

# NVvH conceptrichtlijn

## Primaire myelofibrose (PMF)

### Herziening 2014

Namens de werkgroep niet-oncologische hematologie NVvH (gezien de expertise van de werkgroepleden zijn ook de maligne myeloproliferatieve neoplasieën bij deze werkgroep ondergebracht).

Lees [hier](#) meer over de werkgroep niet-oncologische hematologie.

[Richtlijnbeleid NVvH](#)

Datum concept: 22 mei 2014

Uw commentaar op deze richtlijn kunt u **tot 22 juni 2014** sturen aan:

[a.w.rippen@amc.uva.nl](mailto:a.w.rippen@amc.uva.nl)

**Geel gearceerd** = wijziging t.o.v. PMF richtlijn 2011

1	Subwerkgroep MPN: dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist; dr.	
2	<b>B.J. Biemond, internist-hematoloog</b> ; dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog; dr. L.F.R. Span,	
3	internist-hematoloog; dr. M.R. de Groot, internist-hematoloog; dr. M-D Levin, internist-	
4	hematoloog; dr. R.A.P. Raymakers, internist-hematoloog; dr. R.E.G. Schutgens, internist-	
5	hematoloog; <b>drs. T.J.F. Snijders, internist-hematoloog; prof. dr. H.C. Schouten, internist-</b>	
6	<b>hematoloog</b> ; prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog	
7		
8	• <b>Achtergrond richtlijn</b> .....	2
9	• Initieel onderzoek.....	3
10	• Aanvullend onderzoek.....	3
11	• Diagnostische criteria PMF.....	4
12	• Risicostatificering (2,3).....	4
13	• Therapie, algemeen (4) .....	5
14	• Therapie, specifiek gericht op myeloproliferatie .....	6
15	• Therapie, specifiek gericht op anemie .....	7
16	• PMF en <b>mesenteriaal</b> trombose (19) .....	8
17	• Referenties .....	8
18	• <b>Bijlage 1 – Belangenverklaringen</b> .....	11

19

20

## Achtergrond richtlijn

### 21 Doelstelling

22 De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van adequate en zorgvuldige diagnostiek  
23 bij volwassen patiënten met primaire myelofibrose en het optimaliseren van de behandeling  
24 en monitoring van de patiënten. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter  
25 ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, waar mogelijk berustend op de resultaten  
26 van wetenschappelijk onderzoek.

### 27 Doelgroep

28 De richtlijn is van toepassing voor alle beroepsgroepen die bij de zorg voor volwassen  
29 patiënten met primaire myelofibrose zijn betrokken, zoals hematologen, internisten,  
30 pathologen en klinisch genetici. Ook patiënten met primaire myelofibrose kunnen kennis  
31 nemen van deze richtlijnen.

### 32 Onafhankelijkheid

33 Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen  
34 van de richtlijn. Aan de werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen,  
35 waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven (zie Bijlage 1).  
36 De uiteindelijke tekst van de conceptringlijn is aan de leden van de NVvH aangeboden voor  
37 commentaar.

### 38 Betrokken wetenschappelijke verenigingen

39 Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

### 40 Actualisatie

41 Uiterlijk 2 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening  
42 nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken deze  
43 richtlijn te herzien, zal de richtlijn vóór de termijn van 2 jaar vervallen en zal een  
44 herzieningsprocedure worden gestart.

### 45 Implementatie

46 In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel  
47 mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke  
48 uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

49 Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder  
50 de professionals via de wetenschappelijke verenigingen. Ook wordt de richtlijn ter publicatie  
51 aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie. Daarnaast wordt de richtlijn  
52 beschikbaar gesteld op deze website van de NVvH.

53

## 54 Initieel onderzoek

### 55 Anamnese

56 Constitutionele symptomen, bloedingsneiging, aanwijzingen maligniteit, auto-  
57 immuunziektes, ontstekingen, medicatie, cardiovasculair risicoprofiel

### 58 Lichamelijk onderzoek

59 Vastleggen van bloeddruk, gewicht, lever- en miltgrootte, echografisch onderzoek bij twijfel  
60 over splenomegalie

### 61 Laboratoriumonderzoek

62 Bloedbeeld en leukocyten differentiatie (leuco-erythroblastair bloedbeeld,  
63 traandruppelcellen), reticulocyten, kreatinine, leverenzymen, LDH, urinezuur

### 64 Morfologisch/histologisch onderzoek

65 Bloed- en beenmerg onderzoek

66 Beenmergbiopt

### 67 Cytogenetisch onderzoek

68 Verrichten bij diagnose en bij follow-up, indien er een verandering in het klinisch beeld is  
69 (toename anemie, verschijnen / toenemen aantal blasten perifeer bloed, toename  
70 splenomegalie, toename transfusie-afhankelijkheid, etc.)

### 71 Moleculair-biologische diagnostiek

72 *JAK2* V617F mutatie, *BCR-ABL1* genfusie

## 73 Aanvullend onderzoek

74 Bij verhoogde bloedingsneiging en/of indien trombocyten  $>1000-1500 \times 10^9/l$ : sluit  
75 verworven von Willebrand type II uit middels bepaling van von Willebrand activiteit en  
76 antigeen en zo nodig multimeren onderzoek

77 Glucose, cholesterol, triglyceride

78 Eventueel aanvullende moleculair-biologische diagnostiek naar MPLW515L/K en **CALR**  
79 **mutaties**

## 80 Diagnostische criteria PMF

### 81 WHO 2008 (1)

#### 82 Major criteria

- 83 • Proliferatie van atypische\* megakaryocyten, meestal in aanwezigheid van  
84 reticuline en/of collageen fibrose. Indien geen reticuline fibrose, dient er naast  
85 proliferatie van de megakaryocyttaire reeks proliferatie te zijn van de myeloïde  
86 reeks, vaak in combinatie met een verminderde erythrocytaire reeks
- 87 • Afwezigheid van polycythemia vera, chronisch myeloïde leukemie (afwezigheid  
88 van translocatie (9;22) of *BCR-ABL* fusiegen), myelodysplasie of andere myeloïde  
89 maligniteit
- 90 • Aanwezigheid van *JAK2 V617F* of andere clonale marker (bijvoorbeeld  
91 *MPLW515L/K*): of bij afwezigheid van een clonale marker: geen beenmergfibrose  
92 door een onderliggend inflammatoire of maligne aandoening

93 \* aberrante kern/cytoplasma verhouding, hyperchromatisch, irregulaire nucleï en zeer  
94 dichte clustering

#### 95 Minor criteria

- 96 • Leuko-erythroblastair bloedbeeld
- 97 • Verhoogd LDH
- 98 • Anemie
- 99 • Palpabele milt

100 De diagnose wordt gesteld als alle 3 major criteria en 2 minor criteria aanwezig zijn

## 101 Risicostratificering (2,3)

### 102 Risicofactoren volgens International Working Group for 103 Myelofibrosis Research and Treatment 2009 criteria

#### 104 International Prognostic Scoring System (IPSS) ( 2)

105 Score gevalideerd ter beoordeling prognose ten tijde van stellen van diagnose  
106 Parameters (alle 1 punt):

- 107 • Leeftijd >65 jr
- 108 • Constitutionele symptomen
- 109 • Hb < 6,2 mmol/L
- 110 • Leukocytose >25 x 10<sup>9</sup>/L
- 111 • Blasten perifeer bloed >1%

Risico indeling IPSS	Risicofactoren	Mediane overleving (maanden)
laag	0	135
intermediair-1	1	95
intermediair-2	2	48
hoog	≥3	27

## 112 Dynamic International Scoring System Plus (DIPPS Plus) (3)

113 Prognostische score met incorporatie van cytogenetica, trombopenie en transfusie  
114 Parameters (per item 1 punt):

- 115 • Leeftijd >65 jr
- 116 • Constitutionele symptomen
- 117 • Hb < 6,2 mmol/L
- 118 • Leucocytose >25 x 10<sup>9</sup>/L
- 119 • Blasten perifeer bloed >1%
- 120 • Trombopenie (<100 x10<sup>9</sup>/L)
- 121 • Cytogenetica: complex, +8,-7/7q-, i(17q),5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangement
- 122 • Erytrocyten transfusie afhankelijk

Risico indeling DIPSS plus	Risicofactoren	Mediane overleving (maanden)
laag	0	185
intermediair-1	1-2	78
intermediair-2	2-3	35
hoog	≥4	16

## 123 Therapie, algemeen (4)

124 Acetylsalicylzuur 80 mg/Carbasalaatcalcium 100 mg per dag, indien het trombocytenaantal  
125 >400 x 10<sup>9</sup>/l is. Indien trombocyten >1500 x10<sup>9</sup>/l, klinisch verhoogde bloedingsneiging of  
126 verworven von Willebrand type II aangetoond (zie bij diagnostiek) geen Ascal geven (4)

127 Risicofactoren voor hart en vaat ziekten (overgewicht, hypertensie, hypercholesterolemie)  
128 optimaliseren

## 129 Therapie, specifiek gericht op myeloproliferatie

### 130 Behandeling in kader van lopende studies

### 131 Hydroxycarbamide (eventueel $\alpha$ -interferon bij ontbreken van 132 response op hydroxycarbamide) (5)

133 Geïndiceerd in geval progressieve myeloproliferatie (trombocytose, leukocytose,  
134 splenomegalie) of in geval van cytopenie door splenomegalie. Start cyto-reductieve therapie  
135 bij trombocyten aantal  $>1000-1500 \times 10^9/L$ . Overweeg cyto-reductie bij een leucocyten aantal  
136  $>25 \times 10^9/L$

### 137 JAK2-remmers (6,7)

138 Ruxolitinib is geregistreerd en wordt vergoed voor MF patiënten met een int-2 of hoog  
139 risicoprofiel vlg de IPPS score in combinatie met symptomatische splenomegalie en/of  
140 ziektegerelateerde symptomen. Indien alleen symptomatische splenomegalie op de  
141 voorgrond staat, kan in 1<sup>e</sup> instantie het effect van behandeling met hydroxycarbamide  
142 afgewacht worden, bij falen kan overgegaan worden tot ruxolitinib behandeling. Ingeval van  
143 ernstige ziekte-gerelateerde symptomen: 1e keus ruxolitinib

144 In geval van MF patiënten met een int-1 risico profiel met ernstige symptomatische  
145 splenomegalie en/of ziekte gerelateerde klachten kan ruxolitinib alleen voorgeschreven  
146 worden na goedkeuring door de ziektekosten verzekeraar

147 Startdosering afhankelijk van trombocyten aantal:

Trombocyten aantal ( $\times 10^9/L$ )	Startdosering
<50	Geen
50-100	2 dd 5 mg, titreren op geleide van effect en trombocyten aantal (max 2 dd 25 mg); per week met 1 dd 5 mg ophogen
100-200	2 dd 15 mg, max 2 dd 25 mg
>200	2 dd 20 mg, max 2 dd 25 mg

### 148 CAVE:

149 - Medicatie niet abrupt staken maar de dosis in 2 weken verminderen ter preventie  
150 van "withdrawal syndroom"

151 - geneesmiddelen interactie met sterke/matige CYP3A4 remmers of tweevoudige  
152 remmers van CYP2C9 en CYP3A4. Voorbeelden: claritromycine, ciprofloxacine,  
153 itraconazol, ketoconazol, cimetidine, verapamil

### 154 Interferon (8)

155 In geval van vroege (celrijke) fase van MF kan behandeling met gepegyleerd interferon- $\alpha$   
156 overwogen worden t.b.v. cytoreductie. Beperkte effecten op anemie, ziekte gerelateerde  
157 klachten en miltvolume zijn beschreven. Bij forse splenomeglie (>6 cm onder de linker  
158 ribbenboog) werd geen gunstig effect gezien

### 159 Splenectomie (9)

160 Overwogen bij anemie en/of trombopenie en/of mechanische bezwaren. Zo mogelijk  
161 verrichten voordat de trombocyten  $<50 \times 10^9/l$  zijn

162 Gezien lage frequentie en ontbreken van eenduidige indicatie en hoge kans op complicaties  
163 is overleg met consulterend behandelcentrum aanbevolen

### 164 Miltbestraling (10,11)

165 Overwogen bij anemie en/of trombopenie en/of mechanische bezwaren. Gezien de hoge  
166 kans op pancytopenie moet worden gekozen voor een lage fractiedosis

167 De mediane responsduur is ongeveer 6 maanden

168 Gezien lage frequentie en ontbreken van eenduidige indicatie en hoge kans op pancytopenie  
169 is overleg met consulterend behandelcentrum aanbevolen

### 170 Busulfan

171 Overwogen indien therapie-refractair/onacceptabele bijwerkingen van andere cytoreductieve  
172 therapie **en** behandelindicatie **en** beperkte levensverwachting (cave leukemogeniciteit!).  
173 Startdosering: 2 mg per dag (cave: langdurige cytopenie)

### 174 Allogene stamceltransplantatie (12)

175 De enige behandelingsoptie met kans op curatie. Derhalve overwogen bij patiënten jonger  
176 dan 70 jaar met intermediair(-2) of hoog risico met reduced-intensity conditioning (RIC)

## 177 Therapie, specifiek gericht op anemie

### 178 Erythropoëtine (13)

179 Bij een niet-transfusie afhankelijke anemie is de kans op respons 90%, bij een transfusie  
180 afhankelijke anemie 40%. Bij een laag serum erythropoëtine is de kans op succes ~65% bij een  
181 normaal serum erythropoëtine ~15%. **Advies: Overweeg epo toediening overwogen indien**  
182 **anemie en lage endogene epo**

### 183 Androgenen (14,15)

184 Danazol 600-800 mg/per dag, geeft bij ~40% respons na 3-6 maanden, waarvan bij de helft  
185 een duurzame respons met 200 mg/dag onderhoudsbehandeling

186 Let op: bij voorkeur alleen bij mannen gezien de bij gebruik bij vrouwen kans op **virilisatie bij**  
187 **vrouwen**

## 188 **Immuno-modulating drugs: Thalidomide, Lenalidomide (16,17,18)**

189 Kan overwogen worden (50 mg Thalidomide in combinatie met Prednison 0,5 mg/kg  
190 gedurende 4 weken, waarna de dosering in 3 maanden wordt afgebouwd. Alternatief: 1 dd  
191 20 mg **prednison**. In een kleine fase II studie (n=20) werd een overall respons (verbetering  
192 anemie) gezien van 62%, en werd 40% transfusie onafhankelijk (16). Bovendien bij 10%  
193 vermindering splenomegalie gedurende langere tijd. In een placebo gecontroleerde studie  
194 geen effect werd waargenomen van 200 mg Thalidomide monotherapie (17). Lenalidomide  
195 kan als monotherapie of in combinatie met corticosteroiden gegeven worden (bv.  
196 lenalidomide 1 dd 10-15 mg) (18)

## 197 **PMF en mesenteriaal trombose (19)**

198 Streef naar Ht < 0.45 l/l bij mannen en < 0.42 l/l bij vrouwen en een trombocytenaantal <  
199  $450 \times 10^9/l$  en overweeg gezien de relatie tussen trombose en het leukocyten aantal naar  
200 **leukocyten <  $10 \times 10^9/l$**

201 Antistolling: afhankelijk van ernst indicatie voor levenslange antistolling en overweeg  
202 trombocyten aggregatie remming (cave: contra-indicatie)

## 203 **Referenties**

- 204 1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW  
205 (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.  
206 IARC: Lyon 2008, 44-47
- 207 2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM,  
208 Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system  
209 for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for  
210 Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009; 113(13):2895-901
- 211 3. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D,  
212 Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS-Plus: a  
213 refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary  
214 myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet  
215 count and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29(4):392-397.
- 216 4. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T;  
217 European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators.  
218 Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;  
219 350(2): 114-24
- 220 5. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van  
221 der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom



- 222 Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea  
223 compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*  
224 2005; 353(1): 33-45.
- 225 6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy SL, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV,  
226 Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, M.D. Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy  
227 MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S,  
228 Koumenis IL, Sun W, Sandor V, and Kantarjian HM, M.D. A Double-Blind, Placebo-  
229 Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis *N Engl J Med* 2012; 366:799-807
- 230 7. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V,  
231 McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T,  
232 and Barosi G. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for  
233 Myelofibrosis *N Engl J Med* 2012; 366:787-798
- 234 8. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, De  
235 Renzis B, Dosquet C, Rey J, Roy L, Dupriez B, Knoops L, Legros L, Malou M, Hutin P,  
236 Ranta D, Schoenwald M, Andreoli A, Abgrall JF, and Kiladjian JJ. Efficacy and safety  
237 of pegylated-interferon  $\alpha$ -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French  
238 cooperative groups. *Br J Haematol* 2013; 162(2):783-91
- 239 9. Mesa RA, Tefferi A. Palliative splenectomy in myelofibrosis with myeloid  
240 metaplasia. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(5): 901-11
- 241 10. Mesa RA: How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*.  
242 2009;113(22):5394-400
- 243 11. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A: Splenic irradiation for symptomatic  
244 splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*.  
245 1998;103(2):505-11
- 246 12. Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, Flowers ME, Doney KC, Georges GE, Greene JE,  
247 Linenberger M, Petersdorf E, Sandmaier BM, Scott BL, Sorrow M, Stirewalt DL,  
248 Stewart FM, Witherspoon RP, Storb R, Appelbaum FR, Deeg HJ. Hematopoietic cell  
249 transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced  
250 polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant*  
251 2007; 13(3): 355-65
- 252 13. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebaddell M,  
253 Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with  
254 myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J*  
255 *Haematol* 2004; 127(4): 399-403
- 256 14. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E.  
257 Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis  
258 with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol*  
259 2005;129(6):771-5
- 260 15. Shimoda K, Shide K, Kamezaki K, Okamura T, Harada N, Kinukawa N, Ohyashiki K,  
261 Niho Y, Mizoguchi H, Omine M, Ozawa K, Haradaa M. The effect of anabolic  
262 steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: retrospective  
263 analysis of 39 patients in Japan. *Int J Hematol*. 2007; 85(4): 338-43
- 264 16. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G,  
265 Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination  
266 low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with  
267 myeloid metaplasia. *Blood* 2003; 101(7): 2534-41
- 268 17. Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, Flesch M, Rossi JF, Lacotte-Thierry L, Boyer F,  
269 Casassus P, Slama B, Berthou C, Rodon P, Leporrier M, Villemagne B, Hemberlin C,

- 270 Ghomari K, Larosa F, Rollot F, Dugay J, Allard C, Maigre M, Isnard F, Zerbib R,  
271 Cauvin JM; Groupe Ouest-Est Leucémies et Maladies du Sang (GOELAMS).  
272 Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a  
273 prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica*. 2006;  
274 91(8): 1027-32
- 275 18. N. Holle, T. de Witte, C. Mandigers, N. Schaap, R. Raymakers. Thalidomide and  
276 lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010, 68(6/7): 293-98
- 277 19. Expert opinion

278 Namens de werkgroep niet-oncologische hematologie NVvH

279

CONCEPT

280

## Bijlage 1 – Belangenverklaringen

281 dr. P.A.W. te Boekhorst

Vergoeding voor het bijwonen van een symposium: Novartis  
Vergoedingen voor het spreken: Novartis; Roche  
Vergoeding voor consulting: Novartis

282

283 dr. B.J. Biemond

Geen belangen gemeld

284

285 dr. G.K.S. Jie

Geen belangen gemeld

286

287 dr. L.F.R. Span

Vergoeding voor het bijwonen van een symposium Novartis- EHS-MPN congres  
Vergoedingen voor consulting van Advisory Board: Novartis

288

289 dr. M.R. de Groot

Geen belangen gemeld

290

291 dr. M-D Levin

Geen belangen gemeld

292

293 dr. R. Raymakers

Vergoedingen voor consulting (adviesraad): Novartis

294

295 dr. R.E.G. Schutgens

Geen belangen gemeld

296

297 drs. T.J.F. Sijnders

Geen belangen gemeld

298

299 prof. dr. H.C. Schouten

Vergoeding voor het bijwonen van een symposium en vergoedingen voor consulting: Sanofi ;  
Novartis

300

301 prof. dr. S. Zweegman

Vergoeding voor het organiseren van onderwijs. Fondsen voor onderzoek ontvangen: Novartis  
Vergoedingen voor consulting ontvangen: Novartis .

302