

# Syndroom van POEMS in Nederland: adviezen voor diagnostiek en behandeling

POEMS syndrome in the Netherlands: advice on diagnostics and treatment

drs. P.M. Langbroek<sup>1</sup>, dr. E. de Waal<sup>2</sup>, prof. dr. E. Vellenga<sup>3</sup>

## SAMENVATTING

Het syndroom van POEMS is een zeldzame aandoening gekenmerkt door diverse paraneoplastische symptomen ten gevolge van een plasmaceldyscrasie. Gezien de grote variatie in klinische symptomatologie wordt de diagnose vaak verlaat vastgesteld. In een Nederlandse retrospectieve cohortstudie werden 27 patiënten geïdentificeerd. Behandelingen vonden plaats naar analogie van het multipel myeloom inclusief autologe stamceltransplantatie (ASCT) bij 68% van de patiënten. Met een mediane follow-upduur van 32 maanden was de progressievrije overleving 84% voor de gehele groep en 94% voor de ASCT-groep. Autologe stamceltransplantatie lijkt de meest effectieve behandeling voor het syndroom van POEMS. Deze gegevens worden ondersteund door bevindingen in de literatuur. In dit artikel worden aanbevelingen voor de diagnostiek, behandeling en het vervolgen van het syndroom van POEMS beschreven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:369-75)

## SUMMARY

POEMS syndrome is a rare paraneoplastic syndrome characterized by several paraneoplastic symptoms due to a plasma cell dyscrasia. Given the variations in clinical symptoms diagnosis is often delayed. In a Dutch retrospective cohort study 27 patients were identified. Treatment analogous to multiple myeloma including autologous stem cell transplantation was performed in 68% of patients. After a median follow-up period of 32 months, progression-free survival was 84% for the total group and 94% for the ASCT group. Autologous stem cell transplantation appears to be the most effective treatment for POEMS syndrome. This finding is supported by the literature. Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of POEMS syndrome are described in this article.

## INLEIDING

Het syndroom van POEMS is een zeldzame aandoening gekenmerkt door diverse paraneoplastische symptomen ten gevolge van een plasmaceldyscrasie. De diagnose wordt gesteld op basis van een aantal criteria (zie *Tabel 1*, pagina 370).<sup>1</sup> Het acroniem 'POEMS' staat voor polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonaal paraproteïne

(M-proteïne) en huidafwijkingen ('skin changes').<sup>2</sup> Andere kenmerken van het ziektebeeld zijn de ziekte van Castleman, osteosclerotische bothaarden, overvullingskenmerken waaronder pleuravocht, ascites en oedemen, papiloedeem, trombocytose, polycythemie en een verhoogde concentratie aan 'vascular endothelial growth factor' (VEGF). Een monoklonale plasmacelproliferatie en polyneuropathie zijn vereist

<sup>1</sup>anios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan mw. drs. E. de Waal, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden, tel.: 058 286 66 66, e-mailadres: esther.de.waal@znb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** autologe stamceltransplantatie, lenalidomide, polyneuropathie, syndroom van POEMS, 'vascular endothelial growth factor'

**Keywords:** autologous stem cell transplantation, lenalidomide, POEMS syndrome, polyneuropathy, vascular endothelial growth factor

**TABEL 1.** Diagnostische criteria voor het syndroom van POEMS.

Vereiste criteria
Polyneuropathie
Monoklonale plasmacelproliferatie
'Major' criteria (1 vereist)
Ziekte van Castleman
Verhoogd VEGF
Sclerotische bothaarden
'Minor' criteria (1 vereist)
Organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopathie)
Verhoogd extravasculair volume (oedeem, pleuravocht, ascites, pericardeffusie)
Endocrinopathie (m.u.v. diabetes mellitus en hypo-/hyperthyreoïdie)
Huidafwijkingen (hyperpigmentatie, hypertrichose, glomeruloïde heman- giomen (vrijwel pathognomonisch voor het syndroom van POEMS), plethora, acrocyanose, witte nagels)
Papiloedeem
Polycythemie, trombocytose
Overige symptomen (niet vereist)
Trommelstokvingers, gewichtsverlies, hyperhydrose, pulmonale hypertensie, restrictief longlijden, stollingsstoornissen, diarree, verlaagd vitamine B12

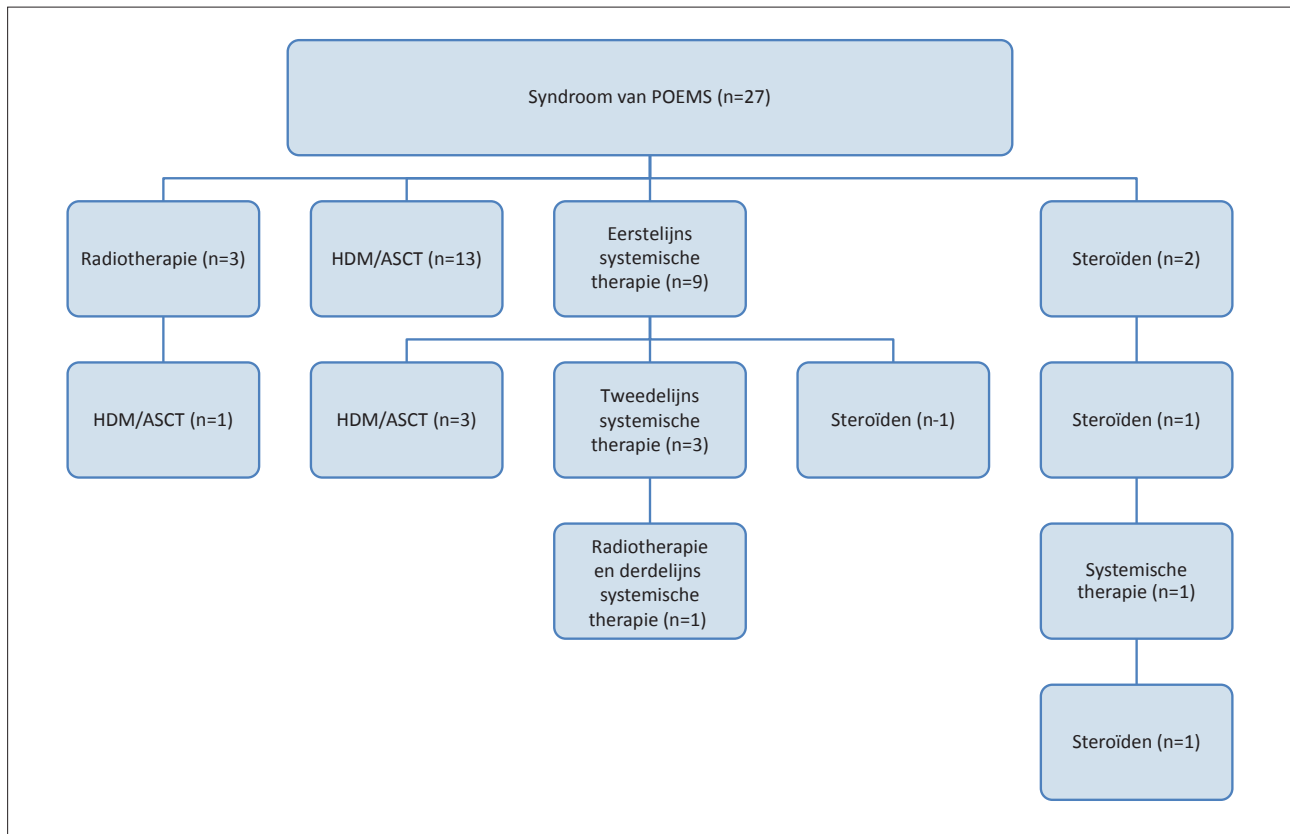
voor diagnose. Alhoewel veroorzaakt door een monoklonale plasmacelproliferatie, is het M-proteïne bij POEMS (meestal van het type IgA- of IgG-lambda) slechts in zeer lage, soms zelfs niet-kwantificeerbare concentraties aanwezig. Bij twee derde van de patiënten kunnen monoklonale plasmacellen in het beenmerg worden aangetroffen.<sup>3,4</sup> Polyneuropathie is kenmerkend voor het syndroom van POEMS en in veel gevallen invaliderend met onder andere paresthesieën (98%), spieratrofie van de benen (52%) en neuropathische pijnen (76%). Vaak is polyneuropathie het presenterende symptoom en wordt foutief de diagnose chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) gesteld. De polyneuro-

**TABEL 2.** Patiënt- en ziektekenmerken.

Kenmerk	n=27
Leeftijd (range)	51 jaar (34-69 jaar)
'Doctors-delay' (mediaan)	5 maanden (0-24 maanden)
Follow-up (mediaan)	32 maanden
Mannelijk	67%
Plasmaceldyscrasie <i>Type VLK-lambda</i>	100% 96%
Polyneuropathie	100%
Sclerotische bothaarden <i>Plasmacytoom bij biopt</i>	70% 5/5
VEGF verhoogd (range)	15/15 (2.000-25.000 ng/l)
Organomegalie <i>Ziekte van Castleman bij biopt</i>	70% 3/7
Oedemen	60%
Endocrinopathie	17/24
Huidafwijkingen	78%
Papiloedeem	11/16
Trombocytose	59%
Polycythemie	2/25
Anemie	12/25
B-symptomen	81%

pathie bij POEMS, in tegenstelling tot CIDP, wordt gekenmerkt door demyelinisatie met geleidingsstoornissen in met name intermediaire zenuwsegmenten en axonaal verlies in met name de onderste extremititeit. Volledige geleidingsblokkades zijn zeldzaam.<sup>5</sup>

VEGF lijkt samen met andere pro-angiogene en pro-inflammatoire cytokines zoals TNF-alfa, IL-1 $\beta$  en IL-6 een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van de diverse symptomen.<sup>6</sup> Bovendien speelt een verhoogde VEGF een belangrijke rol bij de diagnostiek van het syndroom van POEMS. Elk laboratorium heeft zijn eigen afkapwaarden. Een concentratie van 200 ng/l in plasma (specificiteit 95%, sensitiviteit 68%)



**FIGUUR 1.** Behandelstrategieën. Systemische therapie kan bestaan uit lenalidomide en dexamethason; cyclofosfamide en dexamethason; melfalan en dexamethason; vincristine, doxorubicine en dexamethason; bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason. HDM/ASCT werd bij 71% voorafgegaan door systemische therapie. *HDM/ASCT=hoge dosis melfalan gevolgd door autologe stamceltransplantatie.*

of van 1.920 ng/l in serum (specificiteit 98%, sensitiviteit 73%) is sterk suggestief voor het ziektebeeld.<sup>7,8</sup> VEGF is daarmee gelijk ook een van de belangrijkste biomarkers om het syndroom te vervolgen.

CT is een belangrijk diagnosticum voor het syndroom van POEMS. Osteosclerotische botlaesies, overvulling en organomegalie kunnen hiermee worden aangetoond. Een PET-CT-scan kan van meerwaarde zijn voor het aantonen van osteolytische bothaarden en lymfadenopathie en voor het vervolgen van de respons op therapie.

Behandeling is gericht op de onderliggende plasmaceldyscrasie. Indien sprake is van een normaal beenmergbiopst en daarbij één tot maximaal drie geïsoleerde bothaarden, kan worden volstaan met lokale radiotherapie. In alle andere gevallen is systemische therapie geïndiceerd.<sup>1</sup> Onder meer melfalan met dexamethason en lenalidomide met dexamethason hebben geleid tot goede resultaten.<sup>9,10</sup> Anti-VEGF-therapie heeft geleid tot wisselende resultaten.<sup>11</sup> Inmiddels zijn twee grotere studies verschenen waarin indrukwekkende resultaten worden gezien van systemische therapie met aansluitend hoge dosis melfalan en autologe stamceltrans-

plantatie (HDM/ASCT).<sup>12,13</sup>

Bij veel POEMS-patiënten bestaat er een belangrijke vertraging voordat de correcte diagnose wordt gesteld. Bekendheid van deze ziekte is derhalve belangrijk. Recentelijk hebben we door middel van een retrospectief onderzoek getracht alle patiënten met het syndroom van POEMS in Nederland in kaart te brengen.

**MATERIAAL EN METHODE**

Alle Nederlandse ziekenhuizen waar stamceltransplantatie wordt toegepast werden gecontacteerd. Gegevens van POEMS-patiënten werden verzameld. De behandelrespons werd geëvalueerd op basis van de hematologische respons, respons van VEGF en symptomatische respons in de vorm van neurologische klachten.<sup>14</sup> Hematologische respons werd bepaald aan de hand van de IMWG ‘uniform response criteria for multiple myeloma’.<sup>15</sup> VEGF-respons werd onderverdeeld in een daling van VEGF tot binnen normaalwaarden (complete respons), een daling van ten minste 50% (partiële respons), stijging (progressieve ziekte) of stabiele ziekte. Deze definities komen voort uit voorafgaande

**TABEL 3.** Hematologische, VEGF en neurologische respons.

Responstype	Hematologisch (n=26)	VEGF (n=15)	Neurologisch (n=24)
Complete respons	10 (38%)	13 (87%)	4 (17%)
Erg goede partiële respons	4 (15%)	-	-
Partiële respons	3 (12%)	2 (13%)	13 (54%)
Stabiele ziekte	9 (35%)	0	4 (17%)
Progressieve ziekte	0 (0%)	0	3 (13%)

studies.<sup>10,11</sup> De neurologische respons werd bepaald aan de hand van symptomen op gebied van motoriek, sensibeleit en pijn zoals was gedocumenteerd in de medische dossiers.

## RESULTATEN

Gegevens van 27 patiënten die zijn behandeld in acht verschillende centra zijn verzameld. De diagnoses werden gesteld tussen 1987 en 2015. De man-vrouw-ratio was 2:1. De gemiddelde leeftijd ten tijde van diagnose was 51 jaar (range 34-69 jaar). Polyneuropathie was voor 56% de eerste gepresenteerde klacht. De mediane follow-up-tijd vanaf diagnose was 32 maanden. De overige patiënt- en ziektekenmerken worden beschreven in *Tabel 2*, pagina 370.

Verschillende behandelstrategieën werden gevolgd. Voor een overzicht wordt verwezen naar *Figuur 1*, pagina 371. In de eerste lijn werd bij 81% van de patiënten behandeld met systemische therapie (met uitzondering van corticosteroiden). Lenalidomide gecombineerd met dexamethason werd in de eerste lijn frequent toegepast (50%) en kon bij 64% worden gevolgd door HDM/ASCT. In totaal werden 17 patiënten behandeld met HDM/ASCT. Met een mediane follow-up-duur van 32 maanden was de progressievrije overleving (PFS) 84% voor de gehele groep en 94% voor de ASCT-groep. Eén patiënt is overleden ten gevolge van het syndroom van POEMS na systemische tweedelijns-therapie. Eén patiënt overleed 104 maanden na HDM/ASCT ten gevolge van een andere oorzaak. Bij twee patiënten die zijn behandeld met systemische therapie zonder ASCT is het POEMS-syndroom na respectievelijk 52 en 189 maanden nog actief. Bij vier patiënten zijn veneuze trombo-embolieën opgetreden tijdens chemotherapie. Er zijn geen belangrijke complicaties tijdens ASCT-procedures gerapporteerd.

Een complete hematologische respons werd bereikt bij 38% van de patiënten na een mediane periode van 10 maanden (range 6-47 maanden). In de ASCT-groep betreft dit 47%. Zevenentachtig procent van de patiënten bereikte een complete

VEGF-respons na een mediane periode van negen maanden (range 1-23 maanden). Bij 71% van de patiënten werd een verbetering van de polyneuropathie vastgesteld. Bij 41% van de patiënten bereikte de polyneuropathie een stabiel stadium na een mediane periode van 18 maanden (range 14-30 maanden). Slechts 17% van de patiënten bereikte in de follow-upperiode een complete neurologische respons (zie *Tabel 3*).

## DISCUSSIE

Het syndroom van POEMS is een zeldzaam ziektebeeld met een grote variatie in symptomatologie waardoor het stellen van de goede diagnose complex kan zijn.<sup>14,16</sup> In ons patiëntencohort zijn aanvankelijk ook andere diagnoses gesteld alvorens aan het syndroom van POEMS werd gedacht, namelijk CIDP (n=4), neurosarcoïdose (n=1) en vitamine-B12-deficiëntie (n=2).

Behandeling met ASCT gaf in dit cohort een PFS van 94%, hetgeen overeenkomstig is met gegevens uit de literatuur.<sup>13,17</sup> Recent gepubliceerde resultaten van de EBMT laat een cohort van 127 POEMS-patiënten behandeld met ASCT zien. De vijfjaars-PFS was 74%, met een algehele overleving van 89%.<sup>12</sup> Het vaststellen van de behandelrespons bij het syndroom van POEMS vraagt tijd. Meer dan een jaar na de behandeling kan er nog verbetering optreden van de hematologische, neurologische en VEGF-respons.<sup>12,14</sup> In ons cohort lijkt VEGF de meest betrouwbare marker te zijn voor meting van de behandelrespons. Een complete VEGF-respons werd bereikt na een mediane duur van negen maanden (range 1-23 maanden). Deze resultaten zijn ook in eerdere studies beschreven.<sup>7,8,18</sup> Gelet op de symptomen is de polyneuropathie de meest invaliderende klacht. Het retrospectief evalueren van de polyneuropathie is bij deze studie lastig gebleken, omdat symptomen niet stelselmatig werden beschreven. Bovendien verloopt het herstel van de polyneuropathie vaak traag en onvolledig ondanks adequate behandeling.<sup>18</sup>

**ADVIEZEN**

Op basis van uitgebreid literatuuronderzoek en de opgedane kennis over het syndroom van POEMS in Nederland brengen wij hierbij een advies uit voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van het syndroom van POEMS.

**DIAGNOSTIEK**

Het syndroom van POEMS behoort in de differentiaal-diagnose bij iedere patiënt met een (onbegrepen) polyneuropathie en aantoonbaar M-proteïne in het serum. Een anamnese gericht op de uitgebreide symptomatologie kan richtinggevend zijn voor diagnose. Indien nog niet verricht, dient diagnostiek naar de polyneuropathie te worden uitgevoerd. De polyneuropathie bij het syndroom van POEMS is vaak snel-progressief. Specifieke kenmerken zijn al eerder beschreven in dit artikel. Aanvullende diagnostiek dient in eerste instantie te worden gericht op de afwijkende plasmacelkloon. Het M-proteïne en/of vrije lichte ketens (VLK) zijn in ongeveer 95% van de gevallen van het type IgA- of IgG-lambda en slechts licht verhoogd. Verdere geadviseerde diagnostiek wordt vermeld in *Tabel 4* en is mede afhankelijk van de aanwezige symptomatologie.

**BEHANDELING**

Gezien de lage incidentie van het syndroom van POEMS zouden wij adviseren patiënten met het syndroom van POEMS alleen te behandelen in centra waar ook ASCT kan plaatsvinden. Indien er maximaal drie sclerotische bothaarden worden gevonden zonder dat sprake is van een toename van monoklonale plasmacellen in het beenmerg, kan worden volstaan met lokale radiotherapie. In alle andere gevallen is systemische therapie noodzakelijk voor adequate behandeling. Wij geven de voorkeur aan systemische behandeling met lenalidomide gecombineerd met dexamethason voor vier tot vijf kuren. HDM/ASCT dient bij alle patiënten bij wie de conditie dit toelaat te worden toegepast. Wij zijn tot dit advies gekomen vanwege de uitgebreide ervaring met lenalidomide in hematologische behandelcentra in Nederland en de goede respons op lenalidomide in combinatie met HDM/ASCT in de door ons onderzochte populatie en in de literatuur. Een combinatiebehandeling met bortezomib wordt niet geadviseerd vanwege het bijwerkingenprofiel. Behandeling met melfalan heeft niet de voorkeur bij patiënten die nog in aanmerking komen voor ASCT. Bij oudere patiënten die niet meer in aanmerking komen voor ASCT wordt bij multipel myeloom doorgaans gekozen voor lenalidomide en dexamethason of melfalan, prednisolon en bortezomib. Bortezomib heeft echter niet de voorkeur bij het syndroom van POEMS vanwege de bestaande neuropathie. Met lenalidomide en dexamethason wordt bij ouderen ook

**TABEL 4.** Diagnostiek naar het syndroom van POEMS.

<b>Anamnese</b>
Symptomatologie
<b>Laboratoriumonderzoek</b>
Bloedbeeld
M-proteïne en vrije lichte ketens
VEGF
Endocriene assen (testosteron, oestradiol, glucose, HbA <sub>1c</sub> , TSH, PTH, prolactine, cortisol, LH, FSH, ACTH)
<b>Aanvullend onderzoek</b>
Beenmergcytologie en immuunfenotypering
PET-CT of CT-‘whole body’ (sclerotische bothaarden, lymfadenopathie, organomegalie, extravasaal vocht)
Op indicatie botbiopt (plasmacytoom)
Op indicatie lymfeklierbiopt (ziekte van Castleman)
Longfunctieonderzoek (restrictieve afwijkingen)
<b>Verwijzing</b>
Neurologie (objectiveren en typeren polyneuropathie)
Cardiologie (aantonen pericardeffusie, pulmonale hypertensie)
Dermatologie (objectiveren huidafwijkingen)

een goede respons gezien bij het syndroom van POEMS. Er zijn geen duidelijke behandelingschema's bekend. Gezien de goede respons bij het syndroom van POEMS zou ons voorstel zijn te behandelen met lenalidomide en dexamethason tot 18 maanden en daarna deze behandeling te staken. Onderhoudsbehandeling lijkt gezien de goede respons niet bij elke patiënt wenselijk. Voor de behandeling van recidieven of progressieve ziekte is geen vast behandelingschema bekend. Afhankelijk van de behandeling die patiënten eerder hebben gehad en de respons daarop kan in geval van een recidief worden overwogen eenzelfde behandeling nogmaals te geven. In geval van progressieve ziekte of slechte respons op eerdere behandeling kunnen alternatieven worden overwogen. In het verleden zijn middelen als bortezomib en thali-

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Het syndroom van POEMS is een zeldzame paraneoplastische aandoening ten gevolge van een plasmaceldyscrasie.
- 2** Belangrijke kenmerken zijn onder meer Polyneuropathie, Organomegalie, Endocrinopathie, M-proteïne, Huidafwijkingen (S), overvullingsverschijnselen, osteosclerotische bothaarden en de ziekte van Castleman
- 3** De snel-progressieve polyneuropathie is vaak het presenterende symptoom, ontwikkelt zich snel en wordt frequent foutief gediagnosticeerd en behandeld als chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie. Deze behandeling heeft geen effect.
- 4** Denk aan het syndroom van POEMS bij alle patiënten met een onbegrepen, snel-progressieve polyneuropathie en aantoonbaarheid van M-proteïne of vrije lichte ketens.
- 5** 'Vascular endothelial growth factor' (VEGF) is de belangrijkste biomarker voor het syndroom van POEMS, kent een hoge sensitiviteit en specificiteit, en is bruikbaar voor follow-up.
- 6** Behandeling met lenalidomide gevolgd door autologe stamceltransplantatie is de voorkeursbehandeling en leidt tot goede overleving.

domide wel gebruikt voor de behandeling van het syndroom van POEMS. Uiteraard moet de neuropathie dan worden vervolgd om progressie ten gevolge van de behandeling te voorkomen. Mogelijk kan daratumumab in de toekomst ook een rol spelen.

### FOLLOW-UP

De effectiviteit van behandeling wordt gemeten op drie verschillende gebieden: hematologische respons, VEGF-concentratie en symptomatologie. Voor de hematologische respons kan gebruik worden gemaakt van de bekende responscriteria voor multipel myeloom die eens per drie maanden dienen te worden bepaald. Op korte termijn is VEGF de meest betrouwbare maat voor respons. De eerder in dit artikel genoemde responscriteria worden in deze en eerdere studies bruikbaar geacht voor het vervolgen van het syndroom van POEMS. Alhoewel niet 100% sensitief en specifiek is stijging van serum-VEGF na initiële remissie een sterke aanwijzing voor een recidief van het syndroom van POEMS. Geadviseerd wordt om ten minste tweemaal per jaar de VEGF-spiegel te bepalen. Het vervolgen van symptomen is ingewikkelder. Van de meestal belangrijkste klacht, de polyneuropathie, valt pas maanden tot jaren na adequate therapie een duidelijke respons te verwachten. Andere symptomen kunnen eerder verbeteren. Verergering van symptomen kan duiden op een recidief of progressie van het syndroom van POEMS.

### CONCLUSIE

Het syndroom van POEMS is een zeldzame plasmaceldyscrasie met relatief goede prognose. Bewustzijn van het bestaan van deze ziekte is belangrijk om vertraging rondom diagnose te verminderen. Indien mogelijk dienen patiënten te worden behandeld met een autologe stamceltransplantatie, voorafgaand door systemische behandeling met bij voorkeur lenalidomide en dexamethason. Na behandeling is follow-up noodzakelijk aangezien late recidieven voorkomen. Klinische kenmerken, M-proteïne en VEGF moeten worden vervolgd.

### DANKWOORD

Graag willen wij de volgende ziekenhuizen bedanken voor hun medewerking aan dit onderzoek: Universitair Medisch Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Erasmus Medisch Centrum, Antonius Nieuwegein, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Radboud Universitair Medisch Centrum en Maastricht Universitair Medisch Centrum+.

### REFERENTIES

1. Dispenzieri A. How I treat How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012; 119(24):5650-8.
2. Bardwick PA, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Med* 1980;59(4):311-22.

3. Abe D, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 2008;112(3):836-9.
4. Dao LN, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood* 2011;117(24):6438-44.
5. Nasu S, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(5):476-9.
6. Li J, Zhou D. New advances in the diagnosis and treatment and treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol* 2013;161(3):303-15.
7. Wang C, et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica* 2014;99(6):e78-80.
8. D'Souza AD, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118(17):4663-6.
9. Li J, Zhang W, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011;117(24):6445-50.
10. Zagouri F, et al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: a systematic review and pooled analysis. *Leuk Lymphom* 2014;55(9):2018-23.
11. Sekiguchi Y, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(12):1346-8.
12. Cook G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder sub-committee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102(1):160-7.
13. D'Souza A, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012;120(1):56-62.
14. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90(10):951-62.
15. Durie BG, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-73.
16. Li J, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011;90(7):819-26.
17. Kourelis T, et al. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: an update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol* 2016;91:585-9.
18. Kuwabara S, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008;71(21):1691-5.

ONTVANGEN 21 JULI 2018, GEACCEPTEERD 25 SEPTEMBER 2018.



Nederlandse Vereniging voor Hematologie

## ALGEMENE LEDENVERGADERING NVvH

De Algemene Ledenvergadering (ALV) van de NVvH vindt plaats tijdens het **Dutch Hematology Congress** en wordt gecombineerd met een lunch op **vrijdag 25 januari 2019 van 12.00 tot 13.00 uur.**

De agenda en de jaarstukken worden uiterlijk twee weken voorafgaand aan de ALV per mail toegestuurd. De jaarstukken zijn dan tevens te raadplegen op het besloten deel van de website (de jaarrekening zal op de dag van de vergadering ter inzage liggen). Agendapunten voor de ledenvergadering kunt u tot 4 januari 2019 zenden t.n.v. de **secretaris van de NVvH, prof. dr. K. Meijer** ([info@hematologienederland.nl](mailto:info@hematologienederland.nl)).

Wij hopen velen van u te zien!

**HET BESTUUR VAN DE NVvH**