

Landelijke rapporten hemato-oncologie: van inzicht naar actie

National reports hemato-oncology: from insight to action

dr. A.G. Dinmohamed¹⁻³, prof. dr. P.C. Huijgens⁴, dr. M. Brink¹, dr. E.F.M. Posthuma⁵⁻⁷, prof. dr. J.J. Cornelissen⁸, prof. dr. N.M.A. Blijlevens⁹

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:348-53)

EPIDEMIOLOGIE

De epidemiologie vond haar oorsprong ongeveer 400 jaar voor Christus. Hippocrates van Kos (ongeveer 460-370 v. Chr.) spande zich toen in om de etiologie, het vóórkomen en de uitkomsten van ziekten op een rationele wijze te benaderen, in plaats van uit een bovennatuurlijk perspectief. Dit beschreef hij onder meer in zijn befaamde boek getiteld: 'Over lucht, water en plaats'.¹

De principes van de hedendaagse epidemiologie vonden haar wortels tussen de 17^e en 19^e eeuw na Christus. Bekende namen destijds waren onder andere John Graunt (1620-1674), William Farr (1807-1883) en John Snow (1813-1858). Graunt kan worden beschouwd als de grondlegger van registers. Met zijn zogeheten 'Bills of Mortality' kwantificeerde hij sterftecijfers in het vroegmoderne Londen, met als doel om de demografie en levensverwachting in Londen in kaart te brengen.² De gegevens van Graunt werden bovendien gebruikt om de omvang van de desastreuze pestepidemie in Londen in 1665 te onderzoeken.

De principes van Graunt ten aanzien van registers bleken - ongeveer twee eeuwen na de grote pestepidemie in Londen - voor de heren Farr en Snow doorslaggevend te zijn geweest bij het oplossen van het vraagstuk over de cholera-epidemie in Londen halverwege de 19^e eeuw.^{3,4} Tegenwoordig zijn

registers nog altijd van onmeetbaar belang om onderzoek te verrichten naar de etiologie, incidentie, prevalentie en uitkomsten van ziekten onder de bevolking.

KANKERSURVEILLANCE

Volgens de doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor Statistiek stierven in Nederland in 2016 148.997 mensen, van wie de meeste aan kanker (ongeveer 30%). Voorts tonen voorlopige cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) aan dat 109.663 nieuwe gevallen van kanker in Nederland in 2017 werden gediagnosticeerd. Kanker is hiermee een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Dit vraagt om verdere aanscherping en ontwikkeling van interventies om kanker te voorkomen, sneller te diagnosticeren, beter te behandelen en daarmee overlevingsuitkomsten te verbeteren. Om dit te realiseren is het in ieder geval noodzakelijk dat de omvang van de kankerlast (te weten, incidentie en prevalentie van kanker en alles wat daarmee samenhangt) wordt vastgesteld en de ontwikkeling in de tijd ervan wordt beoordeeld.

DE NEDERLANDSE KANKERREGISTRATIE

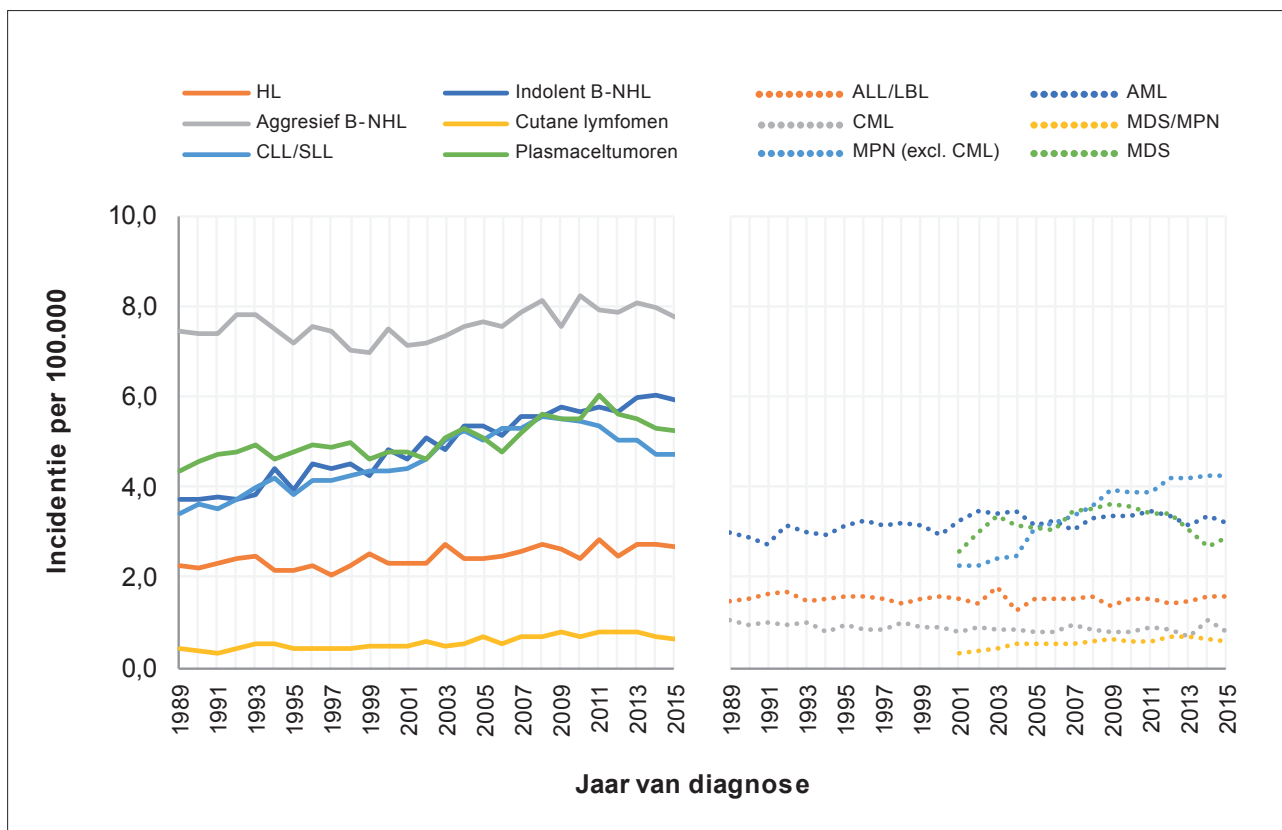
Nederland beschikt sinds 1989 over een landelijk dekkend kankerregister, de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), die

¹epidemioloog en voorzitter IKNL-tumorteam hemato-oncologie, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), ²epidemioloog, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universitair Medisch Centrum, ³epidemioloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ⁴raad van bestuur, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), ⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Ziekenhuis, ⁶internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁷medisch adviseur, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), ⁸internist-hematoloog en voorzitter HOVON, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ⁹internist-hematoloog en voorzitter NTVH, afdeling Hematologie, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. A.G. Dinmohamed, epidemioloog en voorzitter IKNL-tumorteam hemato-oncologie, afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Godebaldkwartier 419, 3511 DT Utrecht, tel.: 088 234 60 00, e-mailadres: a.dinmohamed@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: epidemiologie, kankersurveillance, rapporten, register, richtlijnadherentie

Keywords: epidemiology, cancer surveillance, guideline adherence, registry, reports



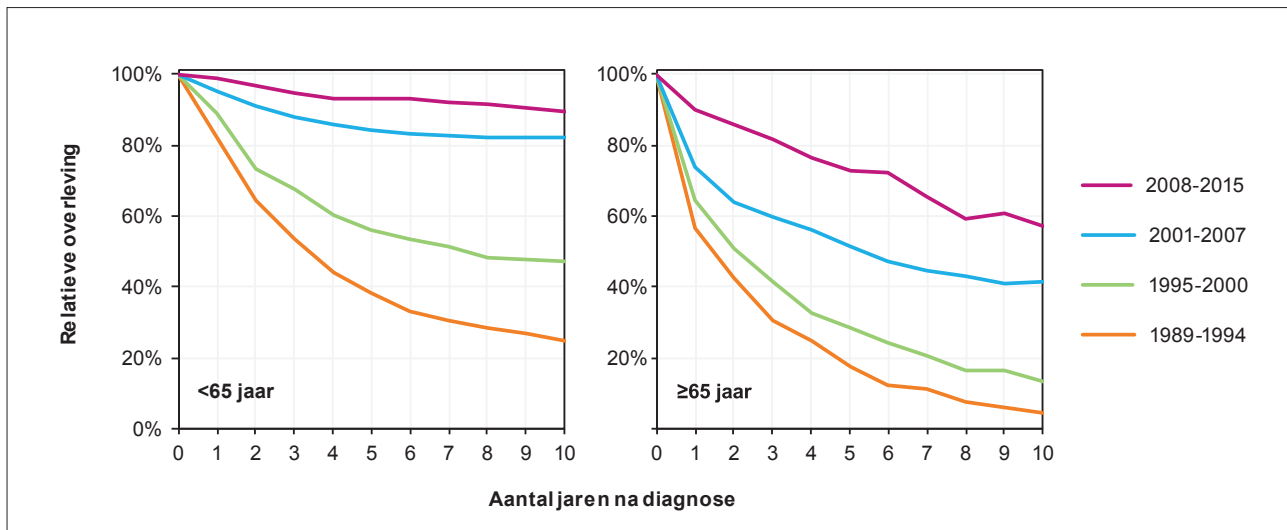
FIGUUR 1. Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van verschillende hematologische maligniteiten in Nederland per 100.000 personen, 1989-2015. De jaarlijkse incidentiecijfers zijn met behulp van de bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek berekend als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijd op basis van de Europese standaardbevolking. Patiënten met myelodysplastische syndromen, myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasieën en chronische myeloproliferatieve neoplasieën (exclusief chronische myeloïde leukemie) worden sinds 2001 opgenomen in de Nederlandse Kankerregistratie.

HL=hodgkinlymfoom, NHL=non-hodgkinlymfoom, MM=multipeel myeloom, CLL=chronische lymfatische leukemie, SLL=kleincellig lymfocytair lymfoom, MDS=myelodysplastische syndromen, MPN=myeloproliferatieve neoplasieën, MDS/MPN=myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasieën, AML=acute myeloïde leukemie, ALL=acute lymfatische leukemie, LBL=lymfoblastair lymfoom, CML=chronische myeloïde leukemie. Bron: de Nederlandse Kankerregistratie.

wordt beheerd door IKNL.⁵ De NKR geeft globale inzichten in de incidentie, stadium, primaire behandeling en overleving van alle kwaadaardige nieuwvormingen in Nederland, en biedt daarmee een uitstekende basis voor kankersurveillance. Ter illustratie van kankersurveillance toont *Figuur 1* de omvang en ontwikkeling in de tijd van hematologische kankersoorten in Nederland sinds 1989. Ook kunnen de gegevens van de NKR worden benut om globale inzichten te geven in praktijkveranderingen. Een goed voorbeeld van een praktijkverandering en de invloed ervan op de overlevingsuitkomst is de introductie van imatinib voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML).⁶ *Figuur 2* toont aan dat de relatieve overleving van CML-patiënten spectaculair is verbeterd sinds de introductie van imatinib in Nederland in 2001.

RICHTLIJNADHERENTIE: ADEQUAAT VOLGEN OF WELOVERWOGEN AFWIJKEN?

Imatinib bij de behandeling van CML is een schoolvoorbeeld van een interventie die succesvol heeft geresulteerd in een normale levensverwachting voor het overgrote deel van CML-patiënten.⁷ Om het effect van een interventie zo maximaal mogelijk te benutten, dient deze te worden toegepast volgens het advies van een behandelrichtlijn. Hoewel een traditionele kankerregistratie een uitstekende basis biedt voor kankersurveillance, blijft het een beperkt instrument om richtlijnadherentie in de dagelijkse praktijk te evalueren. Om dat te kunnen toetsen is het essentieel om additionele variabelen in een kankerregistratie op te nemen. Dat was één van de redenen waarom de PHAROS-registratie werd opgezet als (regionale) uitbreiding van de NKR.^{5,8,9} Recentelijk



FIGUUR 2. Relatieve overlevingspercentages voor patiënten met chronische myeloïde leukemie in Nederland naar periode van en leeftijd bij diagnose, 1989-2015. De relatieve overleving is een benadering van de ziektespecifieke overleving en wordt berekend als de ratio van de algehele overleving ('overall survival') in een patiëntenpopulatie en de verwachte overleving van een naar leeftijd en geslacht vergelijkbare populatie in de algemene bevolking. *Bron: de Nederlandse Kankerregistratie.*

hebben Geelen en collega's met gegevens van de PHAROS-CML-registratie aangetoond dat adequate monitoring van CML-patiënten op respons essentieel is om de potentie van tyrosinekinaseremmers te maximaliseren.¹⁰ Wanneer werd afgeweken van de richtlijn ten aanzien van minder frequente monitoring op respons, resulteerde dit in slechtere uitkomsten. De studie heeft niet onderzocht waarom van de richtlijn werd afgeweken. Derhalve is het van belang om in het medisch dossier te motiveren waarom voorschrijvers in de praktijk van een richtlijn afwijken. Wanneer weloverwogen wordt afgeweken van een richtlijn, leidt dit niet per definitie tot kwalitatief slechtere zorg. Een richtlijn is immers een handvat voor op de patiënt toegesneden zorg en geen opzichzelfstaand doel.

HET HEMATO-ONCOLOGIEREGISTER VAN DE NKR

De PHAROS-registratie heeft bewezen dat het mogelijk is om inzicht te verschaffen in de geleverde hemato-oncologische zorg in Nederland en kan worden gebruikt ter bevordering van de kwaliteit van deze zorg.^{5,8-11} De PHAROS-registratie vormde hiermee het fundament voor het landelijk dekkend hemato-oncologieregister binnen de NKR. In samenwerking met de verschillende HOVON-werkgroepen is een itemset per hemato-oncologisch ziektebeeld vastgesteld. Aan de hand hiervan worden specifieke gegevens over diagnostiek en behandeling op uniforme en landelijk dekkende wijze verkregen voor alle hematologische kankersoorten, gediagnosticeerd vanaf 1 januari 2014. Bij de totstandkoming van

deze sets is gekeken of de items relevant zijn voor richtlijn-adherentie, zoals het bepalen van de cytogenetica bij de diagnosestelling van myelodysplastische syndromen.⁹ Indien nieuwe gegevens beschikbaar komen die van invloed zijn op (verbetering van) diagnostiek en/of behandeling, worden de itemsets aangepast en/of uitgebreid. Een voorbeeld hiervan is de toevoeging van het serumlactaatdehydrogenase (LDH) bij het multipel myeloom (MM) ten behoeve van het 'Revised International Staging System' (R-ISS).¹²

LANDELIJKE RAPPORTEN HEMATO-ONCOLOGIE

Gegevens over verschillende hematologische maligniteiten uit het hemato-oncologieregister van de NKR worden - na toestemming van de raden van bestuur van betrokken ziekenhuizen - besproken binnen regionale hematologische samenwerkingsverbanden in de vorm van een regiorapportage.¹³ Verder worden deze gegevens gebruikt voor landelijke jaar-rapportages. Het doel van deze rapportages is om landelijk inzicht te verschaffen in de geleverde zorg aan patiënten met hematologische kankersoorten. Op deze wijze dragen deze rapportages hopelijk bij aan verdere verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van deze kankersoorten in Nederland. In januari 2017 is voor het eerst een jaarrapportage met cijfers over incidentie, diagnostiek en eerstelijnsbehandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en MM gepubliceerd. In april 2018 zijn deze landelijke rapporten geactualiseerd waarin informatie over diagnosejaar 2015 is toegevoegd aan de uitkomsten van diag-

nosejaar 2014.^{14,15} Bij de totstandkoming van de landelijke rapporten is aanvankelijk gekozen voor DLBCL en MM, aangezien dit de meest voorkomende hematologische kankersoorten zijn. Mettertijd volgen landelijke rapportages over andere hematologische kankersoorten.

Dit artikel geeft een beknopte weergave van enkele belangrijke bevindingen van de landelijke rapporten van DLBCL en MM in Nederland in 2014-2015 voor de hedendaagse praktijk.^{14,15}

UITKOMSTEN WHO-PERFORMANCE-SCORE

De 'World Health Organization' (WHO)-performance-score is een betrekkelijk subjectieve maat die door de arts wordt gebruikt om de conditie van een patiënt aan te duiden.¹⁶ Deze score voorspelt mede de prognose van kankerpatiënten en geven richting aan de therapiekeuze.¹⁷ De WHO-performance-score is bovendien een belangrijk criterium, dat bepaalt of een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan een prospectieve interventiestudie.

Binnen de hemato-oncologie wordt de WHO-performance-score, naast andere patiënt- en ziektegerelateerde karakteristieken, gebruikt om het risicoprofiel van patiënten met agressieve lymfomen, waaronder DLBCL, te bepalen. De 'International Prognostic Index' (IPI) is een model dat wordt gebruikt om de prognose van individuele patiënten met DLBCL te bepalen.¹⁸ De IPI is samengesteld uit leeftijd, serum-LDH-gehalte, de WHO-performance-score, stadium van de ziekte en het aantal extranodale lokalisaties. Op basis van deze parameters - die meestal standaard beschikbaar zijn in het medisch dossier vanwege diagnostische doeleinden - worden patiënten onderverdeeld in vier risicogroepen. Binnen het hemato-oncologieregister van de NKR worden de vijf risicofactoren die het IPI-risicoprofiel bepalen geregistreerd. Dit heeft als groot voordeel dat de berekening van het IPI-risicoprofiel automatisch geschiedt en bovendien minder foutgevoelig is dan dit over te nemen zoals genoteerd in het medisch dossier. Opvallend was dat de IPI-score niet kon worden berekend bij 1.082 (45%) van de in totaal 2.416 patiënten met DLBCL die tussen 2014 en 2015 in Nederland werden gediagnosticeerd, hetgeen mogelijk heeft geleid tot inadequate risicostratificatie. Dit was hoofdzakelijk toe te schrijven aan het ontbreken van de WHO-performance-score bij een meerderheid van deze patiënten (1.237; 51%). Indien slechts één van de vijf IPI-risicofactoren onbekend was bij patiënten met een score van 0 op basis van vier 'negatieve' risicofactoren (= laag risico), dan werden deze alsnog beschouwd als patiënten met een laagrisico-IPI (0 of 1 risicofactor). Hetzelfde principe geldt voor patiënten met een score van 4 op basis van vier 'positieve' risicofactoren

(= hoogrisico-IPI). Het hoge percentage onbekende WHO-performance-scores heeft mogelijk een relatie met de (manier van) dossiervoering in ziekenhuizen. Ter verbetering hiervan is onze aanbeveling om deze score als standaarditem op te nemen in het MDO-formulier.

UITKOMSTEN DIAGNOSTIEK EN BEHANDLING VAN HET MULTIEPEL MYELOOM CYTOGENETISCH ONDERZOEK

Hoogrisico cytogenetische afwijkingen - te weten del(17p), t(4;14) en t(14;16) - worden bij ongeveer 25% van de MM-patiënten bij diagnose gevonden.¹² Deze afwijkingen zijn recentelijk, naast het serum-LDH-gehalte, toegevoegd aan het initiële 'International Staging System' (ISS) voor MM, tegenwoordig geheten het R-ISS.^{12,19} Hoewel het R-ISS een beter voorspellend vermogen heeft voor de prognose dan het ISS, gaf het risicoprofiel volgens het R-ISS nog geen richting aan de therapiekeuze.^{12,19} Daar is echter recent een uitzondering op gekomen. Symptomatische MM-patiënten met hoogrisico cytogenetische afwijkingen bij diagnose komen nu in aanmerking voor een dubbel autologe stamceltransplantatie.²⁰ Cytogenetisch onderzoek was in 2014 en 2015 uitgevoerd bij 1.251 (55%) van de 2.296 patiënten met MM (symptomatisch en asymptomatisch tezamen) op het moment van diagnose. Bemoedigend is dat dit aandeel steeg van 49% in 2014 naar 60% in 2015 - een toename die overigens werd waargenomen bij alle leeftijdsgroepen. Desalniettemin nam de toepassing van cytogenetisch onderzoek af met oplopende leeftijd (75%, 62% en 47% in 2015 voor respectievelijk de leeftijdsgroepen 18-65, 66-70 en >70 jaar). De verwachting is dat de klinische relevantie van cytogenetisch onderzoek verder gaat toenemen, aangezien dit een veel prominentere plaats zal krijgen in de risicoprofilering en behandeling van MM.

INDUCTIETHERAPIE

De HOVON-MM-werkgroep adviseerde in de behandelrichtlijn van 2012 dat de initiële inductietherapie van patiënten tot 66 jaar met symptomatisch MM dient te bestaan uit bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason (VCD) of als alternatief bortezomib-doxorubicine-dexamethason (PAD).²¹ In de herziene richtlijn van 2015 adviseert de HOVON-MM-werkgroep als standaard inductiechemotherapie bortezomib-thalidomide-dexamethason (VTD) en als alternatief VCD.²² PAD verdient volgens de herziene richtlijn niet langer de voorkeur, omdat PAD meer therapiegerelateerde bijwerkingen geeft dan VCD - zo blijkt uit een gerandomiseerde studie van Mai et al.²³ Voorts wordt PAD niet meer als alternatief geadviseerd in de recent verschenen update van die richtlijn.²⁰ De meeste patiënten met symptomatisch MM in 2014-2015

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Een kankerregister, zoals de landelijk dekkende Nederlandse Kankerregistratie (NKR), is een essentieel instrument om de aard en omvang van de kankerlast te bepalen en de ontwikkeling ervan te beoordelen in de algemene bevolking, hetgeen een basis vormt voor kankersurveillance.
- 2** Het hemato-oncologieregister van de NKR biedt de mogelijkheid om inzichten te verschaffen in patiëntkarakteristieken, dagelijkse zorgpraktijk, richtlijnadherentie en uitkomsten van patiënten met hematologische kankersoorten in Nederland, die zowel binnen als buiten studieverband zijn behandeld.
- 3** Een bijdrage aan kwaliteitsverbetering kan geschieden door uitkomsten van het hemato-oncologieregister van de NKR ten aanzien van onder meer richtlijnadherentie zichtbaar en bespreekbaar te maken binnen regionale hematologische samenwerkingsverbanden (regiorapportages), en te publiceren via landelijke rapporten en wetenschappelijke publicaties.

in de leeftijdsgroep tot 66 jaar kregen VCD (526/737; 71%), gevolgd door bortezomib-dexamethason (57/737; 8%) en PAD (44/737; 6%). De combinatie VTD werd nauwelijks toegepast (14/737; 2%). Noemenswaardig is de afname in de toediening van PAD van 8% in 2014 naar 4% in 2015. Deze bevindingen dienen te worden geïnterpreteerd in de context van de behandelrichtlijn uit 2012, omdat de behandelrichtlijn van 2015 - die eind december 2015 werd gepubliceerd - nog niet beschikbaar was voor MM-patiënten gediagnosticeerd in 2014 en 2015.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

De landelijke rapporten over DLBCL en MM in Nederland worden elk jaar geactualiseerd. In het najaar van 2018 worden de huidige rapporten geactualiseerd waarin informatie over diagnosejaar 2016 wordt toegevoegd aan de uitkomsten van diagnosejaren 2014 en 2015. De impact van de landelijke rapporten op de zorg voor patiënten met DLBCL en MM kan in principe effect sorteren voor patiënten gediagnosticeerd vanaf het tweede kwartaal van 2017, aangezien de eerste rapporten 27 januari 2017 werden gepubliceerd. Om deze reden kunnen de landelijke rapporten die de diagnosejaren 2014-2016 omvatten als een nulmeting worden beschouwd.

De komst van 'big data analytics', zoals 'predictive analysis', 'data mining' en 'artificial intelligence', biedt in de toekomst de mogelijkheid om NKR-gegevens te gebruiken om prognostische modellen te valideren dan wel te ontwerpen voor individuele patiënten en specifieke behandelingen. Deze innovatieve technieken kunnen het beste worden benut, indien het percentage 'onbekend' bij indicatoren gering is. De verwachting is dat de statusvoering door artsen adequater wordt gevoerd, opdat analyses in de toekomst verder kunnen worden uitgebreid en aangevuld.

CONCLUSIE

Sinds het ontstaan van registers in de 17^e eeuw na Christus zijn deze nog altijd van groot belang om de omvang en ontwikkeling van ziekten in kaart te brengen. De landelijk dekkende NKR is een uniek instrument om inzicht te verschaffen in de incidentie van en sterfte aan kanker in Nederland. Voorts kan het hemato-oncologieregister van de NKR worden ingezet om richtlijnadherentie in de dagelijkse praktijk te toetsen. De inzichten die voortvloeien uit dit register worden verkregen door middel van regiorapportages, landelijke rapporten en wetenschappelijke publicaties. Deze inzichten zijn bedoeld om zorgprofessionals, die werkzaam zijn binnen de hemato-oncologie, te ondersteunen en aan te zetten tot actie om verdere kwaliteitsverbetering van de hemato-oncologische zorg in Nederland na te streven. De hoop en verwachting is dat hiermee de ziekte-uitkomsten van patiënten met hematologische kankersoorten in Nederland worden verbeterd.

REFERENTIES

1. Hippocrates. On Airs, Waters, and Places. 400 BC. Te raadplegen via <http://classics.mit.edu/Hippocrates/airwatpl.html>.
2. Graunt J. Natural and political observations mentioned in a following index and made upon the bills of mortality. New York: Arno Press, 1975 (reprinted edition).
3. Farr W. Report on the mortality of cholera in England 1848-49. London: W. Clowes and sons for Her Majesty's Stationery Office, 1852.
4. Snow J. On the mode of communication of cholera. 2nd ed. London: John Churchill, 1855.
5. Dinmohamed AG, et al. Het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie: verleden, heden en toekomst. Ned Tijdschr Hematol 2017;14(2):55-63.
6. Thielen N, et al. Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population-based study on incidence, treatment, and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. Eur J Haematol 2016;97(2):145-54.
7. Bower H, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia

- approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34(24):2851-7.
8. Dinmohamed AG, et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia* 2015;29(12):2449-51.
9. Dinmohamed AG, et al. MDS classification is improving in an era of the WHO 2016 criteria of MDS: a population-based analysis among 9159 MDS patients diagnosed in the Netherlands. *Cancer Epidemiol* 2017;50(Pt A):137-40.
10. Geelen IG, et al. Impact of hospital experience on the quality of tyrosine kinase inhibitor response monitoring and consequence for chronic myeloid leukemia patient survival. *Haematologica* 2017;102(12):e486-e9.
11. Verelst SG, et al. Long-term outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). *Hemasphere* 2018;2(4).
12. Palumbo A, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
13. Korf-van Vliet CH, et al. Regiorapportages: wat, hoe en waarom? *Ned Tijdschr Hematol* 2018;15(5):229-32.
14. Brink M, et al. Het diffuus grootcellig B-celmyeloom in Nederland, 2014 en 2015: Landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2018.
15. Brink M, et al. Multipel myeloom in Nederland, 2014 en 2015: landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2018.
16. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
17. Sargent DJ, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1948-55.
18. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14):987-94.
19. Greipp PR, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
20. Zweegman S, et al. Wijzigingen in de richtlijn 'Behandeling multipel myeloom 2018'. *Ned Tijdschr Hematol* 2018;15(3):108-14.
21. Zweegman S, et al. Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012. *Ned Tijdschr Hematol* 2012;9(8):300-20.
22. Zweegman S, et al. Richtlijn behandeling multipel myeloom 2015. *Ned Tijdschr Hematol* 2015;12(8):279-302.
23. Mai EK, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015;29(8):1721-9.
- ONTVANGEN 21 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTTEERD 6 SEPTEMBER 2018.