

Essential thrombocytosis and coronary artery disease

Quang Ngoc Nguyen[✉], Dat Van Le, Than Xuan Le, Tung Xuan Nguyen

Oanh Thi Kim Ngo, Bac Duc Phung, Huong Thi Thu Nguyen

Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

► Correspondence to

A/Prof. Quang Ngoc Nguyen, MD, PhD, FASCC, FSCAI, FACC, FESC
Coronary Care Unit (C7), Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam
Email: quangtm@gmail.com

► Received 26 March 2023

Accepted 27 March 2023

Published online 31 March 2023

To cite: Nguyen QN, Le DV, Le TX, Nguyen TX, Ngo OTK, Phung BD, Nguyen HTT, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**104**:76-81.

Essential Thrombocythemia (ET) is a monoclonal myeloproliferative disease that increases the risk of thrombosis and bleeding^{1,2}. Recent research has shown that thromboembolic events especially cerebral, coronary and peripheral vascular thrombosis are more common than bleeding events^{3,4}. Factors that increase the patient's risk of thrombosis include: a history of thrombosis, above the age of 60 and JAK2 V617F5 mutation.

In spite of its association with thromboembolic events, myocardial infarctions are rarely reported on patients with ET^{6,7}. In one study, the rate of occurrence of acute coronary syndrome in this patient group is reported to be about 9.4% and is commonly found in people over 40 years of age⁸. In addition, ET is associated with Coronary Flow Reserve (CFR) and increased calcification load on coronary arteries, especially in the patient group with JAK2 V617F mutation.

We would like to report 2 clinical cases with coronary artery disease and primary thrombocythemia treated at our hospital.

Tăng tiểu cầu tiên phát và bệnh mạch vành

Nguyễn Ngọc Quang[✉], Lê Văn Đạt, Lê Xuân Thiện, Nguyễn Xuân Tùng

Ngô Thị Kim Oanh, Phùng Khắc Bắc, Nguyễn Thị Thu Hương

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

► Tác giả liên hệ

PGS.TS. Nguyễn Ngọc Quang
Đơn vị Chăm sóc Bệnh mạch vành (C7), Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam
Email: quangtm@gmail.com

► Nhận ngày 26 tháng 03 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 27 tháng 03 năm 2023

Xuất bản online ngày 31 tháng 03 năm 2023

Mẫu trích dẫn: Nguyen QN, Le DV, Le TX, Nguyen TX, Ngo OTK, Phung BD, Nguyen HTT, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**104**:76-81.

Tăng tiểu cầu tiên phát (Essential Thrombocythemia – ET) là bệnh lý liên quan đến tăng sinh tủy đơn dòng, làm gia tăng nguy cơ huyết khối và chảy máu^{1,2}. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các biến cố do huyết khối, đặc biệt là huyết khối ở mạch não, mạch vành, và mạch ngoại biên thường gặp hơn so với biến cố chảy máu^{3,4}. Các yếu tố làm tăng nguy cơ huyết khối của bệnh nhân bao gồm: có tiền sử huyết khối, tuổi >60, có đột biến JAK2 V617F5.

Mặc dù liên quan đến các biến cố huyết khối nhưng nhồi máu cơ tim lại ít được báo cáo trên các bệnh nhân có tăng tiểu cầu tiên phát^{6,7}. Trong một nghiên cứu, tỉ suất gặp hội chứng vành cấp ở nhóm bệnh nhân này được báo cáo khoảng 9,4% và thường gặp ở người trên 40 tuổi⁸. Bên cạnh đó, tăng tiểu cầu tiên phát liên quan đến suy giảm lưu lượng vành dự trữ (Coronary Flow Reserve – CFR)⁹ và gia tăng gánh nặng vôi hóa trên hệ động mạch vành^{10,11}, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đột biến JAK2 V617F.

Chúng tôi xin báo cáo 2 trường hợp lâm sàng có bệnh lý động mạch vành và tăng tiểu cầu tiên phát được điều trị tại bệnh viện của chúng tôi.

GIỚI THIỆU

Tăng tiểu cầu tiên phát (Essential Thrombocythemia – ET) là bệnh lý liên quan đến tăng sinh tủy đơn dòng, làm gia tăng nguy cơ huyết khối và chảy máu^{1,2}. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các biến cố do huyết khối, đặc biệt là huyết khối ở mạch não, mạch vành, và mạch ngoại biên thường gặp hơn so với biến cố chảy máu^{3,4}. Các yếu tố làm tăng nguy cơ huyết khối của bệnh nhân bao gồm: có tiền sử huyết khối, tuổi >60, có đột biến *JAK2 V617F*⁵.

Mặc dù liên quan đến các biến cố huyết khối nhưng nhồi máu cơ tim lại ít được báo cáo trên các bệnh nhân có tăng tiểu cầu tiên phát^{6,7}. Trong một nghiên cứu, tỉ suất gặp hội chứng vành cấp ở nhóm bệnh nhân này được báo cáo khoảng 9,4% và thường gặp ở người trên 40 tuổi⁸. Bên cạnh đó, tăng tiểu cầu tiên phát liên quan đến suy giảm lưu lượng vành dự trữ (Coronary Flow Reserve – CFR)⁹ và gia tăng gánh nặng vôi hóa trên hệ động mạch vành^{10,11}, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đột biến *JAK2 V617F*.

Chúng tôi xin báo cáo 2 trường hợp lâm sàng có bệnh lý động mạch vành và tăng tiểu cầu tiên phát được điều trị tại bệnh viện của chúng tôi.

CÁC CA LÂM SÀNG

Trường hợp 1

Bệnh nhân nam 60 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá và tăng huyết áp, vào viện chúng tôi vì nhồi máu cơ tim ST chênh lên có biến chứng block nhĩ-thất cấp III. Bệnh nhân được chụp động mạch vành cấp cứu, cho kết quả huyết khối gây tắc hoàn toàn động mạch vành phải (Right Coronary Arterial – RCA) và hẹp khít động mạch liên thất trước (Left Anterior Descending arterial – LAD). Bệnh nhân được can thiệp hút huyết khối và đặt stent RCA, sau can thiệp dòng chảy tốt. Bệnh nhân được xuất viện và chỉ định dùng aspirin phối hợp với clopidogrel. Sau khi ra viện 4 ngày, bệnh nhân xuất hiện đau thắt ngực trái dữ dội và phải tái nhập viện. Bệnh nhân được nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp và được tiến hành chụp động mạch vành, kết quả huyết khối gây tắc trong stent RCA. Bệnh nhân tiếp tục được can thiệp hút huyết khối trong stent và nâng thang thuốc kháng kết tập tiểu cầu từ clopidogrel

sang ticagrelor. Tiểu cầu lúc nhập viện của bệnh nhân là $497 \times 10^9/L$. Bệnh nhân được chỉ định dùng thêm thuốc giảm sinh tế bào (hydroxyurea) để khắc phục tình trạng tăng tiểu cầu. Sau 1 tháng, bệnh nhân được hẹn nhập viện để chụp động mạch vành kiểm tra lại và xét can thiệp thì hai động mạch liên thất trước, kết quả chụp cho thấy stent cũ còn thông tốt và chưa thấy bằng chứng của tái huyết khối hay tái hẹp.

Trường hợp 2

Bệnh nhân nữ 66 tuổi, vào bệnh viện của chúng tôi sau khi có kết quả siêu âm tim trước mổ thay khớp háng phải nghi ngờ có bệnh tim thiếu máu cục bộ. Bệnh nhân có tiền sử tăng tiểu cầu tiên phát và suy thận mạn. Bệnh nhân không có triệu chứng đau thắt ngực hay khó thở trước đây. Điện tâm đồ lúc vào viện là nhịp xoang, có block phân nhánh trái trước nhưng không có biến đổi đoạn ST. Siêu âm tim ghi nhận giảm vận động thành sau-dưới thất trái, buồng thất trái giãn và chức năng tâm thu thất trái giảm (EF Biplane: 44%). Nồng độ Troponin T-hs lúc nhập viện của bệnh nhân là 15,06 ng/L. Tiểu cầu lúc nhập viện của bệnh nhân là $1412 \times 10^9/L$. Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn tính và tăng tiểu cầu tiên phát; được chụp tiến hành chụp động mạch vành qua da, cho kết quả tắc hoàn toàn mạn tính đoạn xa RCA. Bệnh nhân được điều trị nội khoa bảo tồn với aspirin và hydroxyurea.

Bảng 1. Tóm tắt đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
Giới	Nam	Nữ
Tuổi	60	66
Tiền sử	Hút thuốc lá Tăng huyết áp	Nhồi máu cơ tim
Tiểu cầu	$497 \times 10^9/L$	$1412 \times 10^9/L$
Troponin T-hs		15,06 ng/L
Chẩn đoán	Nhồi máu cơ tim ST chênh lên - Tắc stent RCA	Đau thắt ngực không ổn định – TS nhồi máu cơ tim
Thuốc	Aspirin + Brilinta Hydroxyurea	Aspirin Hydroxyurea
Tái tưới máu	Có	Không

BÀN LUẬN

Tăng tiểu cầu tiên phát thường được báo cáo liên quan đến các biến cố do huyết khối. Trong một dữ liệu sơ bộ được công bố, tỷ suất lưu hành biến cố huyết khối ở bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát là khoảng 25%, với tỷ lệ thường gặp huyết khối ở hệ động mạch hơn là hệ tĩnh mạch¹². Một nghiên cứu đoàn hệ khác được tiến hành trên 891 bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát cho thấy tỷ lệ có biến cố liên quan đến huyết khối (bao gồm cả hệ động mạch và tĩnh mạch) là 12%; một số yếu tố làm tăng nguy cơ huyết khối động mạch gồm: tuổi >60, tiền sử huyết khối, bạch cầu >11 G/L, có đột biến *JAK2 V617F*, có một số yếu tố nguy cơ tim mạch (gồm: hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường)¹³.

Mặc dù tăng tiểu cầu tiên phát có thể gây ra huyết khối hệ động mạch dẫn đến thiếu máu tổ chức, việc hình thành huyết khối trong hệ động mạch vành rất hiếm gặp. Tổn thương huyết khối thường xuất hiện ở LAD¹⁴⁻¹⁶; hoặc RCA^{17,18}; trong hiểu biết của chúng tôi, chưa có trường hợp nào gặp huyết khối ở động mạch mũ (Left Circumflex arterial – LCx). Các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim liên quan đến tăng tiểu cầu tiên phát thường không có bằng chứng rõ ràng của mảng xơ vữa. Saffiz và cộng sự¹⁹ báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 22 tuổi tử vong do nhồi máu cơ tim có tăng tiểu cầu, khi tử thiết phát hiện tổn thương huyết khối giàu fibrin lẫn tiểu cầu ở nhiều nhánh nhỏ động mạch vành và không thấy có vữa xơ về mặt đại thể. Hamada và cộng sự¹⁷ cũng báo cáo về một bệnh nhân nữ 59 tuổi nhập viện vì nhồi máu cơ tim thành dưới, có tổn thương huyết khối gây tắc hoàn toàn RCA và LAD, cho thấy tình trạng hình thành huyết khối có thể xảy ra cùng lúc ở nhiều nhánh của động mạch vành.

Bệnh nhân 1 là trường hợp điển hình về biến cố huyết khối liên quan đến tăng tiểu cầu với tình trạng nhồi máu cơ tim do huyết khối và tái nhồi máu cơ tim do huyết khối gây tắc stent. Thực tế, có một số yếu tố nguy cơ của tình trạng tắc stent sớm sau can thiệp động mạch vành như hút thuốc lá, suy tim có phân suất tống máu <40%, chống stent,

stent nở không tối ưu do vôi hóa nặng, tổn thương thân chính động mạch vành trái (Left Main – LM) hoặc đoạn gần LAD, và hẹp ≥20% sau stent²⁰; bên cạnh đó, có một tỷ lệ không nhỏ các bệnh nhân có tắc stent liên quan đến tình trạng đề kháng clopidogrel²¹⁻²⁷. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân 1 bị biến cố tắc stent được cho là có liên quan đến tình trạng tăng tiểu cầu; tuy nhiên, bệnh nhân này chưa được làm một số thăm dò khác để khẳng định chẩn đoán trên, ví dụ như: Siêu âm trong lòng mạch (Intravascular Ultrasound – IVUS) hoặc chụp cắt lớp lòng mạch (Optical Coherence Tomography – OCT) để đánh giá lại khả năng nở của stent cũ, hay xét nghiệm đa hình gen *CYP2C19*. Sau khi cân nhắc các lợi ích và nguy cơ, chúng tôi đã quyết định nâng bậc chống huyết khối với việc chuyển sang dùng aspirin và ticagrelor cho bệnh nhân này nhằm hạn chế nguy cơ tái huyết khối trong stent, mặc dù các bằng chứng về lợi ích của việc nâng bậc này trên cả đối tượng đề kháng clopidogrel hay tăng tiểu cầu tiên phát đều chưa rõ ràng và đầy đủ²⁸⁻³⁰. Mặc dù chưa phát hiện bằng chứng của tái huyết khối hay tái hẹp trong 1 tháng đầu, nhưng chúng tôi cần theo dõi kéo dài hơn đối với bệnh nhân này để phát hiện các biến cố liên quan đến huyết khối và thậm chí là chảy máu.

Bệnh nhân 2 có vẻ như không có huyết khối động mạch vành mới xuất hiện. Thực tế, bệnh nhân có tổn thương tắc hoàn toàn mạn tính động mạch vành phải có thể có tiền sử huyết khối động mạch vành trước đây gây nhồi máu cơ tim, nhưng không được chẩn đoán và điều trị. Đáng chú ý, mặc dù có liên quan đến các biến cố do huyết khối, nhưng tiểu cầu tăng quá cao, đặc biệt khi >1000 x 10⁹/L, lại có thể làm máu khó cầm hơn do liên quan đến thiếu hụt yếu tố von-Willebrand mắc phải³¹. Tình trạng thiếu hụt yếu tố von-Willebrand mắc phải này làm gia tăng nguy cơ chảy máu, đặc biệt trên bệnh nhân được dùng aspirin^{4,32}. Do vậy, bệnh nhân 1, với mức tiểu cầu quá cao lúc vào viện, nên được theo dõi sát để theo dõi các biến cố chảy máu khi dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu, đồng thời có chỉ định dùng

thuốc giảm sinh tế bào nhằm làm giảm số lượng tiểu cầu.

Việc điều trị bệnh lý động mạch vành nói chung và hội chứng vành cấp nói riêng trong bệnh cảnh tăng tiểu cầu tiên phát chủ yếu gồm 3 thành phần: điều trị giảm sinh tế bào, chống huyết khối, và tái tưới máu động mạch vành (nếu có chỉ định). Chỉ định dùng thuốc giảm sinh tế bào dựa vào việc phân tầng nguy cơ của bệnh nhân³³. Theo một số nghiên cứu, bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát được cho là có nguy cơ cao nếu có một trong các đặc điểm sau: (1) tuổi >60, (2) có tiền sử huyết khối, và (3) tiểu cầu >1500 x 10⁹/L³⁴⁻³⁶. Mặc dù vậy, số lượng tiểu cầu mục tiêu vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Phần lớn các nhà huyết học chấp nhận mức tiểu cầu mục tiêu là <400 x 10⁹/L³³ với hy vọng giảm tối đa nguy cơ huyết cơ huyết khối, đặc biệt đối với các bệnh nhân đã có biến cố do huyết khối trước đó. Tuy nhiên, một số tác giả khác cho rằng nên khống chế số lượng tiểu cầu lỏng lẻo hơn ở mức <600 x 10⁹/L^{33,37,38} để tránh tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu, hoặc thậm chí là nguy cơ chuyển dạng ác tính ở người trẻ khi dùng liệu pháp giảm sinh tế bào quá tích cực. Theo quan điểm của chúng tôi, vì có bệnh nhân gặp phải biến cố huyết khối ngay cả khi tiểu cầu <600 x 10⁹/L (bệnh nhân 1), nên chúng tôi vẫn đặt mục tiêu điều trị với số lượng tiểu cầu <400 x 10⁹/L cho hầu hết các bệnh nhân có tăng tiểu cầu tiên phát.

Các thuốc chống huyết khối, cụ thể là nhóm kháng kết tập tiểu cầu, vẫn được chỉ định theo các hướng dẫn hiện hành. Việc kết hợp thuốc kháng kết tập tiểu cầu và thuốc giảm sinh tế bào có thể giúp làm giảm nguy cơ tái huyết khối so với đơn trị liệu³⁴. Mặc dù vậy, bệnh lý tăng tiểu cầu tiên phát vẫn chứa đựng nguy cơ xuất huyết bên cạnh nguy cơ huyết khối, đặc biệt khi tiểu cầu tăng quá cao³¹. Do đó, việc theo dõi thường xuyên và lâu dài với các bệnh nhân có chỉ định dùng kháng kết tập tiểu cầu, đặc biệt là kháng kết tập tiểu cầu kép với nhóm có hiệu lực kháng tiểu cầu cao như ticagrelor hay prasugrel nhằm phát hiện các biến cố chảy máu là đặc biệt quan trọng.

KẾT LUẬN

Bệnh lý mạch vành, đặc biệt là hội chứng vành cấp, trong bệnh cảnh tăng tiểu cầu tiên phát là tình trạng hiếm gặp. Việc điều trị hai bệnh lý song song này nên bao gồm việc sử dụng thuốc giảm sinh tế bào và chiến lược chống huyết khối phù hợp để hạn chế nguy cơ tái hình thành huyết khối cũng như nguy cơ xuất huyết. Số lượng tiểu cầu mục tiêu trong phần lớn trường hợp nên được khống chế <400 x 10⁹/L để đạt được tối đa lợi ích ngăn ngừa huyết khối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Epstein E., Goedel A. Hamorrhagische Thrombozytamie bei vaskularer Schrumpfmils. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1934;292:233-248.
2. Silverstein MN. Primary or hemorrhagic thrombocythemia. *Arch Intern Med.* 1968;122:18-22.
3. Raabe WA et al. ESSENTIAL THROMBOCYTHAEMIA. *The Lancet.* Published online 198AD:1021.
4. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer.* 1986;58(11):2440-2447.
5. 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 Journal.* 2015;5(11):e369-e369.
6. Virmani R. et al. Thrombocytosis, coronary thrombosis and acute myocardial infarction. *Am J Med.* 1979;67:498-505.
7. Scheffer MG et al. Thrombocythemia and coronary artery disease. *Am Heart J.* 122(573-576):1991.
8. Rossi C, Randl ML, Zerbinati P, Rinaldi V, Girolami A. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Journal of Internal Medicine.* 1998;243(7):49-53.
9. Vianello F, Cella G, Osto E, et al. Coronary microvascular dysfunction due to essential thrombocythemia and polycythemia vera: The missing piece in the puzzle of their increased

- cardiovascular risk?: Coronary Flow Reserve in Myeloproliferative Neoplasms. *Am J Hematol.* 2015;90(2):109-113
10. Vrtovec M, Anzic A, Zupan IP, Zaletel K, Blinc A. Carotid artery stiffness, digital endothelial function, and coronary calcium in patients with essential thrombocythemia, free of overt atherosclerotic disease. *Radiology and Oncology.* 2017;51(2):203-210.
 11. Anžič Drofenik A, Vrtovec M, Božič Mijovski M, et al. Progression of coronary calcium burden and carotid stiffness in patients with essential thrombocythemia associated with JAK2 V617F mutation. *Atherosclerosis.* 2020;296:25-31.
 12. for the Study Alliance Leukemia (SAL), Kaifia A, Kirschner M, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):18.
 13. 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.* 2011;117(22):5857-5859.
 14. T. Momiyama et al. Coronary artery bypass grafting for left main trunk coronary artery lesion associated with essential thrombocythemia - PubMed. *Clin Cardiol.* 1993;16(9):691-693.
 15. H. Kaya. Essential thrombocythemia and recurrent myocardial infarction - PubMed. *Clin Lab Haematol.* 2000;22(3):161-162.
 16. R. A. Pick et al. Acute myocardial infarction with essential thrombocythemia in a young man - PubMed. *Am Heart J.* 1983;106(2):406-407.
 17. Y. Hamada. Multiple coronary thrombosis in a patient with thrombocytosis - PubMed. *Clin Cardiol.* 1989;12(12):723-724.
 18. A. D. Michaels et al. Multivessel coronary thrombosis treated with abciximab (ReoPro) in a patient with essential thrombocythemia - PubMed. *Clin Cardiol.* 1998;21(2):134-138.
 19. J. E. Saffitz. Thrombocytosis and fatal coronary heart disease - PubMed. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):651-652.
 20. Shoichi Kuramitsu et al. Risk Factors and Long-Term Clinical Outcomes of Second-Generation Drug-Eluting Stent Thrombosis - PubMed. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(6):e007822.
 21. Dirk Sibbing et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis - PubMed. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):849-856.
 22. Kuliczkowski W, Żurawska-Płaksej E, Podolak-Dawidziak M, et al. Platelet Reactivity and Response to Aspirin and Clopidogrel in Patients with Platelet Count Disorders. Severino P, ed. *Cardiology Research and Practice.* 2021;2021:1-7. d
 23. Shlomi Matetzky et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction - PubMed. *Circulation.* 2004;109(25):171-175.
 24. Stavros Spiliopoulos et al. Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity - PubMed. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2428-2434.
 25. Paul A. et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target - PubMed. *Platelets.* 2008;19(8):595-604.
 26. Paul A. et al. Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents - PubMed. *Circulation.* 2012;125(10):1276-1287.
 27. Somjot S. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data - PubMed. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1945-1954.

28. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Gkizas V, et al. Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovascular Interventions*. 2012;5(6):797-804.
29. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: Combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *American Heart Journal*. 2011;162(1):160-165.
30. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, et al. Study of Two Dose Regimens of Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018;138(13):1290-1300.
31. Budde U, Van Genderen P. Acquired von Willebrand Disease in Patients with High Platelet Counts. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(05):425-431. doi:10.1055/s-2007-996119
32. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990;66(3):549-556.
33. Harrison CN, Bareford D, Butt N et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149(3):352-375.
34. 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*. 2008;93(3):372-380.
35. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45.
36. 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. *JCO*. 1990;8(3):556-562.
37. Barbui T, Barosi G, Grossi A 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*. 89(2):215-232.
38. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. 2016;128(20):12.