdom.

## FAKTA 3. Komplikationsrisker vid essentiell trombocytos

### Evidensgrad Ib

Ålder över 60 år  
Tidigare trombos eller blödning  
Trombocyt nivå  $>1\,500 \times 10^9/l$

### Evidensgrad IIb

Mikrovaskulära symtom  
Kardiovaskulära riskfaktorer: hypertension, hyperkolesterolemi och/eller rökning

### Evidensgrad III

JAK2<sub>V617F</sub>-mutation  
Klonal hematopoies  
Subnormal erytropoetinkoncentration vid diagnos  
Faktor V Leiden-mutation  
Leukocyter  $>15 \times 10^9/l$

kolesterolemi och rökning förknippade med högre komplikationsfrekvens [23]. Riskfaktorer för komplikationer sammanfattas i Fakta 3.

### Val av trombocyt-sänkande behandling

Med tanke på att medianåldern för insjuknande i essentiell trombocytos är omkring 70 år och att tromboemboliska komplikationer är relativt vanliga i anslutning till diagnos kommer majoriteten av patienterna att uppfylla högriskkriterier och därmed bli föremål för behandling. Den nordiska studiegruppen har i sina rekommendationer tagit ställning till behandling med utgångspunkt i effektivitet och långsiktiga risker med behandling; rekommendationerna sammanfattas i Fakta 4.

**Hydroxiurea.** Hydroxiurea är den vanligaste och bäst dokumenterade behandlingen vid essentiell trombocytos, även om få randomiserade studier finns tillgängliga. Trombocyt-nivån reagerar ofta snabbt på insatt behandling. I den ovan nämnda studien av Cortelazzo och medarbetare uppnådde alla patienter som randomiserats till hydroxiurea en trombocyt-nivå  $<600 \times 10^9/l$  på en mediantid av 30 dagar med dosen 15 mg/kg kroppsvikt [17].

Den största randomiserade behandlingsstudie som gjorts vid essentiell trombocytos är den brittiska PT-1-studien (United Kingdom Medical Research Council primary thrombocytopenia I study). I den ingick 809 patienter med högrisk-kriterier för vaskulära komplikationer [26]. Patienterna behandlades med lågdos ASA och randomiserades till behandling med hydroxiurea eller anagrelid.

Båda typerna av behandling visade sig vara effektiva avseende trombocyt-sänkande förmåga. Signifikant färre patienter i hydroxiureabehandlingsarmen avbröt studien på grund av biverkningar. Patienterna i hydroxiureaarmen hade färre arteriella trombotiska komplikationer ( $P=0,004$ ) och färre allvarliga blödningar ( $P=0,008$ ); däremot var venösa komplikationer vanligare i denna grupp ( $P=0,006$ ). De vanligaste biverkningarna i hydroxiureagrupperna var icke-trombotiska kardiovaskulära händelser, gastrointestinala besvär, påverkan på blodvärden och dermatologiska problem.

Några långsiktiga randomiserade studier med hydroxiurea föreligger inte. Trots det finns en oro för långsiktig behandling med hydroxiurea till yngre patienter vad beträffar framför allt leukemitransformation och utveckling av sekundära maligniteter. Flera retrospektiva kohortstudier har visat högre transformationsfrekvens hos hydroxiureabehandlade patienter än hos obehandlade patienter. Värdet av dylika studier är dock diskutabelt, eftersom patienter som krävt cytostatisk behandling rimligen haft mer proliferativ sjukdom än de patienter som inte behövt någon behandling och grupperna således inte är jämförbara.

Patienter som behandlas med hydroxiurea efter tidigare be-

handling med alkylerande medel har ökad frekvens av sekundära maligniteter [27], och patienter som behandlas med radioaktivt fosfor ( $^{32}P$ ) efter tidigare hydroxiureabehandling löper större transformationsrisk [28]. Sådana kombinationer bör därför i görligaste mån undvikas. Hydroxiurea bör inte användas vid graviditet eller planerad sådan.

Hydroxiurea rekommenderas som förstalinjesbehandling vid essentiell trombocytos till patienter  $>60$  år (grad A-rekommendation, evidensgrad Ib).

**Interferon- $\alpha$ .** Det finns ingen rapporterad risk för leukemiutveckling eller ökning av sekundära maligniteter vid behandling med interferon. Det finns inga randomiserade studier vid essentiell trombocytos. Ett flertal icke-randomiserade studier har sammanfattats i »Italian guidelines for treatment of ET«, och dessa visar en god effekt av interferon vid essentiell trombocytos med ca 85 procents responsfrekvens på trombocyt-nivå och ca 66 procents respons vid splenomegali. Biverkningar, framför allt influensaliknande symtom, var vanliga, och 16,5 procent av patienterna avbröt behandlingen på grund av dessa symtom [29].

Peglyerat interferon givet veckovis har motsvarande effekt som interferon givet tre gånger per vecka [30]. Om myelosuppressiv behandling är nödvändig under eller inför planerad graviditet bör interferon användas, eftersom teratogena risker förefaller relativt små [31].

Interferon rekommenderas som ett alternativ till förstalinjesbehandling vid ålder  $<60$  år och som andralinjesbehandling vid ålder 60–75 år (grad B-rekommendation, evidensgrad III).

**Anagrelid.** Anagrelid har väldokumenterat god effekt som trombocyt-sänkare vid essentiell trombocytos. I den ovannämnda brittiska PT-1-studien var det endast 19 av 405 patienter som togs ur studien på grund av avsaknad av effekt på trombocytos [26]. Biverkningsfrekvensen var relativt hög i denna studie: 148 av de 405 patienterna som behandlades med anagrelid avbröt studien på grund av biverkningar. De vanligaste orsakerna var kardiovaskulära biverkningar (vanligast palpitationer), gastrointestinala problem, hematologiska biverkningar och hudsymtom. En annan besvärande biverkning kan vara huvudvärk.

I PT-1-studien påvisades en signifikant skillnad mellan be-

## FAKTA 4. Behandling vid essentiell trombocytos

### Sammanfattande behandlingsrekommendationer

- ASA 75 mg dagligen till alla utom där kontraindikationer föreligger eller vid TPK  $>1\,500 \times 10^9/l$
- Benmärgshämmande behandling ska ges till: Patienter med tidigare trombosjukdom Patienter  $>60$  år Patienter med TPK  $>1\,500 \times 10^9/l$
- Målet med benmärgshämmande behandling bör vara TPK  $<400 \times 10^9/l$
- Benmärgshämmande behandling kan övervägas till: Patienter med mikrovaskulära symtom Patienter med andra kardio-

vaskulära riskfaktorer  
Patienter med LPK  $>15 \times 10^9/l$   
Patienter med JAK2<sub>V617F</sub>-mutation

- Val av benmärgshämmande behandling:  
 $<60$  år: i 1:a hand interferon- $\alpha$  eller anagrelid, i 2:a hand hydroxiurea  
 $60-75$  år: i 1:a hand hydroxiurea, i 2:a hand interferon- $\alpha$  eller anagrelid  
 $>75$  år: i 1:a hand hydroxiurea, i 2:a hand kombinationer (hydroxiurea och anagrelid; hydroxiurea och interferon), i 3:e hand radioaktivt fosfor ( $^{32}P$ ), i 4:e hand busulfan



handlingsarmarna avseende hematologisk transformation: 16 patienter i anagrelidgruppen utvecklade myelofibros jämfört med 5 i hydroxiurea-gruppen ( $P=0,01$ ). Någon anledning att misstänka att anagrelid bidrar till utveckling av myelofibros finns inte. En förklaring kan vara att hydroxiurea mer effektivt motverkar fibrosutveckling.

Flera icke-randomiserade studier visar god effekt på trombocyt-reduktion men en relativt hög biverkningsfrekvens. Om anagrelid tolereras, är den trombocyt-sänkande effekten vid långtidsbehandling god [32]. Några hållpunkter för behandlingsrelaterad ökning av leukemitransformation finns inte. Anagrelid bör inte användas vid graviditet eller planerad sådan.

Anagrelid rekommenderas som ett alternativ till förstältnesbehandling av trombocytos vid essentiell trombocytos hos patienter <60 år och som andralinjösbehandling vid ålder 60–75 år (grad B-rekommendation, evidensgrad III).

**Radioaktivt fosfor ( $^{32}\text{P}$ ).**  $^{32}\text{P}$  har väldokumenterad effekt vid essentiell trombocytos, behandlingen är välolerad med få omedelbara biverkningar. Vid långtidsuppföljning finns leukemiutveckling rapporterad i 10 procent av fallen [33].

Den nordiska studiegruppen föreslår intermitterande behandling med  $^{32}\text{P}$  som ett alternativ vid essentiell trombocytos till patienter >75 år där behandling med hydroxiurea, interferon eller anagrelid inte är genomförbar (grad A-rekommendation, evidensgrad Ib).

**Busulfan.** Flera icke-randomiserade studier visar goda resultat av trombocytosbehandling med busulfan, med god kontroll av vaskulära komplikationer [34]. Behandlingen sker intermitterande och ger ofta långa remissioner. Eftersom alkyliserande medel är behäftade med ökad risk för leukemitransformation, bör

användningen begränsas till äldre. En ökad transformationsfrekvens har rapporterats hos patienter med essentiell trombocytos som behandlas med hydroxiurea efter busulfanbehandling [28].

Behandling med intermitterande busulfan föreslås som ett alternativ vid essentiell trombocytos till patienter >75 år som inte tolererar hydroxiurea, interferon eller anagrelid (grad B-rekommendation, evidensgrad IIb).

## Sammanfattning

Precis som vid polycytemia vera har behandlingen vid essentiell trombocytos förbättrats under senare år. Dock återstår att visa om molekyllära remissioner kan uppnås efter interferonbehandling, vilket dock synes troligt eftersom graden av  $\text{JAK2}_{\text{V617F}}$ -mutationen i benmärg och perifert blod vid essentiell trombocytos i alla studier är mindre uttalad än vid polycytemia vera.

En stor utmaning för framtiden kommer att bli att särskilja patienter med ett s k prefibrotiskt stadium av primär myelofibros från patienter med essentiell trombocytos. Vid båda sjukdomarna domineras den initiala bilden av trombocytos, medan benmärgsfyndet varierar.

Slutligen har vi en stark förhoppning om att  $\text{JAK2}$ -hämmare i framtiden kommer att medföra ännu bättre behandlingsresultat vid essentiell trombocytos.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Samuelsson har konsultuppdrag åt Swedish Orphan som marknadsför anagrelid.*

*Kommentera denna artikel på lakartidningen.se*

## REFERENSER

- Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders (MPD) in the city of Göteborg, Sweden, during 1983–1999. *J Intern Med.* 2004;256:161-5.
- Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-61.
- Andréasson B, Lindstedt G, Kutti J. Plasma erythropoietin in essential thrombocythemia: at diagnosis and in response to myelosuppressive treatment. *Leuk Lymphoma.* 2000;38(1-2):113-20.
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007;110:1092-7.
- Schafer AL. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004;350:1211-9.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990;8(3):556-62.
- Andréasson B, Lindstedt G, Kutti J. Plasma erythropoietin in essential thrombocythemia: at diagnosis and in response to myelosuppressive treatment. *Leuk Lymphoma.* 2000;38(1-2):113-20.
- Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on  $\text{JAK2 V617F}$  mutation status: a prospective study. *Lancet.* 2005;366(9501):1945-53.
- Johansson P, Ricksten A, Wennström L, Palmqvist L, Kutti J, Andréasson B. Increased risk for vascular complications in PRV-1 positive patients with essential thrombocythemia. *Br J Haematol.* 2003;123(3):513-6.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea in the treatment of patients with essential thrombocythemia at high risk of thrombosis: a prospective randomized trial. *N Engl J Med.* 1995;332:1132-6.
- Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talarin C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002;118(3):786-90.
- Regev A, Stark P, Blickstein D, Lahav M. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am J Hematol.* 1997;56(3):168-72.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005;33:523-30.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990;8(3):556-62.
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythemia: results from a prospective study. *Br J Haematol.* 1998;103(3):772-7.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatly K, East CL, Bareford D, et al; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353:33-45.
- Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2004;89(2):215-32.
- Griesshammer M, Struve S, Harrison CM. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:422-9.
- Birgegård G, Björkholm M, Kutti J, Lärffars G, Löfvenberg E, Markvårn B, et al. Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica.* 2004;89:520-7.
- Van de Pette JE, Prochazka AV, Pearson TC, Singh AK, Dickson ER, Wetherley-Mein G. Primary thrombocythemia treated with busulfan. *Br J Haematol.* 1986;62(2):229-37.