

Informatie voor de  
huisarts over

## Myeloproliferatieve neoplasmata



VSOP



 **MPN**  
STICHTING

 **nhg**  
nederlands huisartsen  
genootschap

# Inhoud

---

INLEIDING	Pagina 1
TOTSTANDKOMING	Pagina 1
MYELOPROLIFERATIEVE NEOPLASMATA	Pagina 2
Enkele feiten	Pagina 2
- Vóórkomen	Pagina 2
- Etiologie en erfelijkheid	Pagina 2
- Diagnose	Pagina 3
- Beloop	Pagina 3
- Prognose	Pagina 3
Symptomen	Pagina 4
Beleid	Pagina 5
Zwangerschap en anticonceptie	Pagina 7
Aandachtspunten voor de huisarts	Pagina 8
Consultatie en verwijzing	Pagina 10
LITERATUURLIJST	Pagina 11
VERANTWOORDING	Pagina 12

# Inleiding

---

Mensen met een zeldzame, vaak chronische aandoening hebben in veel gevallen gedurende een langere periode frequent contact met (verschillende) zorgverleners. Medisch specialisten en huisartsen hebben daarbij hun eigen rol en mensen met een zeldzame aandoening hebben verschillende behoeften bij iedere zorgverlener.<sup>7</sup> Een van de behoeften, van zowel patiënt als huisarts, is dat de huisarts bekend is met de betreffende aandoening. Deze huisartsenbrochure voorziet in die behoefte.

Primair is deze brochure geschreven voor huisartsen die in hun praktijk te maken hebben met iemand met een myeloproliferatief neoplasma (essentiële trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) of primaire myelofibrose (MF)). De informatie kan echter ook gebruikt worden door andere zorgverleners. In de brochure is de relevante informatie gebundeld en worden expliciete aandachtspunten voor de huisarts aangegeven. De inhoud richt zich met name op de fase nádat de diagnose is gesteld.

De brochure is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinion, in samenspraak met medisch adviseurs (zie [Verantwoording](#)). Bij de expertisecentra is de meest recente stand van zaken bekend (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Bij twijfel en/of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.<sup>14</sup>

## Totstandkoming

---

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de [MPN Stichting](#), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties ([VSOP](#)) en het Nederlands Huisartsen Genootschap ([NHG](#)). Deze brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures. Deze zijn te raadplegen/downloaden via [www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten](http://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten) en de VSOP-websites [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl) en [www.zichtopzeldzaam.nl/documenten](http://www.zichtopzeldzaam.nl/documenten).

### **MPN Stichting**

De MPN Stichting behartigt de belangen van patiënten met MPN op een zo breed mogelijke wijze. Voor meer informatie zie [Verantwoording](#) en [www.mpn-stichting.nl](http://www.mpn-stichting.nl).

### **De Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**

De VSOP ondersteunt ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - en werkt met hen samen aan betere zorg voor en preventie van deze aandoeningen. Voor meer informatie zie [Verantwoording](#) en [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl).

### **Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Voor meer informatie zie [Verantwoording](#) en [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Deze brochure is mede tot stand gekomen dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, september 2016

# Myeloproliferatieve neoplasmata

Myeloproliferatieve neoplasmata (MPN) zijn zeldzame hematopoëtische neoplasieën. Onder MPN worden verschillende aandoeningen verstaan:

- essentiële trombocytose (ET): een teveel aan trombocyten in het bloed door verhoogde proliferatie van megakaryocyten in het beenmerg;
- polycythaemia vera (PV): een teveel aan erythrocyten, met vaak ook een teveel aan trombocyten en/of leukocyten in het bloed;
- primaire myelofibrose (MF): fibrose in het beenmerg, hetgeen vaak gepaard gaat met (onrijpe) leukocyten en erythrocyten in het bloed (leuko-erythroblastose), splenomegalie en extramedullaire hematopoëse;
- chronische myeloïde leukemie (CML): klonale proliferatie met overheersen van de proliferatie van de myeloïde cellijn en splenomegalie;
- chronische eosinofiele leukemie (CEL): klonale proliferatie van eosinofiele granulocyten;
- chronische neutrofiële leukemie (CNL): proliferatie van neutrofiële granulocyten.

In deze brochure worden alleen ET, PV en MF besproken. Voor meer informatie over CML verwijzen we u naar de [Nederlandse Vereniging voor Hematologie](#). CEL en CNL zijn zeer zeldzaam en vallen buiten het bestek van deze brochure.

MPN ontstaan door een constitutioneel actieve JAK2-signaalroute. De hematopoëtische stamcellen delen dan ongeregeerd, dus ook in afwezigheid van groeifactoren. Een groot deel van de patiënten heeft somatische (tijdens het leven ontstane) mutaties in het *JAK2*-, *CALR*- of *MPL*-gen.

MPN-patiënten hebben door de erythro-, leuko- en trombocytose een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombotische complicaties. ET-patiënten met ernstige trombocytose kunnen ook bloedingsproblemen krijgen door verbruik van Von-Willebrandfactor. Veelvoorkomende klachten zijn vermoeidheid (ook bij normale bloedwaarden), concentratieproblemen, (aquagene) jeuk, botpijn, koorts, nachtzweeten, symptomen van splenomegalie, verminderde eetlust en vermagering. Zowel ET als PV kan, soms na vele jaren, overgaan in MF. Afhankelijk van het type MPN, treedt bij een klein deel van de patiënten (< 5%) transformatie op naar acute myeloïde leukemie. Deze kans is het kleinst bij ET.

Het beleid bij MPN is gericht op preventie van trombo-embolische complicaties (met trombocytenaggregatieremmers en zo nodig celgroeiremmende middelen). Met de komst van JAK2-remmers zijn ook de constitutionele ziektegerelateerde symptomen (jeuk, koorts, gewichtsverlies) te verminderen.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

#### Incidentie

- ET: 0,6-2,5 per 100.000 mensen per jaar;
- PV: 0,7-2,6 per 100.000 mensen per jaar;
- MF: 0,5-1,5 per 100.000 mensen per jaar.

• **Prevalentie** Naar schatting hebben 200 per 1.000.000 mensen een MPN. In een gemiddelde huisartsenpraktijk heeft een huisarts gedurende een 30-jarige loopbaan gemiddeld 1-2 MPN-patiënten in zijn praktijk.

• **Geslacht** ET komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. PV en MF komen iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

- **Leeftijd** Bij ET en PV is de gemiddelde leeftijd bij diagnose 55-60 jaar. De mediane leeftijd bij diagnose van MF is 65-70 jaar. Ongeveer 20% van de ET- en PV-patiënten en 10% van de MF-patiënten is jonger dan 40 jaar.

#### Etiologie en erfelijkheid

- **Etiologie** MPN ontstaan door een constitutioneel actieve JAK2-signaalroute. De hematopoëtische stamcellen delen dan ongeregeerd, dus ook in afwezigheid van de specifieke groeifactoren zoals erythropoëtine. JAK2-overactiviteit wordt in 95% van de PV-patiënten en 50% van de ET- en

MF-patiënten veroorzaakt door een specifieke mutatie, de *JAK2V617F*-mutatie. Bij de overige patiënten liggen vaak andere mutaties in de receptor-signaalroute ten grondslag aan de overactiviteit, zoals een mutatie in exon 12 van het *JAK2*-gen, mutaties in het *CALR*-gen (20-30% van de ET- en MF-patiënten, 5% van de PV-patiënten) of het *MPL*-gen (trombopoëtinereceptor) (5% van de ET- en MF-patiënten).

- **Erfelijkheid** MPN zijn niet erfelijk. De mutaties bij MPN ontstaan tijdens het leven (somatische mutaties). In zeldzame gevallen komen MPN vaker in één familie voor, soms samen met andere hematopoëtische maligniteiten.

### Diagnose

- **Algemeen** Een internist/hematoloog stelt de diagnose MPN. Veelal is hiervoor beenmergonderzoek en moleculair onderzoek nodig. Bij een deel van de patiënten kan de hematoloog geen eenduidige diagnose stellen, maar is er sprake van een grijs gebied (bijvoorbeeld tussen ET en PV, waarbij naast trombocytose ook sprake is van een leuko-/erythrocytose).
- **ET** Bij ET is er sprake van een persisterende trombocytose ( $> 450 \times 10^9/L$ ) in het bloed, een toename van megakaryocyten in het beenmerg en meestal aanwezigheid van een mutatie in *JAK2*, *CALR* of *MPL*. De hematoloog onderzoekt of de patiënt cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, diabetes mellitus en hypercholesterolemie) heeft. Op basis van bovenstaande kenmerken maakt de hematoloog een inschatting van het risico op vasculaire complicaties en stelt hij de behandelindicatie vast. Bij een trombocytenaantal  $> 1.000-1.500 \times 10^9/L$  verricht de hematoloog aanvullend onderzoek naar een verworven ziekte van Von Willebrand.
- **PV** PV-patiënten hebben een verhoogd hematocriet (Ht), verhoogd hemoglobinegehalte (Hb) en verlaagde erytropoëtiespiegel. Bij 95% van de PV-patiënten kan een *JAK2*-mutatie worden aangetoond. Beenmergonderzoek geeft aanvullende informatie over de mate van fibrosering en daarmee de prognose. Wanneer er geen klinische aanwijzingen zijn voor beenmergfibrose of de prognostische waarde van minder belang is, zoals bij hoge leeftijd, kan de hematoloog de patiënt adviseren om van een beenmergbiopsie af te zien.
- **MF** Bij MF is er vaak sprake van anemie, een leuko-erythroblastair bloedbeeld en een verhoogd lactaatdehydrogenasegehalte in het bloed. Vaak is er daarnaast een splenomegalie en/of hepatomegalie, ontstaan door extramedullaire hematopoëse. Beenmergonderzoek geeft aanvullende informatie over de mate van fibrosering en daarmee de prognose. De meeste patiënten hebben een mutatie in *JAK2*, *CALR* of *MPL*.

### Beloop

- **Progressie naar myelofibrose** Bij 5-10% van de ET-patiënten en 5-30% van de PV-patiënten gaat de ziekte op den duur over in MF.
- **Progressie naar leukemie** Het risico op progressie naar een acute myeloïde leukemie (AML) is laag ( $< 5\%$ ), met het laagste risico bij ET en het hoogste risico bij MF. Transformatie ontstaat op basis van nieuwe somatische mutaties in een genetisch instabiele (getransformeerde) stamcel.

### Prognose

- **Doodsoorzaken** Vasculaire complicaties, hematologische maligniteiten en infecties zijn de belangrijkste doodsoorzaken.
- **ET** ET-patiënten hebben een nagenoeg normale levensverwachting mits de ziekte goed wordt behandeld.
- **PV** De levensverwachting van PV-patiënten is mogelijk iets verkort, maar is slecht te voorspellen, zeker gezien de nieuwe behandelmogelijkheden.
- **MF** De prognose van MF (ook na transformatie vanuit ET of PV) varieert sterk, van overlijden binnen 2 jaar tot milde vormen waarbij de overleving meer dan 15 jaar is. Factoren die invloed hebben op de prognose zijn: additionele somatische mutaties, cytogenetische afwijkingen, leeftijd, splenomegalie, anemie, transfusie-afhankelijkheid, leukocytose of leukopenie, trombopenie en blastenpercentage in het bloed. Een allogene stamceltransplantatie bij MF-patiënten is over het algemeen curatief. Wel is de mortaliteit hoog, door de transplantatie zelf en door 'graft-versus-host-disease'.
- **Leukemie** Bij transformatie naar AML is de prognose nog minder gunstig. Nadat de leukemie in remissie is gebracht, kan de arts een allogene stamceltransplantatie voorstellen. Deze behandeling is alleen mogelijk bij patiënten met een redelijke conditie en tot een leeftijd van 65-75 jaar.

## SYMPTOMEN

---

### **Essentiële trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) en primaire myelofibroze (MF)**

- **Vermoeidheid** Een groot deel van de patiënten heeft last van ernstige chronische vermoeidheid en concentratieproblemen die hen beperken in activiteiten, ook bij normale bloedwaarden. Hierbij speelt vermoedelijk productie van cytokines in het beenmerg een rol.
- **Macrovasculaire trombo-embolische complicaties**
  - TIA en CVA.
  - Angina pectoris en myocardinfarcten.
  - Claudicatio intermittens.
  - Diep-veneuze trombose, soms gecompliceerd door longembolieën.
  - Budd-Chiarisyndroom (occlusie van de venae hepaticae), oesofagusvarices, trombose van de vena portae en de vena lienalis.
  - Pijnaanvallen in de rug of buik door circulatiestoornissen van de nieren, bijniereën of buikorganen.
- **Microvasculaire trombo-embolische complicaties**
  - Duizeligheid.
  - Oorsuizen.
  - Concentratieproblemen.
  - Kortdurende, voorbijgaande visuele stoornissen, zoals lichtflikkeringen, gele vlekken zien en/of (gedeeltelijke) uitval van het gezichtsvermogen. Deze symptomen worden vaak, maar niet altijd gevolgd door migraine-achtige hoofdpijn. Ook aanvalsgewijs wazig zien met beeldvervalsing komt voor.
  - Erythromelalgie (brandende pijn in de extremiteiten).
  - Acrocyanose.
- **Bloedingen** Bij een trombocytenaantal van  $> 1,500 \times 10^9/L$  neemt het risico op spontane bloedingen toe door een verworven tekort aan Von-Willebrandfactor.
- **Splenomegalie** met buikpijn, snel vol zitten, misselijkheid en gewichtsverlies.
- **Constitutionele symptomen** Nachtzweeten, gewichtsverlies en koorts.
- **Jeuk** Vooral na contact met water (van elke temperatuur), grote temperatuurverschillen, beweging en alcoholgebruik. De jeuk is vaak hevig en kan de kwaliteit van leven ernstig verminderen. Aquagene pruritus ontstaat binnen 15 minuten na contact met water en kan lang aanhouden (gemiddeld 40 minuten, soms een uur of langer). Er zijn meestal geen huidafwijkingen, soms urticaria of een erythemateuze rash. Ook kunnen secundaire huidafwijkingen ontstaan door krabben.
- **Botpijn.**

### **Essentiële trombocytose (ET)**

- **Migraine-achtige verschijnselen.**
- **Geen verschijnselen** De helft van de ET-patiënten heeft geen klachten ten tijde van de diagnose. De trombocytose is dan een toevallsbevinding bij onderzoek vanwege andere klachten.

### **Polycythaemia vera (PV)**

- **Tekenen van versterkte bloedaanmaak en overvulling** zoals een plethorisch gelaat, rode handen en voeten en bloeddorlopen ogen.
- **Jicht en nierstenen** Door de hoge celaanmaak en -afbraak is het urinezuurgehalte vaak verhoogd en hebben PV-patiënten een verhoogd risico op jicht en nierstenen.

### **Primaire myelofibroze (MF)**

- **Cytopenie** met als symptomen:
  - *Anemie* (35-50% van de patiënten): vermoeidheid, bleekheid, kortademigheid, hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen, klachten passend bij decompensatio cordis en angina pectoris.
  - *Verhoogde infectiegevoeligheid* door leukopenie.
  - *Bloedingen* als gevolg van trombocytopenie.

### Algemeen

- **Doel van de behandeling** MPN kunnen alleen curatief behandeld worden met een allogene stamceltransplantatie (SCT). Vanwege het hoge risico op morbiditeit en mortaliteit ondergaan alleen MF-patiënten een SCT indien er prognostisch ongunstige factoren aanwezig zijn en de leeftijd en conditie dit toelaten. Het beleid bij MPN is gericht op preventie van trombo-embolische complicaties, bloedingen en transformatie naar AML. Belangrijk is het verlichten van symptomen en daarmee het verhogen van de kwaliteit van leven.
- **Trombocytenaggregatieremmers**  
Trombocytenaggregatieremmers (acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium, clopidogrel) gaan trombose en daarmee microvasculaire stoornissen tegen. Bij patiënten met klinische bloedingsneiging, met een trombocytenaantal  $> 1.500 \times 10^9/L$  en bij aangetoonde verworven ziekte van Von Willebrand is cytoreductie de beste aanpak om de bloedingsneiging te verminderen. Hierbij moet de patiënt tijdelijk stoppen met trombocytenaggregatieremmers. Zodra de trombocytenwaarden genormaliseerd zijn, herstart de patiënt de trombocytenaggregatieremmers.
- **Celgroeiremmende middelen**
  - *(Gepegyleerd) interferon- $\alpha$*  remt mogelijk de ziekteprogressie. Patiënten verdragen gepegyleerd interferon qua bijwerkingen meestal het beste, hoewel sommige patiënten interferon in het geheel niet verdragen. Dertig procent van de gebruikers ervaart pijn en griepachtige verschijnselen na het injecteren. Langzaam opbouwen, 's avonds spuiten en paracetamol een half uur voor het spuiten kunnen helpen. Andere bekende bijwerkingen zijn vermoeidheid, depressieve klachten en auto-immuunaandoeningen als thyreoïditis.
  - *Anagrelide* remt de aanmaak van trombocyten, maar niet van de andere cellijnen. Bijwerkingen zijn hoofdpijn, diarree, vermoeidheid en soms palpitations en tachycardie. Hartproblemen en hypertensie zijn relatieve contra-indicaties voor anagrelide.
  - *Hydroxycarbamide* is een mild cytostaticum dat de aanmaak van alle bloedlijnen remt. Artsen schrijven hydroxycarbamide voor om leukocytose, trombocytose, verhoogd hematocriet en splenomegalie te verminderen. Mogelijke bijwerkingen zijn gastro-intestinale symptomen, droge huid, hyperkeratose, verminderde fertiliteit bij mannen en ulcera op de benen en in de mond. Indien ulcera ontstaan tijdens hydroxycarbamidegebruik, is er een relatieve contra-indicatie voor gebruik en moet de patiënt een lagere dosis gebruiken of helemaal stoppen. Ook kan hydroxycarbamide het reuk- en smaakvermogen aantasten.
- Ook *busulfan* en <sup>32</sup>*fosfor* remmen de celgroei. Vanwege het verhoogde risico op leukemie schrijven artsen deze middelen niet voor bij jongere patiënten.
- **Immuunmodulerende middelen** Lenalidomide en thalidomide in combinatie met prednison remmen de aanmaak van cytokines en verminderen anemie en splenomegalie. Patiënten verdragen lenalidomide meestal goed. De voornaamste bijwerkingen van thalidomide zijn slaapproblemen, obstipatie en irreversibele perifere polyneuropathie. Lenalidomide heeft daarom de voorkeur boven thalidomide, zeker bij langdurig gebruik. Lenalidomide is voor deze indicatie niet geregistreerd, dus patiënten kunnen het alleen verkrijgen op off-label voorschrift van een hematoloog.
- **JAK2-remmers** Ruxolitinib is op dit moment (2016) de enige geregistreerde JAK2-remmer in Nederland. JAK2-remmers verminderen vooral splenomegalie, constitutionele symptomen, jeuk en vermoeidheid bij PV en MF. De belangrijkste bijwerkingen zijn cytopenie (anemie en trombocytopenie), hoofdpijn, duizeligheid, diarree en obstipatie. Patiënten mogen niet abrupt stoppen met ruxolitinib vanwege een verhoogd risico op een rebound-fenomeen, met sterke groei van de milt. Er is sprake van geneesmiddeleninteractie, beïnvloeding van de klaring op basis van Cyp3A4- en Cyp2C9-inductie of -remming, met onder andere claritromycine, ciprofloxacine, itraconazol, ketoconazol, cimetidine, verapamil, Sint Janskruid en grapefruitsap.
- **Allogene stamceltransplantatie** De enige curatieve optie voor MF is een allogene SCT. Dit is echter alleen geschikt voor patiënten jonger dan 65-75 jaar zonder veel comorbiditeit. Vanwege de hoge morbiditeit en mortaliteit maken de hematoloog en de patiënt samen een goede risico-inschatting op basis van prognostische factoren en comorbiditeit. Tegenwoordig gebruiken patiënten JAK2-remmers om de symptomen voorafgaand aan de SCT zoveel mogelijk te verminderen, waardoor de resultaten van SCT lijken te verbeteren.
- **Vermoeidheid** De meeste MPN-patiënten hebben last van chronische vermoeidheid en concentratieproblemen, ook bij goede bloedwaarden. Dit kan het sociale leven ernstig beïnvloeden. Het vaststellen van de juiste oorzaak van de vermoeidheid is belangrijk. Wanneer artsen ten onrechte de diagnose 'burn-out' stellen, staat dit een goede behandeling in de weg. De behandelingsopties voor de vermoeidheid zijn beperkt. Ruxolitinib remt indirect de aanmaak van cytokines en heeft daardoor vaak een positief effect op de vermoeidheid. Bij sommige patiënten neemt de vermoeidheid af na behandeling met lenalidomide of interferon. Naast een goede balans tussen voldoende rust en voldoende activiteit kan cognitieve gedragstherapie helpen, indien de patiënt zelf moeite heeft met het

accepteren van de ziekte en/of met het omgaan met de beperkingen en belastbaarheidsgrenzen. Een revalidatiearts of fysiotherapeut kan begeleiding geven bij (aangepast) sporten om de conditie op peil te houden of te verbeteren.

- **Jeuk** Geef niet-medicamenteuze adviezen: niet te lang en te vaak douchen en de huid droog deppen in plaats van wrijven. Medicamenteuze behandeling met gepegyleerd interferon, naast eventueel antihistaminica, heeft de voorkeur. Recente onderzoeken toonden ook goede effecten van JAK2-remmers, sirolimus (off-label) en fotherapie (UVB/UVA). Bij onvoldoende effect van bovenstaande middelen kan de patiënt medicatie tegen neurogene jeuk proberen (capsaïcine, gabapentine, antidepressiva).

### **Essentiële trombocytose (ET)**

- **Laag risico** Voor patiënten met een laag risico (leeftijd < 60 jaar, zonder trombotische complicaties en cardiovasculaire risicofactoren) is carbasalaatcalcium 1 dd 100 mg of acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg voldoende.
- **Verhoogd risico** Bij een leeftijd > 60 jaar, trombocyten >  $1.500 \times 10^9/L$ , trombotische of hemorragische complicaties en/of cardiovasculaire risicofactoren moeten patiënten daarnaast celgroeiremmende middelen gebruiken.
- **Cardiovasculaire risicofactoren** De huisarts behandelt cardiovasculaire risicofactoren conform de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement](#).

### **Polycythaemia vera (PV)**

- **Flebotomie** Bij PV staat het reguleren van het Ht en daarmee de viscositeit van het bloed op de voorgrond. Met flebotomieën en zo nodig celgroeiremmers proberen hematologen bij de patiënt een streefwaarde van < 0,45 L/L voor mannen en < 0,42 L/L voor vrouwen te bereiken. Flebotomie heeft ijzerdepletie tot gevolg, wat de erythropoëse remt. Daarom suppleert de (huis)arts geen ijzer.
- **Trombocytenaggregatieremmers** Naast Ht-regulering schrijven artsen trombocytenaggregatieremmers voor om het risico op trombo-embolische complicaties te verlagen.
- **Celgroeiremmers** Patiënten met een leeftijd boven de 60 jaar en/of trombotische complicaties in de voorgeschiedenis gebruiken daarnaast celgroeiremmende middelen. Interferon- $\alpha$  en hydroxycarbamide zijn middelen van eerste keus. Bij resistentie of onacceptabele bijwerkingen van hydroxycarbamide kan de patiënt een JAK2-remmer proberen.
- **Cardiovasculaire risicofactoren** De huisarts behandelt cardiovasculaire risicofactoren conform de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement](#).

- **Gastro-intestinaal bloedverlies** Bij een onverklaarde daling van het Hb-gehalte of wanneer de patiënt onverwacht minder vaak flebotomieën nodig heeft, is de (huis)arts extra bedacht op bloedverlies via de tractus digestivus. Een aanknopingspunt door het verlaagde gemiddelde corpusculair volume ontbreekt meestal doordat er door de flebotomieën al een microcytair bloedbeeld is ontstaan.
- **Jicht** Bij jicht kan de patiënt allopurinol (1 dd 300 mg) gebruiken als behandeling en ter preventie van nieuwe aanvallen. Dit advies wijkt af van de [NHG-Standaard Artritis](#).

### **Primaire myelofibroze (MF)**

- **Stamceltransplantatie** Primaire MF kan alleen genezen worden met een allogene stamceltransplantatie.
- **Ruxolitinib** Ruxolitinib is geïndiceerd bij MF (primair, post-ET of post-PV) indien er sprake is van splenomegalie en/of constitutionele symptomen. Ruxolitinib kan de splenomegalie in een deel van de patiënten verminderen, dan wel doen verdwijnen en heeft vaak een positief effect op de constitutionele symptomen. Er zijn aanwijzingen dat het een positief effect heeft op de prognose. Vanwege de hoge kosten (€ 4.000/maand) en noodzakelijk langdurig gebruik moet de hematoloog de indicatie voor gebruik kritisch stellen.
- **Trombocytenaggregatieremmers** De (huis)arts schrijft trombocytenaggregatieremmers voor om het risico op trombo-embolische complicaties te verlagen. Patiënten mogen deze middelen niet gebruiken bij trombocyten >  $1.500 \times 10^9/L$  en als zij een verworven ziekte van Von Willebrand hebben.
- **Celgroeiremmers** Patiënten gebruiken celgroeiremmers wanneer er sprake is van myeloproliferatie (leukocytose, trombocytose, symptomatische splenomegalie) of verworven ziekte van Von Willebrand.
- **Cardiovasculaire risicofactoren** De huisarts behandelt cardiovasculaire risicofactoren conform de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement](#).
- **Splenomegalie** Indien celgroeiremmers onvoldoende effect hebben op symptomatische splenomegalie, kan de patiënt splenectomie of miltbestraling overwegen.
- **Anemie** Bij patiënten met transfusieafhankelijke anemie schrijft de hematoloog erythropoëtine, foliumzuur, immuunmodulerende middelen (thalidomide, lenalidomide) en/of androgenen (danazol) voor. Bij slechts een klein deel van de patiënten zijn deze middelen effectief.
- **Busulfan en melfalan** Patiënten kunnen busulfan of melfalan overwegen indien andere celgroeiremmende middelen onvoldoende effect hebben of onacceptabele bijwerkingen geven en de levensverwachting beperkt is.



## ZWANGERSCHAP EN ANTICONCEPTIE

### **Preconceptieadvies**

- **Pre- en perinatale zorg** Vrouwen met MPN kunnen ondanks hun ziekte bijna altijd zwanger worden. De (huis)arts of verloskundige adviseert pre- en perinatale zorg in een perinatologisch centrum. De behandelend hematoloog en gynaecoloog overleggen samen over een behandelplan.
- **Voedingssupplementen** Vrouwen moeten voorzichtig zijn met voedingssupplementen (zoals ijzersuppletie) voor en tijdens de zwangerschap, omdat dit invloed kan hebben op de aanmaak van erythrocyten. De hematoloog en gynaecoloog kunnen hierover adviseren.
- **Celgroeiremmers** Vrouwen die zwanger willen worden en hydroxycarbamide of anagrelide gebruiken, moeten overstappen op (gepegyleerd of ongepegyleerd) interferon- $\alpha$  gezien de mogelijke teratogene effecten. Mannen die (nu of in de toekomst) kinderen willen, kunnen beter geen hydroxycarbamide gebruiken, omdat dit medicijn de fertiliteit kan verminderen.

### **Complicaties**

- **Foetale complicaties** Bij zwangeren met MPN treedt bij 26-36% een miskraam op. Ook het risico op intra-uteriene vruchtdood gedurende de verdere zwangerschap is verhoogd.
- **Maternale complicaties** Maternale complicaties (trombose en bloedingen) komen met name later in de zwangerschap en in het kraambed voor. Ernstige bloedingen en ernstige trombo-embolische complicaties komen voor bij respectievelijk 2% en 3% van de zwangere ET-patiënten. Bij PV-patiënten lijkt het risico op maternale complicaties hoger te liggen, hoewel dit mogelijk komt door het lage aantal beschreven zwangerschappen. De gynaecoloog controleert de bloeddorstrooming in de uterine bloedvaten met echografie in de 20<sup>e</sup> tot 24<sup>e</sup> week van de zwangerschap.

### **Medicatie tijdens de zwangerschap**

- **Trombo-embolische complicaties** Gynaecologen en hematologen houden het risico op trombo-embolische complicaties, placenta-insufficiëntie en bloedingen bij zwangeren met ET en PV zo laag mogelijk. Ook reguleren zij het Ht strikt bij zwangere PV-patiënten (streefwaarde < 0,40 L/L). Cytoreductie vindt plaats via flebotomieën en/of interferon- $\alpha$  (gepegyleerd of ongepegyleerd). Ter voorkoming van trombo-embolische complicaties schrijft de hematoloog of gynaecoloog acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium voor. Tevens kan het nodig zijn dat de zwangere laagmolecuulgewichtheparine gebruikt in het kraambed en bij hoogrisicozwangerschappen ook gedurende de hele zwangerschap.

- **Verbetering** Vaak verbeteren de bloedwaarden van MPN-patiënten onder invloed van zwangerschaps-hormonen. De patiënten voelen zich dan ook vaak beter. De bloedwaarden kunnen zelfs zo normaal worden dat de dosering van interferon- $\alpha$  omlaag kan. Dat geldt echter niet voor acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium.

### **Bevalling en kraamtijd**

Een klinische partus is geïndiceerd vanwege het verhoogde risico op bloedingen. Het is belangrijk dat de gynaecoloog of hematoloog de bloedwaarden van de moeder goed in de gaten houdt gedurende minimaal 6 weken na de bevalling. Zij heeft dan namelijk nog steeds een verhoogd risico op trombose en bloedingen.

### **Borstvoeding**

Borstvoeding wordt afgeraden bij gebruik van celgroeiremmende middelen (interferon- $\alpha$ , hydroxycarbamide). Bij het gebruik van acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium en heparine kunnen patiënten wel borstvoeding geven. De gynaecoloog kan hen hierover adviseren.

### **Anticonceptie**

Het gebruik van orale anticonceptiva verhoogt het risico op trombose en wordt daarom afgeraden. Patiënten kunnen wel veilig een hormoon- of koperspiraal gebruiken.

# AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

## Algemene aandachtspunten

Uit een enquête onder huisartsen van mensen met zeldzame spierziekten komen aandachtspunten naar voren die ook gelden voor de huisartsenzorg bij mensen met een zeldzame aandoening als een MPN.<sup>7,14</sup>

- Benader de patiënt op korte termijn actief, zodra de diagnose bekend is.
- Vraag zo nodig na hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt is ervaren. Ga vervolgens na hoe die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie heeft beïnvloed.
- Vraag na in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben. Herhaal deze vraag gedurende de ziekte om na te gaan of, en hoe, het lukt om te kunnen omgaan met veranderingen, vooral wanneer er sprake is van achteruitgang.
- Vraag na welke afspraken met de patiënt gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreek de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van de huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan de huisarts de patiënt bieden? Stel zo nodig verwachtingen bij.
- Vraag actief na bij de patiënt wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.<sup>14</sup>
- Pas indien het hoofdbehandelaarschap is overgedragen de contactgegevens aan. Vraag naar eventuele veranderingen in de afspraken met betrekking tot de taakverdeling.
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend arts, die de coördinatie en inhoudelijk overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.<sup>14</sup>
- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen); maak bij voorkeur gebruik van de [HASP-richtlijn](#).
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (onder andere de huisartsenpost) via het beschikbare dossier bekend kunnen zijn met de patiënt en vooral met de speciale kenmerken en omstandigheden (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- Behandel/begeleid/verwijs bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts. Indien de relatie tussen de klachten en de aandoening onduidelijk is, neem contact op met hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

- Zorg dat u kennis heeft van de effecten van de aandoening op andere klachten of behandelingen (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*). Overleg bij twijfel met de behandelend arts.
- Let op de extra ziektegebonden risico's en attendeer de patiënt daarop (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- Verwijs door naar de juiste hulpverleners bij complicaties, bij voorkeur na afstemming met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

## Specifieke aandachtspunten

- **Hoofdbehandelaar** In principe blijven MPN-patiënten levenslang onder controle en behandeling bij een hematoloog.
- **Spoedeisende hematologische complicaties** MPN-patiënten hebben een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties enerzijds en bloedingen anderzijds. Wees alert op symptomen die hier op kunnen wijzen, ook bij relatief jonge patiënten. Laagdrempelig overleg met de hoofdbehandelaar, verwijzing en behandeling zijn geïndiceerd.
- **Infecties** MPN-patiënten, zeker MF-patiënten, hebben een verhoogd risico op infecties, inclusief opportunistische infecties zoals tuberculose. Dit infectierisico is nog hoger bij het gebruik van JAK2-remmers. Infecties kunnen fulminant verlopen, zeker na splenectomie en bestraling van de milt. Laagdrempelig overleg met de hoofdbehandelaar, verwijzing en behandeling zijn geïndiceerd.
- **Vaccinaties** Adviseer jaarlijkse influenzavaccinatie, zeker na splenectomie en bestraling van de milt.
- **Splenectomie en bestraling van de milt** Na splenectomie en bestraling van de milt is het risico op snel en fulminant verlopende infecties verhoogd. Voorafgaand aan splenectomie en bestraling van de milt hoort vaccinatie tegen pneumococci, meningococci en Haemophilus Influenzae type B plaats te vinden. Na splenectomie en bestraling van de milt is jaarlijkse influenzavaccinatie wenselijk, evenals één keer per vijf jaar pneumococcenvaccinatie. In de eerste twee jaar na splenectomie of bestraling van de milt kan de patiënt dagelijkse antibioticaprofylaxe gebruiken conform de [RIVM-Richtlijn](#). Instrueer de patiënt ook over het gebruik van 'on-demand' antibiotica bij koorts of na honden- of kattenbeten. Bij reizen kunnen patiënten het beste medisch reisadvies inwinnen, met name wanneer het reizen betreft naar gebieden waar malaria en/of babesiosis (tekenkoorts, een parasitaire infectie die onder andere in het oosten van de Verenigde Staten van Amerika voorkomt) voorkomen.

- **Ingrepen** Vóór sommige chirurgische en tandheelkundige ingrepen moeten patiënten medicatie die de bloedstolling beïnvloedt aanpassen. Overleg hierover altijd met de behandelend hematoloog. Patiënten hoeven meestal niet te stoppen met trombocytenaggregatieremmers, omdat het risico op trombose dan toeneemt. Zij kunnen tijdelijk laagmoleculairgewichtheparine nodig hebben.
- **Ijzersuppletie** Door flebotomieën bij PV worden ijzergebrek en een microcytair bloedbeeld geïnduceerd. Het suppleren van ijzer zal leiden tot toename van de flebotomiefrequentie om de Ht binnen acceptabele waarden te houden. Om deze reden moeten patiënten geen ijzersuppletie gebruiken. Patiënten hoeven ijzer in de normale voeding niet te beperken. Raad het gebruik van voedingssupplementen met ijzer af.
- **Psychosociale aspecten** Symptomen als pijn, jeuk, vermoeidheid en concentratieproblemen hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven, sociale activiteiten en werk. MPN-patiënten en hun naasten ervaren vaak onbegrip door de omgeving. De huisarts vraagt hier actief naar. Ondersteuning door een maatschappelijk werker of andere psychosociale hulpverleners (bijvoorbeeld POH GGZ) kan zinvol zijn bij het leren omgaan met chronische pijn, vermoeidheid en beperkingen.
- **Ondersteuning van naasten** Partners en andere naasten spelen een belangrijke rol bij het opvangen van de beperkingen. Afhankelijk van de draagkracht kan dit een grote draaglast voor de partner zijn. Daarnaast kan de ziekte invloed hebben op intimiteit en seksualiteit. De huisarts let op signalen die kunnen wijzen op een te grote lichamelijke en/of psychische belasting en vraagt hier actief naar. Zo nodig kan de huisarts verwijzen naar psychosociale hulpverlening, maatschappelijk werk of mantelzorgondersteuning.
- **Arbeidsparticipatie** MPN kunnen invloed hebben op het vermogen om te werken. De huisarts kan de patiënt wijzen op de expertise van de bedrijfsarts. Er zijn diverse instanties die advies kunnen geven over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Lotgenotencontact** Via de MPN Stichting is er mogelijkheid tot lotgenotencontact voor patiënten en hun naasten (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Reizen** Bij lange vliegreizen kunnen patiënten preventieve maatregelen nemen om het risico op trombose te verlagen: steunkousen, regelmatig bewegen en voldoende drinken. De apotheker kan advies geven over het meenemen van medicatie en een medicatiepaspoort verstrekken. Na splenectomie en bestraling van de milt kunnen patiënten het beste medisch reisadvies inwinnen.
- **Duiken** Adviseer MPN-patiënten die willen gaan duiken om advies te vragen bij een duikarts, omdat duiken de bloedstolling kan beïnvloeden.

## CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek, behandeling en begeleiding** Bij de MPN Stichting zijn namen en adressen bekend van artsen die gespecialiseerd zijn in de zorg voor MPN-patiënten (ook voor een second opinion).
- **Patiëntenorganisatie** De MPN Stichting biedt informatie over MPN aan patiënten, hun naasten en zorgverleners via hun website, het magazine Pur Sang en patiëntenbrochures. Daarnaast faciliteren zij lotgenotencontact en behartigen zij de belangen van MPN-patiënten.
- **Psychosociale ondersteuning** Binnen IPSO werken inloophuizen en psycho-oncologische centra samen aan een kwalitatief hoogwaardige, laagdrempelige psychosociale zorg voor mensen met kanker en hun naasten. Op hun website zijn adressen te vinden voor lokale zorgverleners.
- **Stamceltransplantatie** In Nederland vinden stamceltransplantaties bij volwassenen plaats in de 8 UMC's. De contactgroep Stamceltransplantaties van patiëntenorganisatie Hematon ondersteunt patiënten die een stamceltransplantatie krijgen of hebben ondergaan.
- **Ondersteuning** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke en/of lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen.

### **Relevante websites**

- MPN Stichting:  
[www.mpn-stichting.nl](http://www.mpn-stichting.nl)
- Hematon, contactgroep Stamceltransplantaties:  
[www.hematon.nl/stamceltransplantatie](http://www.hematon.nl/stamceltransplantatie)
- IPSO:  
[www.ipso.nl](http://www.ipso.nl)
- MEE:  
[www.mee.nl](http://www.mee.nl)
- Publiekswaarschuwing van het NHG met medische informatie:  
[www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl)
- Website - onder regie van de VSOP - over zeldzame aandoeningen met korte beschrijvingen van zeldzame aandoeningen, relevante documentatie en adressen van patiëntenorganisaties:  
[www.zichtopzeldzaam.nl](http://www.zichtopzeldzaam.nl)

### **Achtergrondinformatie**

- Nederlandse Vereniging voor Hematologie:
  - Richtlijn Essentiele trombocytose (2011)
  - Richtlijn Polycythemia vera en secundaire erythrocytose (2011)
  - Richtlijn Primaire myelofibroze (2015)
- Richtlijn Preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie (2012), RIVM
- Richtlijnen stamceltransplantatie en follow-up, HOVON

### **NHG-Standaarden**

- M84 Cardiovasculair risicomanagement
- M90 Artritis

# Literatuurlijst

---

1. Babushok D, et al. Allogeneic transplantation for myelofibrosis: for whom, when, and what are the true benefits? *Curr Opin Hematol* 2014;21:114–122.
2. Birgegård G, et al. Advances and challenges in the management of essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol* 2015;6:142–156.
3. Te Boekhorst P, et al. Richtlijn diagnostiek en behandeling van essentiële trombocytose, polycythaemia vera en primaire myelofibroze. *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:64-79.
4. Emanuel R, 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;30:4098-4103.
5. Geyer H, et al. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators Inflamm* 2015;2015:284706.
6. Griesshammer M, et al. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015;94:901–910.
7. Hendriks S. Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. 2014. [www.zorgstandaarden.net/nl/wat-is-een-zeldzame-aandoening/generieke-zorgthemas](http://www.zorgstandaarden.net/nl/wat-is-een-zeldzame-aandoening/generieke-zorgthemas)
8. Hultcrantz M, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: a population-based study. *JCO* 2015;33:2288-2295.
9. Kröger N, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood* 2015;125:3347-3350.
10. Mascarenhas J, et al. Advances in myelofibrosis: a clinical case approach. *Haematol* 2013;98:1499-1509.
11. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. [Richtlijn Essentiële thrombocytemie \(2011\)](#).
12. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. [Richtlijn Polycythemia vera en secundaire erythrocytose \(2011\)](#).
13. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. [Richtlijn Primaire myelofibroze \(2015\)](#).
14. Vajda I. Visiedocument Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen. 2015. [www.zorgstandaarden.net/zza/media/upload/pages/file/Visiedocument/Visiedocument-Concentratie-en-Organisatie-mei-2015.pdf](http://www.zorgstandaarden.net/zza/media/upload/pages/file/Visiedocument/Visiedocument-Concentratie-en-Organisatie-mei-2015.pdf).

# Verantwoording

---

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de [MPN Stichting](#), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties ([VSOP](#)) en het Nederlands Huisartsen Genootschap ([NHG](#)). Deze brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures die te downloaden/raadplegen is via [www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten](http://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten) en de VSOP-websites [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl) en [www.zichtopzeldzaam.nl/documenten](http://www.zichtopzeldzaam.nl/documenten).

## **MPN Stichting**

De MPN Stichting biedt informatie over MPN aan patiënten, hun naasten en zorgverleners via hun website, het Magazine Pur Sang en patiëntenbrochures. Daarnaast faciliteren zij lotgenotencontact en behartigen zij de belangen van MPN-patiënten.

## **MPN Stichting**

Postbus 10496  
6000 GL WEERT  
Telefoon: 088 007 43 00  
E-mail: [info@mpn-stichting.nl](mailto:info@mpn-stichting.nl)  
[www.mpn-stichting.nl](http://www.mpn-stichting.nl)

## **Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**

Binnen de VSOP werken ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door onder andere stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

## **VSOP**

Koninginnelaan 23  
3762 DA SOEST  
Telefoon: 035 603 40 40  
E-mail: [vsop@vsop.nl](mailto:vsop@vsop.nl)  
[www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)

## **Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Het NHG heeft als doel het bevorderen van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Door vertaling van wetenschap naar huisartsenpraktijk draagt het NHG bij aan professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting ([www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl)).

## **Nederlands Huisartsen Genootschap**

Postbus 3231  
3502 GE UTRECHT  
Telefoon: 030 282 35 00  
E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

## **Redactie**

Mevrouw dr. N. Dekker, arts-auteur VSOP  
Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG  
Mevrouw drs. I. Roelofs, projectmedewerker VSOP  
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:

De heer dr. R. Raymakers, internist-hematoloog in UMC Utrecht te Utrecht  
De heer dr. P. te Boekhorst, internist-hematoloog in Erasmus MC te Rotterdam

Namens de MPN Stichting gaven mevrouw K. Klauke, de heer J. Last, mevrouw C. Luteijn en de heer D. van Oostrum commentaar vanuit het patiëntenperspectief.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, september 2016

