

# Achtergronden bij de richtlijn Essentiële trombocytemie 2019

Background with the guideline Essential thrombocythaemia 2019

dr. P.A.W. te Boekhorst<sup>1</sup>, dr. S. Kersting<sup>2</sup>, dr. N.P.M. Schaap<sup>3</sup>, dr. M.J. Wondergem<sup>4</sup>, dr. R.A.P. Raymakers<sup>5</sup>,  
namens de CML-MPN werkgroep

## SAMENVATTING

Recentelijk zijn de richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van de myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) essentiële trombocytemie (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 tweede deel worden de belangrijkste wijzigingen in de richtlijn ET met betrekking tot diagnostiek en behandeling toegelicht. Deze richtlijn bevat tevens advies met betrekking tot het begeleiden van patiënten met een MPN gecompliceerd door een splanchnicustrombose en die van zwangeren met MPN.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:171-7)

## SUMMARY

Recently, the updated Dutch guidelines for diagnosis and treatment of the myeloproliferative neoplasms (MPN) essential thrombocythaemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF) were published. In this second out of three publications we will focus on updated issues in diagnosing and treating ET patients. This guideline also includes therapeutic advice how to manage MPN patients with splanchnic vein thrombosis and the management of pregnancy in MPN.

## INLEIDING

De Nederlandse richtlijn Essentiële trombocytemie (ET) 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.<sup>1</sup> Ook internationaal zijn er gereviseerde richtlijnen verschenen. De belangrijkste internationale richtlijn is afkomstig van de 'European LeukemiaNet' en werd gepubliceerd in 2018.<sup>2</sup> Aan deze richtlijn werkten diverse

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

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

Belangenconflict/financiële ondersteuning: dr. P.A.W. te Boekhorst: adviesraad Novartis, Celgene; dr. S. Kersting: adviesraden Novartis, Abbvie, Janssen; dr. R. Raymakers: adviesraad Novartis, sprekersgeld Novartis; dr. N.P.M. Schaap: adviesraad Novartis, Celgene; prof. dr. H.C. Schouten: adviesraad Novartis, Sanofi; dr. P. Westerweel: adviesraad Novartis, onderzoeksgelden Novartis; dr. M. J. Wondergem: adviesraden Novartis, Sanofi, sprekersgeld Novartis, Gilead; prof. dr. S. Zweegman: adviesraden Celgene, Takeda, Janssen, onderzoeksgelden Celgene, Takeda, Janssen, Amgen.

**Trefwoorden:** essentiële trombocytemie, myeloproliferatieve neoplasieën, richtlijnen

**Keywords:** essential thrombocythaemia, myeloproliferative neoplasms, guideline

ONTVANGEN 5 MAART 2019, GEACCEPTEERD 20 MAART 2019.

**TABEL 1.** Diagnostische criteria essentiële trombocytose (ET) WHO 2016.<sup>1</sup>

'Major' criteria
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trombocytenaantal <math>\geq 450 \times 10^9/l</math></li> <li>2. Beenmergbiopt met proliferatie van met name de megakaryocytair reeks met toename van aantal van vergrote, rijpe megakaryocyten met hyperlobulaire nuclei Geen significante toename of linksverschuiving in de neutrofiële granulopoëse of erythropoëse en zeer zelden beperkte toename (graad 1) van reticuline vezels</li> <li>3. Uitsluiten van <i>BCR-ABL1+</i> CML, PV, PMF, MDS of andere myeloïde maligniteiten volgens de WHO-criteria</li> <li>4. Aanwezigheid van <i>JAK2</i>-, <i>CALR</i>- of <i>MPL</i>-mutatie</li> </ol>
'Minor' criterium
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van een klonale marker of afwezig zijn van reactieve trombocytose</li> </ul>
Diagnose ET
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vier 'major' criteria</li> <li>• Eerste drie 'major' criteria en het 'minor' criterium</li> </ul>

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 ET werd geautoriseerd op 9 januari 2019 en de definitieve en volledige tekst is terug te vinden via de navolgende link: [www.hematologienederland.nl/essentieel-trombocytose-et-2011](http://www.hematologienederland.nl/essentieel-trombocytose-et-2011).

## DIAGNOSTIEK

De in 2016 herziene WHO-classificatie beschrijft de diagnostische criteria (zie *Tabel 1*) voor de diagnose ET.<sup>1</sup> Om de diagnose volgens de WHO-criteria te kunnen stellen, is onderzoek van bloedbeeld en moleculair onderzoek noodzakelijk in combinatie met beenmergonderzoek (zie *Tabel 1*). Hiermee kan onderscheid worden gemaakt tussen ET en pre-fibrotische myelofibroze. Indien bij bloedonderzoek al een moleculaire drivermutatie (*JAK2*, *CALR*, *MPL*-mutatie) is gevonden en een geïsoleerde trombocytose, maar geen indicatie voor het starten van cytoreductieve therapie, dan kan naar de mening van de werkgroep worden overwogen het beenmergonderzoek uit te stellen. Wel dient altijd een CML te worden uitgesloten (ook *BCR-ABL* bij het moleculair onderzoek) ook in geval van de aanwezigheid van een drivermutatie.<sup>2</sup>

Aangezien het risico op trombotische complicaties bij ET net als bij PV afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren, dienen deze bij diagnose te worden bepaald.<sup>3</sup> Verworven ziekte van Von Willebrand type II (VvWD) kan voorkomen bij extreme trombocytose, maar ook bij lagere

trombocytenaantallen.<sup>4</sup> Een verminderde ratio van Von-Willebrand-ristocetine-activiteit ten opzichte van Von-Willebrand-antigeen is daarbij het meest voorspellend.<sup>5</sup> De werkgroep adviseert in geval van verhoogde bloedingsneiging en/of indien ingrepen met hoog bloedingsrisico worden verricht VvWD uit te sluiten. Indien vWD wordt vastgesteld, zijn trombocytenaggregatieremmers gecontra-indiceerd en behoort cytoreductieve therapie te worden gestart. Bij normalisatie van het trombocytenaantal verdwijnt de vWD en kan trombocytenaggregatieremming worden hervat.

Daarnaast hebben patiënten met ET vaak ziektegerelateerde klachten die de kwaliteit van leven ernstig kunnen beïnvloeden. Dit kan bij diagnose en follow-up worden vastgelegd met de MPN-SAF-vragenlijst.<sup>6</sup>

## BEHANDELING, BEHANDELINDICATIES EN RISICO-INDELING

De behandeling van patiënten met ET 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-ET-myelofibroze (MF) en acute myeloïde leukemie (AML) kan met de huidige medicatie niet worden beïnvloed, maar is bij een correcte diagnose ET echter zeer laag. Gebaseerd op retrospectieve gegevens lijkt het risico op transformatie van ET naar post-ET-myelofibroze lager te zijn bij een negatieve *JAK2*-mutatiestatus.<sup>7</sup>

**TABEL 2.** IPSET-criteria voor tromboserisico.<sup>8</sup>

Risicofactor	Hazardratio	Score
Leeftijd >60 jaar	1,50	1
Cardiovasculaire risicofactoren	1,56	1
Eerdere trombo-embolische complicatie	1,93	2
JAK2V617F-mutatie	2,04	2
Laag risico score 0-1 Intermediair risico 2 Hoog risico ≥ 3		
IPSET='International Prognostic Score for thrombosis in Essential Thrombocythemia'		

Vanwege het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties is trombocytenuitremming in principe bij alle patiënten geïndiceerd.<sup>3</sup> Indien sprake is van klinische bloedingsneiging en/of VvWD (activiteit <30%) dient dit eerst met cytoreductieve therapie te worden behandeld. Indien een patiënt om andere redenen een verhoogd risico op bloedingen heeft, moet dit worden afgewogen tegen het risico op trombose. In het verleden zijn diverse risicofactoren op het krijgen van trombo-embolische complicaties beschreven, waarbij het retrospectieve karakter van de verschillende onderzoeken de interpretatie daarvan bemoeilijkt. In 2012 werd een risicoscore gepubliceerd om de risicofactoren en bijbehorend risico op trombo-embolische complicaties bij ET in te schatten: de zogenoemde 'International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia' (IPSET-thrombosis, zie Tabel 2).<sup>8</sup> In deze score zijn bijvoorbeeld ook de klassieke cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus meegenomen. Bij patiënten jonger dan 60 jaar en 0 punten bij IPSET-thrombosis kan worden overwogen geen trombocytenuitremming te starten. Conform de ELN-criteria is de werkgroep echter wel van mening dat alle patiënten ouder dan 60 jaar ongeacht de IPSET-thrombosisscore bij voorkeur moeten worden behandeld met trombocytenuitremming (tenzij bloedingsneiging of VvWD) en cytoreductieve therapie. De vele retrospectieve gegevens ondersteunen hogere leeftijd als een belangrijke risicofactor.

## BEHANDELING

Ten opzichte van de richtlijn uit 2011 zijn er weinig wijzigingen ten aanzien van de behandelmogelijkheden (zie Tabel 3, pagina 174). De mogelijkheden voor de eerste lijn, hydroxy-

carbamide en gepegyleerd interferon- $\alpha$ , 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 bij PV-patiënten, bij ET-patiënten zijn geen resultaten beschikbaar. De resultaten van de onderzoeken zijn voornamelijk in abstractvorm verschenen.<sup>9-11</sup> De langetermijnresultaten van deze studies, met name het risico op overgang naar MF of AML, zijn voornamelijk onduidelijk. Bij het maken van de keuze kan bijvoorbeeld rekening worden gehouden met de hogere incidentie van non-melanomahuidtumoren bij langdurig hydroxycarbamide-gebruik.<sup>12</sup> Ten aanzien van de startdosering van gepegyleerd interferon- $\alpha$  beveelt de werkgroep aan om met een lage startdosering, 45 microgram/week subcutaan (s.c.), te beginnen en zo de verdraagzaamheid te verbeteren. Indien cytoreductie wordt gestart, dient een trombocytenuitremming van  $400 \times 10^9/l$  of lager te worden nagestreefd. In de tweede lijn zijn, afhankelijk van het voorgeschreven middel in de eerste lijn, dezelfde therapeutische mogelijkheden voorhanden. Als toevoeging daarbij is ook anagrelide te gebruiken ter verlaging van het trombocytenuitremming. Een gerandomiseerd onderzoek bij ET-patiënten met hydroxycarbamide versus anagrelide leek initieel in het nadeel van anagrelide uit te vallen.<sup>13</sup> In een ander gerandomiseerd onderzoek bleek anagrelide echter niet inferieur te zijn.<sup>14</sup> Dit kan mogelijk worden verklaard door de verschillende diagnostische criteria gebruikt voor het stellen van de diagnose ET. In de studie waarbij non-inferioriteit van anagrelide werd aangetoond, zijn op de WHO 2016 gelijkende diagnostische criteria gebruikt, terwijl de diagnostische criteria gehanteerd bij de andere studie op een oudere classificatie waren gebaseerd. Mogelijk kan er wel een toename in reticu-

**TABEL 3.** Behandel mogelijkheden bij essentiële trombocytemie.

Eerste lijn
Hydroxycarbamide, startdosering 1 dd 500-1.000 mg oraal
Gepegyleerd interferon- $\alpha$ -2a (Pegasys®), startdosering 45-90 microgram/week s.c.
Tweede lijn
Hydroxycarbamide, startdosering 1 dd 500-1.000 mg oraal
Gepegyleerd interferon- $\alpha$ -2a (Pegasys®), startdosering 45-90 microgram/week s.c.
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
Combinatie van behandelingen

linevorming van het beenmerg worden gezien bij langdurig anagrelide-gebruik.<sup>15</sup> Er is echter geen overtuigend bewijs voor het klinisch belang hiervan op lange termijn gerapporteerd. Gezien de kans op het optreden van sinustachycardie bij gebruik van dit middel, is dit middel minder geschikt voor cardiaal belaste ET-patiënten.

In enkele gevallen kan niet met monotherapie worden volstaan om de streefwaarde van het trombocytenaantal te bereiken. Alhoewel er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van combinatietherapie van eerdergenoemde middelen, kan dat worden overwogen.

Het gebruik van ruxolitinib versus 'best-available therapy' (BAT) is bij hoogrisico-, hydroxycarbamide-resistente of intolerante ET-patiënten in een gerandomiseerd onderzoek nader onderzocht. Het primaire eindpunt, de trombocytenrespons, liet geen voordeel zien indien ruxolitinib werd gebruikt in vergelijking met BAT. Bij 50% van de patiënten werd overigens hydroxycarbamide gegeven in de BAT-groep. Ook werd geen verschil in het optreden van trombo-embolische complicaties of bloedingen gevonden.<sup>16</sup> Ruxolitinib is niet geregistreerd voor de indicatie ET. Om deze reden en gezien het beperkt beschikbaar zijn van gegevens stelt de werkgroep zich op het standpunt geen ruxolitinib aan ET-patiënten voor te schrijven.

### BIJZONDERE SITUATIES

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

Aangezien MPN ook kan voorkomen bij jongere patiënten,

kan zwangerschap bij deze patiëntengroep voorkomen, wat een specifiek beleid behoeft ter preventie van complicaties.

### MPN EN SPLANCHNICUSTROMBOSE

Splanchnicustrombose is een veneuze trombo-embolie van een of meer van de abdominale venen (portale, splenale, mesenteriale of supra-hepatische venen) en kan ernstige bloedingen als gevolg van varices veroorzaken. Indien sprake is van ET volgens de WHO-criteria is er een indicatie voor cytoreductieve therapie op basis van het optreden van een trombo-embolische complicatie.<sup>3</sup> In principe is er bij alle patiënten een indicatie voor therapeutische antistolling, maar dit dient te worden afgewogen tegen het risico op bloedingen (bijvoorbeeld slokdarmvarices).<sup>17</sup> Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om algemene aanbevelingen te doen over het toevoegen van trombocytenaggregatieremming naast therapeutische antistolling, aangezien het bloedingsrisico hierdoor kan vergroten. Er is slechts één retrospectief onderzoek beschikbaar dat een beschermend effect laat zien van gecombineerde behandeling met trombocytenaggregatieremming en vitamine-K-antagonisten op het tromboserisico.<sup>18</sup> Bij de individuele patiënt kan deze combinatie worden overwogen op basis van kenmerken van de trombose en afwezigheid van risicofactoren voor bloeding.

### AANBEVELINGEN

- Cytoreductieve therapie indien trombocyten  $>450 \times 10^9/l$  zijn en streef bij behandeling naar trombocytenaantal  $<400 \times 10^9/l$ .
- Levenslang therapeutische antistolling (tenzij contra-indicatie).
- Overweeg trombocytenaggregatieremming naast

**TABEL 4.** Risicofactoren bij zwangerschap.

Risicofactor
Trombose in voorgeschiedenis
Bloeding in voorgeschiedenis
Bij eerdere zwangerschap $\geq 3$ spontane abortus binnen eerste trimester
Bij eerdere zwangerschap spontane abortus in tweede of derde trimester
Bij eerdere zwangerschap intra-uteriene sterfte
Bij eerdere zwangerschap pre-eclampsie <37 weken, intra-uteriene groeiachterstand of aanwijzingen voor placentadisfunctie
Bij eerdere zwangerschap bloeding of post-partumbloeding met transfusienoodzaak
Bij huidige zwangerschap abnormale flow in de uteriene arteriën op 20/24 weken
Vooraf of tijdens huidige zwangerschap trombocyten $>1.000 \times 10^9/l$
Behandeling bij afwezigheid van risicofactoren
Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg/dag
Profylactische dosering laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) in het kraambed
Indien stijging trombocytenaantal $>1.000 \times 10^9/l$ start gepegyleerd interferon- $\alpha$
Behandeling bij risicofactor trombocyten $>1.000 \times 10^9/l$
Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg/dag
Start gepegyleerd interferon- $\alpha$ , streef naar trombocyten $<400 \times 10^9/l$
Profylactische dosering LMWH in het kraambed
Behandeling bij andere risicofactoren dan trombocytose
Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg/dag
Start gepegyleerd interferon- $\alpha$ , streef naar trombocyten $<400 \times 10^9/l$

therapeutische antistolling indien laag bloedingsrisico en hoog tromboserisico.

### MPN EN ZWANGERSCHAP

Helaas zijn er slechts beperkte gegevens, veelal afkomstig uit observationele retrospectieve onderzoeken, over dit onderwerp beschikbaar. Het merendeel van deze gegevens is afkomstig van zwangerschap bij ET-patiënten, kleine series zijn afkomstig bij PV. Het risico bij zwangeren met ET op een spontane abortus in het eerste trimester lag in een

oudere studie op 27% met een 'live birth'-percentage van slechts 65%.<sup>19</sup> Hierbij bleek met name de *JAK2*-mutatie-status een negatief prognostische waarde te hebben. *JAK2*-positieve patiënten hadden een oddsratio van 2,02 (95%-BI 1,1-3,8) op het ontwikkelen van complicaties tijdens de zwangerschap in vergelijking met *JAK2*-negatieve patiënten. Het beleid is gebaseerd op de weinige retrospectieve gegevens die beschikbaar zijn en valt in de categorie 'expert opinion'. Het in de richtlijn geformuleerde beleid is afkomstig uit de internationaal beschikbare richtlijnen en adviezen (ELN,

## BELANGRIJKSTE WIJZIGINGEN ET-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.**
- 2 Bij het beoordelen van de risicoclassificatie voor het risico op trombo-embolische complicaties, verdient het de aanbeveling de IPSET-score te gebruiken.**
- 3 In geval van een IPSET-score van 0 en indien de patiënt jonger is dan 60 jaar, kan worden overwogen geen trombocytenuitremming te starten.**
- 4 Ruxolitinib is vooralsnog niet geregistreerd voor de indicatie ET en er zijn onvoldoende gegevens om 'off-label'-gebruik te adviseren.**

Britse richtlijn). Bij het beleid dient rekening te worden gehouden met risicofactoren die de kans op complicaties kunnen verhogen. Deze risicofactoren bestaan uit een aantal klinische risicofactoren en een aantal laboratoriumparameters en zijn in *Tabel 4* weergegeven. Het hierbij geformuleerde beleid bestaat dan uit de volgende adviezen:

- Behandeling bij afwezigheid van risicofactoren:
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Profylactische dosering laagmoleculairgewichtsheparine (LMWH) in het kraambed
  - Indien stijging trombocytenaantal  $>1.000 \times 10^9/l$  start gepegyleerd interferon- $\alpha$
- Behandeling bij risicofactor trombocyten  $>1.000 \times 10^9/l$ :
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Start gepegyleerd interferon- $\alpha$ , streef naar trombocyten  $<400 \times 10^9/l$
  - Profylactische dosering LMWH in het kraambed
- Behandeling bij andere risicofactoren dan trombocytose:
  - Acetylsalicylzuur 80 mg/carbasalaatcalcium 100 mg/dag
  - Start gepegyleerd interferon- $\alpha$ , streef naar trombocyten  $<400 \times 10^9/l$
  - LMWH gedurende gehele zwangerschap en het kraambed; therapeutische dosering LMWH indien behandeling met orale antistollingstherapie voor de zwangerschap, anders profylactische dosering LMWH

Alhoewel de beschikbare gegevens vooral afkomstig zijn van zwangeren met ET, zijn er geen aanwijzingen om bij zwangeren met PV of PMF een ander beleid te voeren. Alhoewel deze richtlijn het beleid bij ET-patiënten beschrijft, dient voor de volledigheid, in aanvulling op het beleid bij PV-patiënten, te worden gesteld dat de Ht-waarde wel strikt gereguleerd dient te worden. Internationaal wordt een grenswaarde van 0,40 l/l aangehouden.

## 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. Martin-Cabrera P, et al. BCR-ABL1-positive and JAK2 V617F-positive clones in 23 patients with both aberrations reveal biologic and clinical importance. *Br J Haematol* 2017;176:131-43.
3. Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-69.
4. Tiede A, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-85.
5. 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.
6. 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.
7. Tefferi A, et al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:94-108.
8. Barbui T, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128-33.
9. Gisslinger H, et al. Long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in patients with polycythemia vera - final phase I/II pegivera study results. *ASH* 2018, abstr 3030.
10. 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.
11. 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

**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 Vallei, Ede
- Dr. R. van Wijk, universitair hoofddocent, UMC Utrecht, Utrecht
- Prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

- vera and essential thrombocythemia: results of Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial. *ASH* 2018; abstr 3032.
12. 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.
13. Harrison CN, 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.
14. Gisslinger H, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013;121:1720-8.
15. Campbell PJ, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2991-9.
16. Harrison CN, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *Blood* 2017;26; 130:1889-97.
17. Riva N, et al. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res* 2012;130(Suppl 1):S1-3.
18. Hoekstra J, et al. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011;9:2208-14.
18. Passamonti F, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007;110:485-9.

ALLE GEPUBLICEEERDE ARTIKELEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

**WWW.ARIEZ.NL**

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