

Achtergronden bij de polycythemia vera (PV)-richtlijn 2019

Background with the guideline Polycythemia Vera (PV) 2019

dr. P.A.W. te Boekhorst¹, dr. S. Kersting², dr. N.P.M. Schaap³, dr. M.J. Wondergem⁴, dr. R.A.P. Raymakers⁵,
namens de CML-MPN werkgroep

SAMENVATTING

Recentelijk zijn de richtlijnen diagnostiek en behandeling van de myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) essentiële trombocytose (ET), polycythemia vera (PV) en primaire myelofibrose (PMF) verschenen, gebaseerd op de WHO 2016. De veranderingen van de richtlijn zullen per ziektebeeld in drie artikelen worden toegelicht. In dit eerste deel worden de belangrijkste wijzigingen in de richtlijn PV met betrekking tot diagnostiek en behandeling toegelicht. In deze richtlijn wordt tevens een algoritme gepresenteerd voor de diagnostiek bij patiënten met erythrocytose indien de diagnose PV niet kan worden gesteld.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:123-30)

SUMMARY

Recently, the updated Dutch guidelines for diagnosis and treatment of the myeloproliferative neoplasms (MPN) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF) were published. In this first out of three publications we will focus on updated issues in diagnosing and treating PV patients. This guideline also includes a diagnostic algorithm for patients that have a non-PV erythrocytosis.

INLEIDING

De Nederlandse richtlijn polycythemia vera (PV) als onderdeel van de richtlijnen myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) dateerde uit 2011 en was daarmee aan revisie toe. Niet alleen zijn met de laatste WHO-classificatie (2016) de diagnostische criteria gewijzigd, ook zijn er wijzigingen in het therapeutische beleid.¹ Ook internationaal zijn gereviseerde richtlijnen verschenen. De belangrijkste internationale richtlijn is afkomstig van de European Leukemia Network en werd gepubliceerd in 2018.² Aan deze richtlijn werkten

diverse internationale experts mee. De Nederlandse richtlijn heeft zo veel mogelijk gebruikgemaakt van deze expertise en sluit daarmee zo veel mogelijk aan op de internationale inzichten. De richtlijn PV werd geautoriseerd op 9 januari 2019 en de definitieve en volledige tekst is terug te vinden via www.hematologienederland.nl/node/390.

DIAGNOSTIEK

De in 2016 herziene WHO-classificatie beschrijft de diagnostische criteria (zie *Tabel 1*) om tot de diagnose PV te

¹internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 DR Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: p.teboekhorst@erasmusmc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: **Te Boekhorst**: adviesraad Novartis/Celgene; **Kersting**: adviesraden Novartis, Abbvie, Janssen, onderzoeksgelden Roche, Abbvie, Novartis; **Schaap**: adviesraad Novartis; **Wondergem**: adviesraden: Novartis, Sanofi, sprekersgeld Novartis, Gilead; **Raymakers**: adviesraad Novartis, sprekersgeld Novartis.

Trefwoorden: myeloproliferatieve neoplasieën, polycythemia vera, richtlijnen

Keywords: guideline, myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera

ONTVANGEN 4 FEBRUARI 2019, GEACCEPTEERD 28 FEBRUARI 2019.

TABEL 1. Diagnostische criteria WHO 2016.¹

'Major' criteria
<ol style="list-style-type: none"> Ht >0,49 l/l of Hb >10,2 mmol/l bij mannen, Ht >0,48 l/l of Hb >9,9 mmol/l bij vrouwen OF toegenomen erythrocytenvolume ('red cell mass'; RCM), meer dan 25% van het voorspelde volume (dit onderzoek wordt in Nederland vrijwel nergens meer verricht) Beenmergbiopsie met daarin toegenomen celrijkdom in relatie tot de leeftijd met trilineaire proliferatie (panmyelosis), prominente erythroïde, granulocyttaire en megakaryocyttaire proliferatie met pleiomorfe, mature megakaryocyten (verschil in grootte)* Aanwezigheid van <i>JAK2V617</i>, of functioneel gelijkende mutatie (bv. <i>JAK2 exon12</i>-mutatie)
'Minor' criterium
<ul style="list-style-type: none"> Subnormale erytropoëtinespiegel
Diagnose PV:
<ul style="list-style-type: none"> Drie 'major' criteria Twee 'major' criteria en het 'minor' criterium
<p>* Major criterium 2 is niet noodzakelijk indien sprake is van een absolute erythrocytose (Hb >11,6 mmol/l en/of Ht >0,56 l/l voor mannen; Hb >10,3 mmol/l en/of Ht >0,50 l/l voor vrouwen) en wordt voldaan aan de andere criteria.</p>

komen.¹ In de classificatie is het verrichten van beenmerghistologie (cristabiop) weer opgenomen als 'major' criterium. Aan dit criterium hoeft niet te worden voldaan als sprake is van een absolute erythrocytose in combinatie met een tweetal andere criteria. De *JAK2V617F*-mutatie, of een functioneel daarop gelijkende mutatie, behoort aanwezig te zijn (bijvoorbeeld *JAK2 exon12*-mutatie) in combinatie met een subnormale erytropoëtinespiegel. Het bepalen van een erytropoëtinespiegel dient plaats te vinden voorafgaand aan het starten van flebotomieën. Dit om reactieve verhoging van erytropoëtine door aderlatingen te voorkomen. Het 'minor' criterium van spontane erythroïde kolonievorming (BFUe) bij beenmergkweken heeft geen plaats meer in de WHO 2016-classificatie. Overigens is de werkgroep van mening dat het verrichten van beenmergonderzoek belangrijk is, omdat daaruit aanvullende informatie over de aanwezigheid van fibrose wordt verkregen. Met deze informatie kan mogelijk een snellere progressie naar post-PV-myelofibrose worden voorspeld, wat een prognostische waarde heeft. Bovendien kan door middel van beenmergonderzoek de diagnose 'masked PV' worden gesteld, met beenmergafwijkingen passend bij PV en een vergelijkbaar tromboserisico, maar zonder erythrocytose.³

Gezien het verhoogde cardiovasculaire risicoprofiel, adviseert de werkgroep om bij het stellen van de diagnose PV de klassieke risicofactoren van hart- en vaatziekten te inventariseren en zo nodig te behandelen (primaire preventie) in combinatie

met leefstijladviezen. Trombocytose kan een verhoogde bloedsneiging geven. Daarom moet een verworven ziekte van Von Willebrand (vWD) type II worden uitgesloten.⁴ Omdat verworven vWD zich kan voordoen bij zowel extreme trombocytose als bij lagere trombocytenaantallen, behoort dit ook voor ingrepen met een hoog bloedsneigingrisico te worden beoordeeld. Hierbij is een verminderde ratio van von-willebrand-ristocetineactiviteit ten opzichte van von-willebrand-antigeen het meest voorspellend.⁵ Indien sprake is van vWD dienen trombocytenaggregatieremmers te worden gestaakt en te worden gestart met cyto-reductieve therapie.

Aanvullend hoort de *BCR-ABL1*-mutatie te worden bepaald ter uitsluiting van chronische myeloïde leukemie (CML). Daarnaast zijn LDH en urinezuur beide vaak verhoogd en kan een echo abdomen worden verricht indien twijfel bestaat over de grootte van de milt bij lichamelijk onderzoek.

Naast een verhoogd risico op het optreden van tromboembolische complicaties, hebben patiënten met PV ook zeer frequent klachten die de kwaliteit van leven beïnvloeden. Er blijkt een groot verschil in perceptie van klachten tussen artsen (40%) en patiënten (89%).^{5,6} Vaststellen van symptomen kan met een nationaal en internationaal gevalideerde vragenlijst de 'MPN-Symptom Assessment Form' (MPN-SAF) worden geobjectiveerd.^{7,8} Het advies is deze score zowel bij het stellen van de diagnose als gedurende de follow-up vast te leggen, omdat het inzicht geeft in het effect van de behandeling op dit soort klachten.

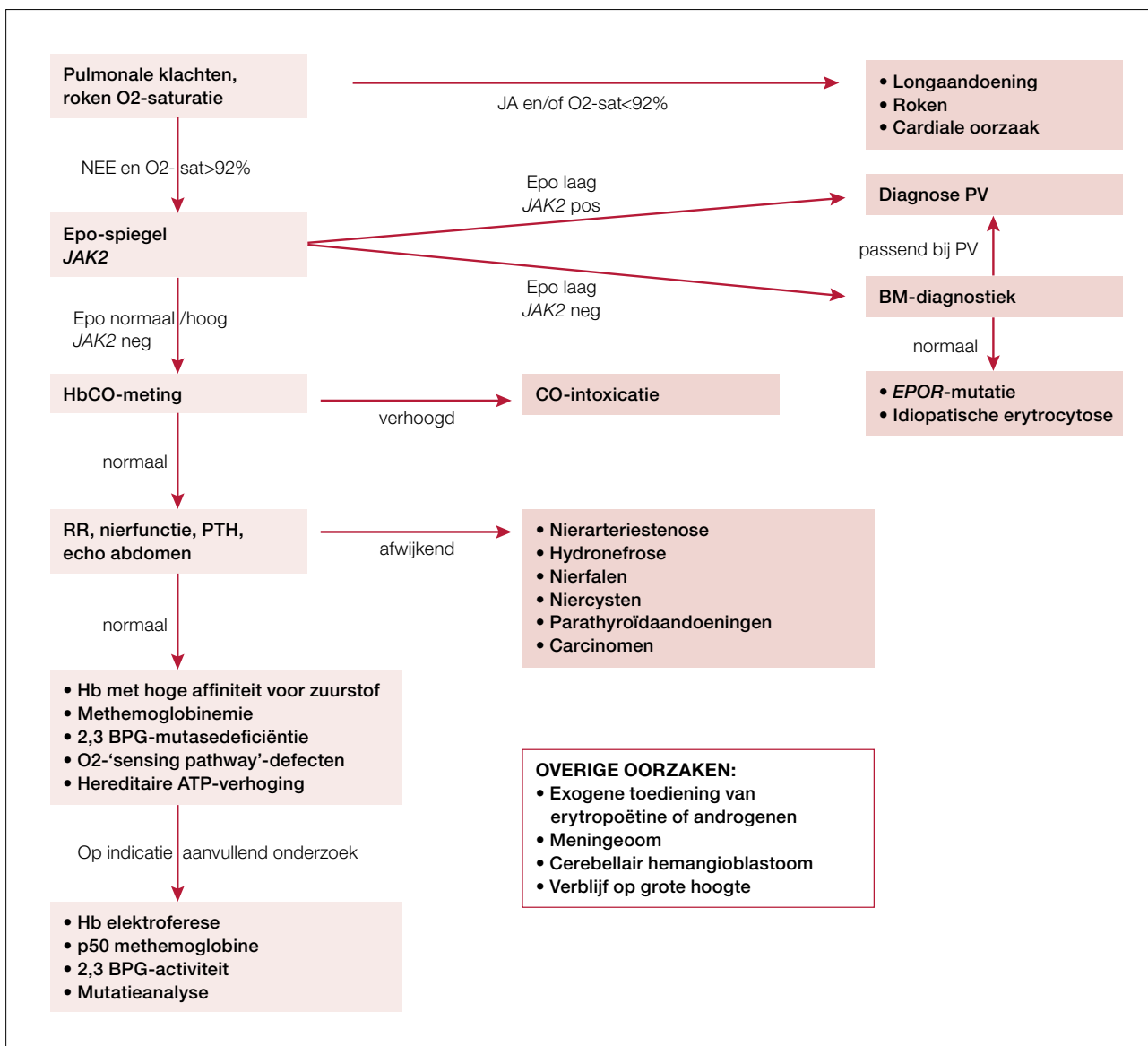
TABEL 2. Oorzaken van primaire en secundaire erythrocytose.

Primaire erythrocytose		
Congenitaal	Erythropoëtinerceptormutaties	
Verworven	Polycythemia vera	
Secundaire erythrocytose		
Congenitaal	Defecten van de 'oxygen sensing pathway'	<ul style="list-style-type: none"> - <i>VHL</i>-genmutaties - <i>PHD2</i>-mutaties - <i>HIF-2α</i>-mutaties
	Andere congenitale defecten	<ul style="list-style-type: none"> - Hb met hoge affiniteit voor zuurstof - Bisfosfoglyeraatmutasedeficiëntie
Verworven	Centrale hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> - Chronische longziekte - Rechts-links cardiopulmonale vasculaire shunts - Rokerserythrocytose - Hypoventilatiesyndromen waaronder slaapapneu - Koolmonoxidevergiftiging - Methemoglobinemie - Verblijf op grote hoogte
	Lokale hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> - Nierarteriestenose - Hydronefrose - Nierfalen - Polycysteuze nierziekte - Post-niertransplantatie-erythrocytose
	Pathologische erythropoëtineproductie	<ul style="list-style-type: none"> - Cerebellair hemangioblastoom - Meningioom - Parathyroïdaandoeningen - Niercelcarcinoom - Hepatocellulair carcinoom - Feochromocytoom - Uterus leiomyoom
	Medicamenteus	<ul style="list-style-type: none"> - Erythropoëtinetoediening - Androgenoediening
<i>VHL=von-Hippel-Lindau-tumorsuppressor, PHD2=prolylhydroxylase-2, HIF-2α=hypoxia-inducible factor.</i>		

Gedurende het ziektebeloop transformeert een aantal PV-patiënten naar een post-PV-myelofibrose, waarbij veelal verandering in het bloedbeeld, stijging van het LDH en groei van de milt optreedt. De diagnostische criteria hiervoor zijn opgenomen in de richtlijn Primaire Myelofibrose.

Behoudens PV kan erythrocytose ook op basis van andere oorzaken ontstaan. Hierbij kan worden gedacht aan primaire en secundaire oorzaken die weer verder kunnen worden onderverdeeld in congenitaal of verworven. Diagnostisch

kan het analyseren van een patiënt met erythrocytose een uitdaging zijn indien geen MPN-mutatie aantoonbaar is. Alhoewel de richtlijn handelt over PV, is de werkgroep van oordeel dat een tabel met oorzaken en een stroomschema met de diagnostiek naar de diverse oorzaken van erythrocytose hierbij zeer behulpzaam kan zijn.⁹ Een overzicht van de oorzaken van primaire en secundaire erythrocytose is weergegeven in Tabel 2, het diagnostisch stroomdiagram in Figuur 1.



FIGUUR 1. Stroomdiagram diagnostiek erythrocytose.⁹

JAK2=initieel JAK2V617F en indien negatief JAK2 exon 12-mutatie, O2=zuurstof, Epo=erytropoëtine, PV=polycythemia vera, BM=beenmerg, Hb=hemoglobine, CO=koolmonoxide, RR=bloeddruk, EPOR=erytropoëtine-receptor, PTH=parathyroïd hormoon, BPG=bisfosfoglyceraat.

BEHANDELING, BEHANDELINDICATIES EN RISICO-INDELING

De behandeling van patiënten met PV is gericht op het terugdringen van het risico op trombo-embolische complicaties. Overige behandeldoelen kunnen zijn het behandelen van ziektegerelateerde klachten zoals jeuk, vermoeidheid, concentratiestoornissen en symptomatische splenomegalie. Het risico op transformatie naar post-PV-myelofibrose en acute leukemie kan met de huidige medicatie niet worden beïnvloed.

Het gebruik van trombocytenuitremmers (acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium) vermindert het risico op het

ontstaan van trombo-embolische complicaties. Dit werd aangetoond in het zogenoemde ECLAP-onderzoek.¹⁰ In dit onderzoek vond randomisatie plaats tussen het gebruik van lage dosis aspirine en placebo. De resultaten lieten een significante reductie zien van het optreden van trombo-embolische complicaties in de patiëntengroep behandeld met lage dosis aspirine, zonder een toename van ernstige bloedingscomplicaties. In hoeverre andere trombocytenuitremmers zoals clopidogrel een risicoverlaging bewerkstelligen is niet onderzocht. Bij patiënten met een indicatie voor clopidogrel moet een inschatting worden gemaakt of dubbeltherapie met acetylsalicylzuur of carba-

TABEL 3. Risico-indeling polycythemia vera.

Hoog risico	Aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren
Standaardrisico	Geen hoogrisicofactoren
Risicofactoren	Leeftijd >60 jaar Eerdere trombo-embolische complicatie (leukocytose >15 x 10 ⁹ /l)

TABEL 4. Behandel mogelijkheden bij polycythemia vera.

Eerste lijn
Hydroxycarbamide, startdosering 1 dd 500-1.000 mg oraal.
Gepegyleerd interferon α -2a (Pegasys [®]), startdosering 45-90 microgram/week s.c.
Tweede lijn
Hydroxycarbamide, startdosering 1 dd 500-1.000 mg oraal.
Gepegyleerd interferon α -2a (Pegasys [®]), startdosering 45-90 microgram/week s.c.
Ruxolitinib, startdosering 2 dd 10 mg, dosering aan te passen op therapeutisch effect en trombocytenaantal ten minste >50-100 x 10 ⁹ /l (streefwaarde >100 x 10 ⁹ /l). Aanpassen dosering met 1-2 dd 5 mg ophogen per 2 à 3 weken tot een maximale dosering van 2 dd 25 mg, afhankelijk van het bereikte effect.
<ul style="list-style-type: none"> • Indicatie algemeen: onvoldoende effect op conventionele cytoreductieve therapie. • Indicatie specifiek: hydroxycarbamide-resistentie (volgens ELN-criteria).¹⁸ Het niet bereiken van een adequaat therapeutisch effect bij een dosering van ≥ 2 g/dag gedurende 12 weken therapie, OF indien het beoogde therapeutisch effect niet wordt bereikt bij een maximaal te tolereren dosering van <2 gram/dag.
Onder een inadequaat therapeutisch effect wordt een of meer van de volgende waarnemingen verstaan:
<ul style="list-style-type: none"> • Onvoldoende reductie op trombocyten/leukocytenaantal. • Onvoldoende effect op symptomatische splenomegalie. • Hydroxycarbamide-intolerantie. • Invaliderende jeuk die niet of onvoldoende reageert op (een) eerdere lijn(en) van therapie. • Onvoldoende Ht-beheersing d.m.v. flebotomie en/of cytoreductieve therapie. • Ernstige vermoeidheid die gerelateerd is aan PV. • Het ontstaan van ulcera aan de benen of andere onacceptabele toxiciteit (gedefinieerd als graad 3/4-toxiciteit (CTC) zoals mucocutane manifestaties, gastro-intestinale symptomen, pneumonitis of koorts.
Anagrelide (overweeg bij trombocytose). Startdosering 2 dd 0,5 mg, ieder week te verhogen met 0,5 mg/dag extra op geleide van trombocytenaantal. Maximale dosis 10 mg/dag en 2,5 mg/gift (streefwaarde trombocytenaantal <400 x10 ⁹ /l).
Combinatie van behandelingen.

salaatcalcium opweegt tegen het bleedingsrisico van deze combinatie. Een gepland internationaal, placebogecontroleerd onderzoek dat tot doel had te onderzoeken of het toevoegen van clopidogrel aan lage dosis aspirine bij hoog-

risico-PV-patiënten, die tevens worden behandeld met hydroxycarbamide, additionele waarde heeft, werd helaas nooit uitgevoerd.¹¹

Bij patiënten met een verhoogd bleedingsrisico en/of bij

TABEL 5. Aandachtspunten bij start ruxolitinib.

Medicatie niet abrupt staken maar de dosis in twee weken verminderen ter preventie van 'withdrawal syndroom'.
Geneesmiddeleninteractie met sterke/matige CYP3A4-remmers of tweevoudige remmers van CYP2C9 en CYP3A4. Voorbeelden: claritromycine, ciprofloxacine, itraconazol, ketoconazol, cimetidine, verapamil.
Gezien het effect van ruxolitinib op de cellulaire afweer moet voorafgaand aan het starten van ruxolitinib worden overwogen of screening op tuberculose zinvol is.
Ondanks toename van het infectierisico bij ruxolitinib-gebruik is standaard antimicrobiële of virale profylaxe niet geïndiceerd. Patiënt dient te worden voorgelicht ten aanzien van verhoogd risico op herpes-zoster-activatie.

aanwijzingen voor verworven vWD vormt trombocytenuitremming een contra-indicatie, en zal moeten worden gestart met cyto-reductieve therapie. Trombocytenuitremming behoort dan te worden gestart na behandeling van de vWD door normalisatie van het trombocytental of het verdwijnen van de vWD. Hierna dient wel trombocytenuitremming te worden hervat.

Aangezien er een directe relatie is met een verhoogd hematocriet (Ht) en het risico op trombo-embolische complicaties, wordt een streef-Ht $<0,45$ l/l geadviseerd. Een gerandomiseerd onderzoek waarbij een streef-Ht van $0,45-0,50$ l/l werd vergeleken met een Ht $<0,45$ l/l liet zien dat in deze laatste groep significant minder ernstige trombotische complicaties voorkwamen en het risico op cardiovasculair overlijden significant verlaagd was. In dit onderzoek waren de Ht-streefwaarden voor mannen en vrouwen niet verschillend en leverde gelijke resultaten op. Er is op basis van dit onderzoek dus reden om een strikt streef-Ht van $<0,45$ l/l na te streven, voor mannen en vrouwen. Er zijn geen andere onderzoeken die een verschil in het hanteren van streef-Ht tussen mannen en vrouwen rechtvaardigt. Wel kan op basis van vasomotorische klachten bij PV-patiënten worden gekozen voor een lager streef-Ht.

Indien sprake is van erythrocytose zonder dat de diagnose PV kan worden gesteld, bestaat er geen indicatie voor trombocytenuitremming. Over de hoogte van een streef-Ht bestaat in de (internationale) literatuur geen eenduidigheid. Adviezen die worden gegeven zijn gebaseerd op expertopinie.^{12,13} De mening van de werkgroep is om, op basis van reologie, in dergelijke gevallen een Ht van $<0,55$ l/l na te streven. Dit is mede afhankelijk van eventueel onderliggend lijden. Indien sprake is van een eerder doorgemaakte trombo-embolische complicatie kan worden overwogen de streefwaarde te verlagen naar $0,45$ l/l.

Het risico op het optreden van trombo-embolische complicaties is hoger bij patiënten op hogere leeftijd en/of na eerder doorgemaakte trombo-embolische complicaties. Conform de

ELN-criteria is de werkgroep van mening dat alle patiënten met een hoog risico op basis van leeftijd of trombo-embolische complicatie in de voorgeschiedenis moeten worden behandeld met trombocytenuitremming en cyto-reductieve therapie (eventueel naast flebotomieën).² Daarnaast is in diverse retrospectieve onderzoeken ook leukocytose als risicofactor gebleken. De werkgroep is van mening dat deze risicofactor moet worden meegewogen bij het besluit tot het starten van cyto-reductie. Overigens is niet duidelijk of het behandelen van leukocytose ook leidt tot risicoreductie. Indien om deze reden wordt gestart met cyto-reductieve therapie kan worden gestreefd naar een leukocytowaarde $<15 \times 10^9$ /l. De risico-indeling is weergegeven in Tabel 3.

BEHANDELING

Ten opzichte van de richtlijn 2011 zijn er weinig wijzigingen. De mogelijkheden voor de eerste lijn, hydroxycarbamide en gepegyleerd interferon α , worden als gelijkwaardig beschouwd en de keuze hangt af van individuele patiëntfactoren. Vergelijkende onderzoeken laten deels wel en deels geen voordeel van gepegyleerd interferon zien ten opzichte van hydroxycarbamide. De langetermijnresultaten zijn voornamelijk onduidelijk. De resultaten van de onderzoeken zijn in abstractvorm verschenen.¹⁴⁻¹⁶ Bij het maken van de keuze kan bijvoorbeeld rekening worden gehouden met de hogere incidentie aan non-melanoma huidtumoren bij langdurig hydroxycarbamide-gebruik.¹⁷ Ten aanzien van de startdosering van gepegyleerd interferon α beveelt de werkgroep aan om met een lage startdosering, 45 microgram/week subcutaan (s.c.), te beginnen en zo de verdraagzaamheid te verbeteren.

In de tweede lijn zijn diverse therapeutische mogelijkheden voorhanden. Speciale aandacht behoeft de JAK2-remmer ruxolitinib, die kan worden voorgeschreven bij hydrea-intolerantie of ineffectiviteit.¹⁸ De werkgroep adviseert ruxolitinib te overwegen bij klachten van jeuk of andere ziektegerelateerde klachten. Een tweetal onderzoeken, het

BELANGRIJKSTE WIJZIGINGEN PV-RICHTLIJN 2018 TEN OPZICHTE VAN 2011

- 1 De MPN-classificatie van de WHO 2016 heeft de WHO 2008 vervangen ten aanzien van de diagnostische criteria. Het beenmergonderzoek neemt daarin een prominentere plaats in.**
- 2 Bij het beoordelen van de risicoclassificatie verdient het de aanbeveling leukocytose (leukocytenaantal $>15 \times 10^9/l$) mee te nemen.**
- 3 In de richtlijn heeft secundaire en erfelijke erythrocytose een plaats gekregen.**
- 4 Het streef-Ht bij PV is voor mannen en vrouwen gelijk getrokken: $<0,45 l/l$, waarbij op basis van symptomen een lager Ht kan worden nagestreefd.**
- 5 Ruxolitinib kan op indicatie (symptomatologie of hydroxycarbamide-intolerantie/resistentie) vanaf de tweede lijn worden voorgeschreven.**

RESPONSE- en het RELIEF-onderzoek zijn gepubliceerd.^{19,20} Het RESPONSE-onderzoek toonde een significante hogere hematologische remissie (24% versus 9%) en verbetering van ziektegerelateerde klachten (49% versus 5%) ten opzichte van de standaardbehandeling.¹⁹ Het RELIEF-onderzoek toonde wel een verbetering in ziektegerelateerde klachten bij PV-patiënten behandeld na 16 weken behandeling met ruxolitinib ten opzichte van hydroxycarbamide-behandeling, maar dat verschil bleek niet significant (oddsratio 1,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,82-4,04; $p=0,139$).

Indien ruxolitinib wordt voorgeschreven, dient speciale aandacht te worden besteed aan de gerapporteerde toename aan opportunistische infecties, waaronder tuberculose (1%) en herpes-zosterinfecties ten opzichte van de standaardbehandeling.^{21,22} Een overzicht van de therapeutische mogelijkheden is weergegeven in *Tabel 4* op pagina 127, specifieke aandachtspunten voor het starten van ruxolitinib in *Tabel 5* op pagina 127.

BIJZONDERE SITUATIES

PV kan worden gecompliceerd door ernstige trombo-embolische complicaties. Een bijzondere complicatie is splanchnicustrombose, die overigens ook kan voorkomen bij normale bloedwaarden. Het beleid bij een dergelijke complicatie is als bij de overige MPN's, essentiële trombocytose en primaire myelofibrose. Dit zal bij de ET-richtlijn worden beschreven.

Ondanks de lage incidentie van PV in het algemeen, komt PV ook op lage leeftijd voor. Een bijzondere situatie die specifieke aandacht behoeft is de zwangere PV-patiënte. Het beleid is voor alle MPN-patiëntes gelijk en zal bij het onderdeel ET worden beschreven.

REFERENTIES

1. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
2. Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.
3. Barbui T, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol* 2014;89:199-202.
4. Rottenstreich A, et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med* 2017;41:49-54.
5. Tiede A, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-85.
6. Mesa RA, et al. Differences in treatment goals and perception of symptom burden between patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and hematologists/oncologists in the United States: findings from the MPN landmark survey. *Cancer* 2017;123:449-58.
7. Scherber R, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118:401-8.
8. Emanuel RM, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30:4098-103.
9. McMullin, MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;36:29-35.
10. Landolfi R, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00940784>.
12. McMullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;36:29-35.

CML-MPN-WERKGROEP (OVERIGE LEDEN)

- Drs. F. Baboe, internist-hematoloog, Bravis Ziekenhuis, Roosendaal
- Dr. P. van Balen, internist-hematoloog, LUMC, Leiden
- Prof. dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. R.S. Boersma, internist-hematoloog, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. Y. Bilgin, internist-hematoloog, Admiraal de Ruijter Ziekenhuis, Goes
- Dr. E.C. Dompeling, internist-hematoloog, Isala, Zwolle
- Drs. F.C.J.I. Heubel-Moenen, internist-hematoloog, MUMC, Maastricht
- Dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
- Dr. V. Novotny, internist-hematoloog, Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn
- Dr. N. Rayman, internist-hematoloog, Franciscus-Vlietlandgroep, Schiedam
- Dr. B. van der Reijden, moleculair-bioloog, Radboudumc, Nijmegen
- Drs. B. Santbergen, internist-hematoloog, IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel
- Prof. dr. H.C. Schouten, internist-hematoloog, MUMC, Maastricht
- Dr. T.J.F. Snijders, internist-hematoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. L.F.R. Span, internist-hematoloog, UMCG, Groningen
- Dr. N. Thielen, internist-hematoloog, Diaconessenziekenhuis, Utrecht
- Dr. G.A. Velders, internist-hematoloog/medisch oncoloog, Ziekenhuis Gelderse Valei, Ede
- Drs. T. de Waal, internist-hematoloog, Isala, Zwolle
- Dr. P. Westerweel, internist-hematoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
- Drs. S. Wittebol, internist-hematoloog, Ziekenhuis Gelderse Valei, Ede
- Dr. R. van Wijk, universitair hoofddocent, UMC Utrecht, Utrecht
- Prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

13. McMullin MF, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. *Br J Haematol* 2019; 184:161-75.
14. Gisslinger H, et al. Long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in patients with polycythemia vera – final phase I/II peginterferon study results. *ASH 2018*, abstr 3030.
15. Knudsen TA, et al. Long-term efficacy and safety of recombinant interferon alpha-2 vs. hydroxyurea in polycythemia vera: preliminary results from the three-year analysis of the Daliah trial - a randomized controlled phase III clinical trial. *ASH 2018*, abstr 580.
16. Mesa RA, et al. Impact on MPN symptoms and quality of life of front line pegylated interferon alpha-2a vs. hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia: results of myeloproliferative disorders research consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial. *ASH 2018 abstr 3032*.
17. Gómez M, et al. Risk factors for non-melanoma skin cancer in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol* 2016; 96:285-90.
18. Barosi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010;148:961-3.
19. Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426-35.
20. Mesa R, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol* 2017;176:76-85.
21. Tsukamoto Y, et al. Fatal disseminated tuberculosis during treatment with ruxolitinib plus prednisolone in a patient with primary myelofibrosis: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2018;57:1297-300.
22. Arana C, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis. *Future Oncol* 2015;11:719-33.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.