

Richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2014

Guidelines for the treatment of chronic myeloid leukemia in the year 2014

dr. J.J.W.M. Janssen¹, prof. dr. J.J. Cornelissen¹, dr. E.F.M. Posthuma², prof. dr. J.H.F. Falkenburg³, dr. B.J. Biemond⁴, dr. G.M.J. Bos⁵, dr. E.J. Petersen⁶, dr. A.V.M.B. Schattenberg⁷, dr. W.M. Smit⁸, prof. dr. G.E.G. Verhoef⁹, prof. dr. E. Vellenga¹⁰, dr. P.E. Westerweel¹¹ en prof. dr. G.J. Ossenkoppele¹, namens de HOVON-leukemiewerkgroep

Samenvatting

In dit artikel worden de meest recente ontwikkelingen bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie besproken. Nieuwe gegevens betreffende effectiviteit en bijwerkingen van de verschillende tyrosinekinaseremmers worden samengevat. Tevens worden adviezen voor behandeling en monitoring van de ziekte gegeven. (*Ned Tijdschr Hematol 2014;11:185-98*)

Summary

This article discusses the most recent developments in the treatment of chronic myeloid leukemia. New data on the efficacy and side effects of tyrosine kinase inhibitors are summarized. Recommendations for treatment and monitoring of disease are also given.

Inleiding

De behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) is door de komst van de tyrosinekinaseremmer (TKI) imatinib in 2001 revolutionair veranderd. Waar eerst bij jongere patiënten bij voorkeur een allogene stamceltransplantatie werd gegeven, is deze behandeling voor de chronische fase vrijwel geheel verlaten. Ook het alternatief dat vóór 2000 beschikbaar was, interferon, wordt vrijwel niet meer gebruikt. Inmiddels is gebleken dat de overleving van CML-patiënten die goed reageren op de moderne behandeling op het niveau ligt van de normale bevolking.¹ Daarmee worden vraagstukken als (langtermijn)bijwerkingen en kosten van de behande-

ling steeds belangrijker. Inmiddels zijn ook nieuwe, tweedegeneratie-tyrosinekinaseremmers (2G-TKI's) en zelfs een derdegeneratie-tyrosinekinaseremmer (3G-TKI) geïntroduceerd. De resultaten van klinische onderzoeken die hiermee zijn verricht en gegevens over effectiviteit en bijwerkingen op de langere termijn zijn in de afgelopen jaren beschikbaar gekomen.

De prevalentie van deze ziekte is door de uitstekende behandelresultaten geleidelijk aan het oplopen. Voorspellingen over het aantal patiënten in Europa in 2050 lopen uiteen tussen 200.000 en 400.000, hetgeen 0,5 tot 1 promille van de totale bevolking is.² Kennis over de ziekte en de behandeling wordt daarmee steeds be-

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Interne geneeskunde, Reinier de Graaf Groep, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ⁶internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁷internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboud UMC, ⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Spectrum Twente, ⁹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ¹²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04/22 30, e-mailadres: j.janssen@vumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CML, richtlijnen, tyrosinekinaseremmers

Keywords: CML, guidelines, tyrosine kinase inhibitors

Tabel 1A. Kerngegevens van de ENESTnd-studie.

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Nilotinib 2 dd 300 mg (%)	Nilotinib 2 dd 400 mg (%)
MMR @ 5 jaar	60	77	77
MR ⁴ @ 3 jaar	26	50	44
MR ^{4,5} @ 5 jaar	31	54	52
Transformatie naar AP/BC (@ 4 jaar)	totaal		
	7,1	3,5	2,1
	naar sokal-score (resultaten @ 3 jaar)		
laag	0	0	0,35
intermediair	2,8	0,35	0,35
hoog	1,4	0,35	0,35
Vasculaire incidenten	2,1	6,8	12,6
Nog steeds zelfde TKI gebruikt (@ 5 jaar)	51,2	62,4	65,1
OS @ 5 jaar	91,6	93,6	96*
CML-gerelateerde sterfte	4,9	1,8	1,4

*p<0,05 voor vergelijking met imatinib.

De gegevens in deze tabel zijn gebaseerd op resultaten die zijn gepresenteerd op de Annual Meeting van de American Society of Hematology in 2011 (San Diego) en 2013 (New Orleans).

MMR=majeure moleculaire respons, MR=moleculaire respons, AP=acceleratiefase, BC=blastencrisis, TKI=tyrosinekinaseremmer, OS=algehele overleving, CML=chronische myeloïde leukemie.

langrijker. Tevens zijn er grote macro-economische consequenties. De behandeling van CML is namelijk duur. Per dag kost imatinib (400 mg) € 78,-, nilotinib kost € 103,- (2 dd 300 mg), dasatinib (100 mg) € 129,-, bosutinib (500 mg) € 141,- en ponatinib (15 mg) € 105,-. Het patent van imatinib verloopt eind 2016, dat van de andere middelen echter (veel) later.

Tabel 1B. Kerngegevens van de Dasision-studie.

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Dasatinib 1 dd 100 mg (%)
MMR @ 5 jaar	63	76
MR ⁴ @ 5 jaar	42	53
MR ^{4,5} @ 5 jaar	30	37
Transformatie naar AP/BC (@ 4 jaar)	6,9	4,6
Vasculaire incidenten	1,2	3,9
Pleuravocht alle graden	0 (@ 14 maanden)	10 (@ 14 maanden)
Pleuravocht graad 3-4	0 (@ 14 maanden)	0 (@ 14 maanden)
Nog steeds zelfde TKI gebruikt (@ 5 jaar)	65	67
OS 4 jaar	92,1	92,9
CML-gerelateerde sterfte	4 (@ 2 jaar)	3 (@ 2 jaar)

De gegevens in deze tabel zijn gebaseerd op resultaten die zijn gepresenteerd op de Annual Meeting van de American Society of Hematology te New Orleans, december 2013.

MMR=majeure moleculaire respons, MR=moleculaire respons, AP=acceleratiefase, BC=blastencrisis, TKI=tyrosinekinaseremmer, OS=algehele overleving, CML=chronische myeloïde leukemie.

De vorige Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van CML dateren inmiddels alweer van 2011. Mede gezien de recente verschijning van de nieuwe aanbevelingen van het 'European LeukemiaNet' (ELN) en het Amerikaanse 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN), is het daarom nu een goed moment om de Nederlandse richtlijnen tegen het licht te houden en nieuwe adviezen voor de Nederlandse praktijk op te stellen.^{3,4}

Imatinib in de eerste lijn

In de grote prospectieve gerandomiseerde IRIS-studie bleek imatinib veruit superieur aan de tot dan toe ge-

bruikte conventionele standaardbehandeling interferon met cytarabine.⁵ Bijna 90% van de patiënten in dit onderzoek was na 6 jaar nog in leven. Het percentage patiënten waarbij het philadelphiachromosoom volledig verdween bij cytogenetisch onderzoek bedroeg na 6 jaar behandeling in de imatinibgroep 95% van alle patiënten die nog meededen aan het onderzoek en een groot deel daarvan had zelfs een daling van het via kwantitatieve PCR gemeten BCR-ABL-gehalte tot minder dan 0,1%, hetgeen een majeure moleculaire respons (MMR) wordt genoemd.³ Wel was intussen een deel van de patiënten gestopt met de behandeling door onvoldoende effect (16%) of vanwege bijwerkingen (6%). Globaal gebruikte daardoor ongeveer tweederde van de patiënten na een groot aantal jaren nog steeds het geneesmiddel en had daarbij een complete cytogenetische respons bereikt. De overige patiënten vertoonden onvoldoende reactie of verdroegen het middel niet goed. Tot recent konden zij slechts terugvallen op de ouderwetse behandelmethoden. Gelukkig kwamen voor hen dasatinib en nilotinib beschikbaar. Zie hiervoor de paragraaf *Tweede- en derdegeneratiemiddelen in de tweede of derde lijn*.

Tweedegeneratiemiddelen in de eerste lijn

Na imatinib verschenen in 2006 en 2007 respectievelijk dasatinib en nilotinib op de markt. Beide middelen remmen bij veel lagere concentraties de BCR-ABL-tyrosinekinaseactiviteit dan imatinib. Voor dasatinib is dit verschil 325-voudig, voor nilotinib 25-voudig. Van deze grotere activiteit werd verwacht dat het ook zou leiden tot een superieur effect bij de behandeling van CML. Dit is getest in 2 grote, door de fabrikanten gesponsorde, prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, waarin de nieuwe middelen met imatinib werden vergeleken.^{6,7} Onderling zijn nilotinib en dasatinib nooit met elkaar vergeleken. De vergelijking tussen dasatinib en imatinib is ook nog in een separaat, niet door de producent gesponsord onderzoek in Noord-Amerika verricht.⁸ De resultaten van de onderzoeken laten inderdaad zien dat de nieuwe middelen duidelijk effectiever zijn bij het bereiken van surrogaateindpunten zoals cytogenetische en moleculaire respons, maar een overlevingsvoordeel is er (vrijwel) niet. Zie voor een overzicht van de resultaten *Tabel 1A-C*. Alleen in de ENESTnd-studie is er een beperkt, maar wel significant voordeel in de overleving van de met hoge dosis nilotinib (2 dd 400 mg) behandelde patiëntengroep. In deze groep was het aantal vasculaire complicaties echter duidelijk hoger dan bij de patiënten die met imatinib of nilotinib 2 dd 300 mg werden be-

Tabel 1C. Kerngegevens van de S0325-studie.⁸

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Dasatinib 1 dd 100 mg (%)
MMR @ 1 jaar	32	47*
MR ⁴ @ 1 jaar	21	27
MR ^{4,5} @ 1 jaar	15	21
Transformatie naar AP/ BC (@ 1 jaar)	3	1
Pleuravocht alle graden	2	17
Pleuravocht graad 3-4	1	2
Nog steeds zelfde TKI gebruikt (@ 1 jaar)	63	72
OS @ 1 jaar	99	100

*p=0,042
MMR=majeure moleculaire respons, MR=moleculaire respons,
AP=acceleratiefase, BC=blastencrisis, TKI=tyrosinekinaseremmer,
OS=algehele overleving.

handeld (zie hiervoor de paragraaf *Bijwerkingen van tyrosinekinaseremmers*). Tussen de groep met nilotinib 2 dd 300 mg en de imatinibgroep was er ook een overlevingsverschil ten gunste van nilotinib, maar dat was niet statistisch significant. Verder was er in dit onderzoek een vrij groot verschil tussen de met imatinib en de met nilotinib behandelde groepen in het aantal patiënten dat tijdens behandeling progressie vertoonde van chronische naar acceleratiefase of blastencrisis, namelijk respectievelijk 7,1% en 2-3,5% ('intention-to-treat'-analyse). Deze progressies traden vrijwel allemaal op in het eerste jaar van de behandeling en van de 17 progressies die in totaal optraden hadden 16 patiënten een intermediaire of hoge sokal-risicoscore (zie *Tabel 1A*).⁹ In zowel de Dasision- (zie *Tabel 1B*) als de Amerikaanse studie (zie *Tabel 1C*) was het percentage progressies in de dasatinibgroep ook lager dan die in de imatinibgroep, maar het verschil minder groot.^{8,10} Of progressies ook beperkt waren tot patiënten met hoge of intermediaire risicoscores is voor deze studie niet openbaar gemaakt. Beide middelen zijn op basis van deze resultaten geregistreerd voor de eerste lijnsbehandeling van CML. Bosutinib, een BCR-ABL-remmer met tevens activiteit tegen SRC- en MAP-kinases,

Tabel 1D. Kerngegevens van de BELA-studie.¹¹

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Bosutinib 1 dd 500 mg (%)
MMR @ 5 jaar	27* (@ 1 jaar)	41 (@ 1 jaar)
Transformatie naar AP/ BC (@ 4 jaar)	4	2
Nog steeds zelfde TKI gebruikt (@ 5 jaar)	80 (@ 14 maanden)	71,6 (@ 14 maanden)
OS (@ 1 jaar)	97	99
CML-gerelateerde sterfte	4 (@ 1 jaar)	1,6 (@ 1 jaar)

*p=0,01
MMR=majeure moleculaire respons, AP=acceleratiefase,
BC=blastencrisis, TKI=tyrosinekinaseremmer, OS=algehele overleving,
CML=chronische myeloïde leukemie.

maar zonder activiteit tegen c-KIT en de PDGF-receptor-tyrosinekinases, is ook in een groot onderzoek in de eerste lijn uitgetest tegenover imatinib.¹¹ Aangezien op het primaire eindpunt, complete cytogenetische respons na 1 jaar, geen voordeel bestond ten opzichte van imatinib, werd geen registratie voor eerstelijnsbehandeling verkregen. Wel was er een duidelijk voordeel bij het bereiken van majeure moleculaire respons (zie *Tabel 1D*). Doordat het middel nogal wat levertoxiciteit veroorzaakte en tevens soms ernstige (maar passagère) diarree, is het momenteel alleen geregistreerd voor toepassing bij 'volwassenen met philadelphiachromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+-CML) in de chronische fase, acceleratiefase en blastaire fase die eerder zijn behandeld met 1 of meer TKI's en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelmogelijkheden worden beschouwd'.

Tweede- en derdegeneratiemiddelen in de tweede of derde lijn

Indien de respons op imatinib onvoldoende blijkt te zijn of wanneer dit middel niet goed wordt verdragen, kan de behandeling worden veranderd in een van de andere beschikbare TKI's. Beschikbaar en geregistreerd voor de tweede lijn zijn sinds enkele jaren nilotinib, da-

satinib en onder voorwaarden (zie boven) ook bosutinib. Zij hebben een ongeveer gelijkwaardige activiteit in de genoemde situatie, echter geen van de 3 is actief tegen de meest voorkomende ABL-mutant, *T315I*. Na imatinib-intolerantie worden vanzelfsprekend betere resultaten bereikt dan wanneer er resistentie bestond. In de afgelopen jaren zijn er geen nieuwe grote studies gepubliceerd die nopen tot aanpassing van de richtlijnen. Globaal zijn de responspercentages bij imatinibresistentie voor waar het complete cytogenetische respons betreft rond 30%. Meestal wordt in die gevallen ook een majeure moleculaire respons bereikt. Bij imatinib-intolerantie is het percentage complete cytogenetische responses ongeveer 75%.^{12,13} De patiënten die een goede respons bereikten, behielden die meestal, maar een groot deel van deze patiëntencategorie behaalt nog steeds een onbevredigend resultaat. In het algemeen zal daarom moeten worden overgegaan naar een volgende behandellijn. Wanneer een *T315I*-mutatie wordt aangetroffen bij een patiënt die faalt op eerstelijnsbehandeling met imatinib, dan is behandeling met nilotinib, dasatinib of bosutinib niet zinvol en dient te worden overgegaan naar een derdelijnsbehandeling. Daarvoor is ponatinib sinds kort beschikbaar. Dit derdegeneratiemiddel kan soms uitkomst bieden als er resistentie bestaat. Het is specifiek ontworpen om een oplossing te bieden voor de meest voorkomende *BCR-ABL*-mutatie, waarbij het 315^e aminozuur van het ABL-gedeelte is veranderd van een threonine naar een isoleucine door een puntmutatie waarbij in het DNA een cytosine door een thymine is vervangen. Het is een TKI met een sterke en brede remmende activiteit tegen onder meer SRC (IC50: 5.4 nM), VEGFR, FGFR en de PDGFR-receptorfamilie. In klinisch onderzoek bleek zeer goede effectiviteit tegen eerder resistente CML met of zonder de *T315I*-mutatie.¹⁴ Het complete cytogenetische remissiepercentage bedroeg in de PACE-studie, waarin vrijwel alle patiënten resistent waren gebleken voor 2 of meer eerdere TKI's, nog altijd 40%. Wel was het percentage responders met de *T315I*-mutatie met 66% nog hoger. Bovendien bleken de responses duurzaam. Helaas heeft het middel ook een aantal vervelende bijwerkingen, waarover later meer.

Interferon en allogene stamceltransplantatie

Voor patiënten die op geen enkel middel goed reageren blijven 2 behandelmogelijkheden over. De eerste is interferon-alfa. Met dit middel werden vóór het tijdperk van imatinib patiënten behandeld die geen allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) konden ondergaan of

geen geschikte donor hadden. Responspercentages met deze behandeling bedroegen, indien gecombineerd met een lage dosis cytarabine, maximaal 40% (majeure cytogenetische respons).¹⁵ Dit gaf veel toxiciteit, maar de patiënten die eenmaal een goede respons bereikten hadden een relatief goede prognose. De grote meerderheid van de patiënten reageerde niet zo goed en in die situaties dreigde nog steeds een blastencrisis. Maar ook tegenwoordig kan interferon worden overwogen als toevoeging aan bestaande TKI-therapie wanneer een allo-SCT geen mogelijkheid is en/of andere mogelijkheden ontbreken. Enkele gevallen zijn beschreven waarin bij het ontstaan van een *T315I*-mutatie tijdens gebruik van imatinib of dasatinib na toevoeging van interferon-alfa de gemuteerde kloon geheel verdween.^{16,17} Dit speelde zich af voordat ponatinib beschikbaar kwam. Dit middel zou nu de voorkeur verdienen wanneer zich een *T315I*-mutatie voordoet.

Een allo-SCT blijft een ultimum refugium wanneer alle andere therapieën hebben gefaald en de patiënt in staat wordt geacht een allo-SCT te ondergaan. De kansen op langdurige overleving met een allo-SCT lopen in de gerapporteerde series uiteen van 30-94%, onder meer afhankelijk van de EBMT-score die punten toekent aan het ziektestadium (chronische fase, acceleratiefase of blastencrisis), een onverwante donor, het tijdsinterval tussen de diagnose en de allo-SCT (korter of langer dan een jaar), een ongunstige geslachtscombinatie (vrouwelijke donor, mannelijke patiënt) en een hogere leeftijd (categorieën <20, 20-40, >40 jaar).¹⁸ De meest gunstige situatie voorspelt een transplantatiegerelateerde sterfte van nog altijd 20%, maar deze loopt nog op tot meer dan 70% wanneer alle ongunstige risicofactoren aanwezig zijn. In ieder geval verdient een 'reduced intensity' allo-SCT (RIST) de voorkeur wanneer de patiënt ouder is dan 40 jaar, maar ook op lagere leeftijd moet een RIST worden overwogen. De behandelresultaten van een blastencrisis blijven echter ongunstig, hoewel deze sinds de introductie van TKI's zijn verbeterd tot rond 25% langetermijn-overleving, vrijwel alleen voorbehouden aan patiënten die een allo-SCT ondergingen.¹⁹

Bijwerkingen van tyrosinekinaseremmers

In het algemeen blijken de bijwerkingen van deze middelen mild van aard. Er is echter een aantal uitzonderingen. Alle TKI's kunnen een pancytopenie veroorzaken die soms zo ernstig is dat suppletie met trombocytensuspensies of erytrocytentransfusies noodzakelijk zijn. Dit treedt vooral op in de eerste fase van de behandeling, wanneer de philadelphia-positieve hematopoëse sterk wordt onder-

drukt en de residuale normale hematopoëse nog onvoldoende is hersteld. Hiernaast speelt de remming van het c-kit-tyrosinekinase, de stamcellfactorreceptor, althans bij imatinib, nilotinib en dasatinib, ook een rol. Patiënten die een spontaan herstel vertonen van de pancytopenie blijken vrijwel altijd een uitstekende respons te bereiken. In zeldzame gevallen blijkt de pancytopenie hardnekkig en kan alleen onderbreking van de behandeling herstel van het bloedbeeld geven. Dit gaat vanzelfsprekend ten koste van de te verwachten respons. Verder kunnen alle middelen moeheid veroorzaken, een groot probleem voor patiënten met CML, dat vaak blijft bestaan bij overschakeling naar een ander middel. Meer specifieke bijwerkingen van de verschillende TKI's worden hieronder besproken. Imatinib heeft in een beperkt aantal gevallen aanleiding gegeven tot het ontstaan van manifest hartfalen.²⁰ Uit experimenteel onderzoek is gebleken dat dit probleem wordt gemedieerd door remming van het normale c-ABL in de cardiomyocyten. Hoewel bij behandeling het c-ABL krachtig wordt geremd, blijkt het toch een heel zeldzame bijwerking te zijn, met een geschatte frequentie van voorkomen van maximaal 0,5% en mogelijk grotendeels beperkt tot patiënten met cardiovasculaire risicofactoren. Overige bijwerkingen bestaan uit vrijwel universeel voorkomend periorbitaal oedeem, spierkrampen, huiduitslag, misselijkheid en braken.

Nilotinib lijkt qua molecuulstructuur sterk op imatinib, maar heeft toch een heel ander bijwerkingenspectrum. Vaak komt, meestal voorbijgaande, huiduitslag voor en enig haarverlies, dat echter nooit tot manifeste alopecia leidt. Vervelender is dat er een verhoogde kans is op het ontstaan van cardiovasculaire problemen. Het betreft hier een verhoogde incidentie van ischemische hartziekte, cerebrovasculair en perifere vaatlijden. Bij 85% van de patiënten die dit overkwam waren pre-existente risicofactoren voor het ontstaan van atherosclerose aanwezig, zoals hypertensie, roken, hypercholesterolemie en eerdere vasculaire incidenten.⁹ Verder blijkt dit probleem deels afhankelijk te zijn van de dosis. In de ENESTnd-studie traden deze bijwerkingen namelijk op bij maar liefst 12,6% van de patiënten in de groep met 400 mg, terwijl dat in de groep met 300 mg 6,8% was (zie Tabel 1). Het precieze mechanisme hiervan is onduidelijk. Mogelijke verklaringen zijn dat nilotinib een lichte toename kan veroorzaken van het glucosegehalte en daardoor een occulte diabetes mellitus manifest kan maken. Ook kan er een stijging van het cholesterolgehalte optreden. In laboratoriumonderzoek bleek dat nilotinib het wondherstel en de proliferatie van endotheelcellen verminderde.²¹ Analyses van de ENESTnd-studie toonden aan dat slechts

Tabel 2. In-vitro-gevoeligheid van ongemuteerd *BCR-ABL* en van enkele frequent voorkomende *BCR-ABL*-kinasedomeinmutaties voor imatinib, nilotinib, bosutinib en ponatinib.*

<i>BCR-ABL</i>	Bosutinib IC50 range (nM)	Imatinib IC50 range (nM)	Dasatinib IC50 range (nM)	Nilotinib IC50 range (nM)	Ponatinib IC50 range (nM)
ongemuteerd	41,6	260-678	0,8-1,8	<10-25	0,5
M244V	147,4	1.600-3.100	1,3	38-39	2,2
L248V	NB	1.866-10.000	9,4	49,5-919	5
G250E	179,2	1.350->20.000	1,8-8,1	48-219	4,1
Q252H	33,7	734-3.120	3,4-5,6	16-70	2,2
Y253F	40	>6.400-8.953	6,3-11	182-725	2,8
Y253H	NB	>6.400-17.700	1,3-10	450-1.300	6,2
E255K	394	3.174-12.100	5,6-13	118-566	14
E255V	230,1	6.111-8.953	6,3-11	430-725	16-36
D276G	25	1.147	2,6	35,3	NB
E279K	39,7	1.872	3	36,5-75	NB
V299L	1.086	540-814	15,8-18	23,7	4
F311L	NB	480-1.300	1,3	23	NB
T315I	1.890	>6.400->20.000	137->1.000	697->10.000	6-11
T315A	NB	125	760	NB	1,6
F317L	100,7	810-7.500	7,4-18	39,2-91	1,1-4
F317V	NB	500	NB	350	10
M351T	29,1	880-4.900	1,1-1,6	7,8-38	1,5
E355G	NB	NB	NB	NB	NB
F359V	38,6	1.400-1.825	2,2-2,7	91-175	4-10
V379I	NB	1.000-1.630	0,8	51	NB
L384M	19,5	674-2800	4	39-41,2	NB
L387M	NB	1.000-1.100	2	49	NB
H396R	33,7	1.750-5.400	1,3-3	41-55	4
H396P	18,1	850-4.300	0,6-2	41-43	1,1
E459K	NB	NB		NB	5
F486S	96,1	2.728-9.100	5,6	32,8-87	NB

Plasmaspiegel

C _{min}	268 (30-1.533)	2.062±1.334	5,5±1,4	1.923±1.233	64,3±29,2
C _{max}	392 (80-1.858)	4.402±1.272	133±73,9	2.329±772	145,4±72,6

Deze tabel is samengesteld uit de gegevens van de muizen lymfoblastoïde cellijn Ba/F3 waarin de bovenstaande mutanten of het ongemuteerde *BCR-ABL* is getransfecteerd. De getallen geven de TKI-concentratie weer, waarbij in vitro de viabiliteit van de cellijn tot 50% wordt gereduceerd. De kleuren geven de mate van gevoeligheid aan: groen is gevoelig, geel is licht verminderd gevoelig, oranje is matig verminderd gevoelig en rood is resistent.^{4,37} Wanneer er klinische gegevens zijn van de resultaten van de behandeling met de betreffende TKI, dan is de kleurcodering hierop gebaseerd.³⁸ Deze kan dus afwijken van de vermelde IC50-waarde.

De waarde van deze tabel is niet absoluut, maar geeft richting bij de beslissing welke TKI de grootste kans op respons geeft indien een mutatie wordt gevonden.

In de onderste rijen worden de gemeten dal- en piekspiegels van de verschillende TKI's in nM weergegeven bij gebruik van imatinib 1 dd 400 mg, nilotinib 2 dd 300 mg, dasatinib 1 dd 100 mg, bosutinib 1 dd 500 mg en ponatinib 1 dd 45 mg.

*Tweede van alle klinische mutaties betreft de aminozuren G250, Y253, E255, T315, M351, F359 en H396.

NB=niet bekend.

weinig patiënten die tijdens het gebruik van nilotinib diabetes of hypercholesterolemie ontwikkelden daar adequaat voor werden behandeld.⁹ Vermoedelijk speelt hierbij een rol dat risicofactoren voor atherosclerose geen belangrijk aandachtspunt zijn in de dagelijkse praktijk van hematologen. Verder komt verhoging van het serumamylase- en lipasegehalte voor, soms gepaard gaande met klinische tekenen van pancreatitis.

Dasatinib geeft ondanks zijn uitgebreide remming van vele tyrosinekinases desondanks relatief weinig bijwerkingen. Diarree en buikklachten komen echter regelmatig voor. Omdat dasatinib enige trombocytenuitputting induceert, kan een bloedingsneiging worden gezien en soms gastro-intestinaal bloedverlies.²² Een specifieke bijwerking van dasatinib is het ontstaan van pleuravocht. Dit treedt op bij ongeveer 10% van de met het middel behandelde patiënten en kan massaal zijn.⁷ Patiënten met cardiovasculaire risicofactoren zijn extra gevoelig voor het ontstaan hiervan, evenals patiënten in een acceleratiefase of blastencrisis. Patiënten die deze bijwerking ontwikkelen blijken een opvallende verhoging van het aantal cytotoxische CD8⁺-T-cellen of van NK-cellen te vertonen.²³ Het mechanisme hierachter is niet geheel duidelijk, maar patiënten die deze bijwerking ontwikkelen hebben bijna altijd een fraaie respons. Daarnaast induceert dasatinib bij ongeveer 0,5% van de gevallen pulmonale hypertensie, dat zich uit als kortademigheid.²⁴ Het NT-proBNP-gehalte is hierbij verhoogd. Meestal treedt dit pas op na langdurige behandeling (gemiddeld na 3 jaar), maar de spreiding in het ontstaanstijdstip is ruim en recentelijk is zelfs ontstaan na 10 dagen behandeling beschreven.²⁵ De afwijking is normaliter reversibel na het staken van het middel.

Bosutinib geeft bij meer dan driekwart van de behandelde patiënten diarree, die bij 10% (zeer) ernstig kan zijn (graad 3-4, >7 maal per dag).¹¹ Dit blijkt in de meerderheid van de gevallen passagère en goed hanteerbaar met loperamide. Een alternatief is bosutinib in een lagere dosering (300 mg) te starten. Buikpijn en misselijkheid worden ook vaak gezien, evenals verhoging van de transaminases, tot meer dan 20% voor graad 3 en 4 (verhoging met >5 maal de bovengrens van normaal). Net als bij nilotinib worden soms amylase- en lipaseverhogingen gezien, zelden met het klinisch beeld van acute pancreatitis. Ook is inmiddels pleuravocht beschreven, hoewel het minder vaak lijkt voor te komen dan bij dasatinib. Het meest recent geïntroduceerde ponatinib geeft naast gastro-intestinale klachten vaak een droge, schilferende huid, vooral bij hogere doses. Verder worden ook hierbij leverenzym- en lipase-/amylaseverhogingen gezien. Een

groter probleem vormt echter de verhoogde incidentie van vasculaire complicaties, bij iets meer dan 20% van de gebruikers van het middel.¹⁴ Hoewel de meerderheid van de gevallen optrad bij patiënten met risicofactoren daarvoor, zijn ook gevallen gemeld van ernstige doorbloedingsstoornissen bij jonge patiënten zonder risicofactoren. De problemen ontstonden vooral bij de initieel geadviseerde dosis van 45 mg per dag. Analyses van de met ponatinib uitgevoerde studies lieten zien dat een verlaging van de dosis tot 15 mg duidelijk minder vasculaire complicaties zou geven. Verder onderzoek naar de optimale dosis van dit middel is echter nodig.

Omgaan met bijwerkingen van tyrosinekinaseremmers

Bij het ontstaan van trombopenie van graad 4 (<25 x 10⁹/l) dient de TKI-behandeling te worden onderbroken en eventueel trombocytensuspensies te worden toegediend. Meestal zal na herstel van het plaatjesaantal de trombopenie niet recidiveren of in ieder geval minder ernstig zijn. Hoewel de dosis bij gebruik van imatinib bij grote voorkeur niet minder dan 400 mg dient te zijn, vanwege een mogelijke verhoging van de kans op het ontwikkelen van resistentie, kan een dosisreductie bij de 2G-TKI's wel worden overwogen bij persisterende matige trombopenie. Anemie kan eventueel met erytropoëtiëpreparaten worden bestreden en neutropenie met granulocyten-koloniestimulerende factor. Veelal zullen deze groeifactoren slechts korte tijd nodig zijn.

De bij imatinib voorkomende spierkrampen reageren soms goed op toediening van magnesium- of calciumzouten, maar in hardnekkige gevallen kan baclofen, bijvoorbeeld te beginnen met 3 dd 5 mg, uitkomst bieden. Huiduitslag kan worden behandeld met zwak tot matig werkende corticosteroiden. Misselijkheid en braken kan worden verminderd of voorkomen door inname tijdens het avondeten, als dat de grootste maaltijd van de dag is. Huiduitslag bij nilotinib kan op dezelfde wijze als bij imatinib worden behandeld. Meestal is korte behandeling voldoende aangezien het een voorbijgaande klacht is. Bij het ontstaan van diabetes verdient wisseling van TKI de voorkeur, maar indien dat niet mogelijk of gewenst is, dan dient de hyperglykemie volgens de moderne richtlijnen te worden behandeld. Voor hypercholesterolemie geldt vanzelfsprekend hetzelfde. Interacties tussen antidiabetica en nilotinib zijn er niet, maar onder meer cholesterolsyntheseremmers, zoals simvastatine, kunnen de bloedspiegel van nilotinib via remming van Cyp3A4 verhogen (en omgekeerd) en zijn daarom gecontra-indiceerd bij gebruik van nilotinib. Pravastatine is dan een betere keuze.

Tabel 3. Beoordeling van de respons op tyrosinekinaseremmers als eerstelijnsbehandeling.⁴

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Bij diagnose	n.v.t.	hoogrisico-sokal/ euroscore of additionele chromo- somale afwijkingen in Ph+-cellen behorend tot de 'major route'*	n.v.t.
3 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph+ ≤35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ 36-95%	non-CHR en/of Ph+ >95%
6 maanden	<i>BCR-ABL</i> <1% en/of Ph+ 0%	<i>BCR-ABL</i> 1-10% en/of Ph1 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ >35%
12 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	<i>BCR-ABL</i> 0,1-1%	<i>BCR-ABL</i> >1% en/of Ph+ > 0%
Daarna, onafhankelijk van tijdstip	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	Klonale chromosomale afwijkingen in Ph-cellen (-7 of 7q-)	verlies van CHR verlies van CCR bevestigd verlies van MMR** mutaties additionele chromosomale afwijkingen in Ph+-cellen

N.v.t.=niet van toepassing, Ph+=philadelphiapositieve metafasen, CHR=complete hematologische respons, CCR=complete cytogenetische respons, MMR=majeure moleculaire respons.

*Chromosoomafwijkingen die vaak voorkomen bij progressie naar acceleratiefase en blastencrisis, namelijk trisomie 8, trisomie Ph+, isochromosoom 17, ((17)(q10)), trisomie 19 en ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

**In 2 opeenvolgende testen.

Patiënten met cardiovasculaire risicofactoren die desondanks nilotinib moeten gebruiken, dienen strikt te worden gecontroleerd en waar mogelijk moeten de risicofactoren worden bestreden. Afraden van roken, agressieve anti-hypertensieve behandeling, gewichtsreductie en cholesterolverlagende therapie behoren tot het standaardpakket aan maatregelen die moeten leiden tot een vermindering van het risico op vasculaire problemen. Er zijn intussen hematologen die voorstellen patiënten die nilotinib gebruiken ook standaard te behandelen met cholesterolverlagende therapie en acetylsalicylzuur. Het nut van deze benadering is echter in het geheel niet bewezen. Bij verhogingen van het serumamylase en -lipase tot graad 3 (maximaal 5 x de bovengrens van normaal) zonder buikklachten kan de behandeling worden voortgezet. De verhoging is meestal passagère. Bij een klinisch beeld van pancreatitis is het verstandiger de behandeling naar

een ander middel te veranderen.

Het bij dasatinib optredende pleuravocht kan worden behandeld met een korte stootkuur prednison, zoals ook bij exacerbaties van COPD wordt gebruikt.²⁶ Wanneer het vocht erg uitgebreid is, is een onderbreking van de behandeling beter. Zo nodig moet een ontlastende thoracoscentese worden verricht. Als het vocht is verdwenen, kan de behandeling worden hervat in de halve sterkte en na enkele weken, indien het vocht wegblijft, weer worden verhoogd naar normale sterkte. Als alternatief kan een andere TKI worden gekozen, zeker wanneer het vocht recidiveert.²⁷

De diarree die bij bosutinib vaak optreedt kan met loperamide worden behandeld, hetgeen meestal effectief is. Bij hardnekkige en ernstige diarree is het beter de dosering terug te nemen, bijvoorbeeld naar 200 mg per dag. Geleidelijk kan daarna de dosering worden verhoogd naar

500 mg. Ook van dit middel is verder onderzoek naar de optimale dosis nodig.

Voor de droge huid die bij ponatinib kan optreden kunnen vette zalven met daaraan eventueel toegevoegd een zwakwerkend corticosteroid worden gebruikt. Vaak is een dosisreductie effectiever, maar dit is niet altijd mogelijk uit het oogpunt van effectiviteit. Hoewel ponatinib bij patiënten met risicofactoren voor vaatlijden relatief gecontra-indiceerd is, is er meestal geen medicamenteus alternatief aangezien het als laatste redmiddel wordt ingezet. Net als voor nilotinib is intensief cardiovasculair risicomangement vanzelfsprekend geïndiceerd.

Het belang van therapietrouw

Geen enkel geneesmiddel kan werken als het niet wordt ingenomen. Bij het gebruik van imatinib blijkt het niet innemen van meer dan 10% van de voorgeschreven dosis al een dramatisch effect te hebben op de bereikte respons.²⁸ Zie hiervoor het artikel van Thielen et al. dat binnenkort wordt gepubliceerd in dit blad. Adequate inname van TKI's is daarom van groot belang. Bij elk bezoek van een CML-patiënt dient medicatie-inname daarom te worden besproken en waar mogelijk moeten knelpunten daaromtrent worden oplost. Zo kan bijvoorbeeld een goede uitleg bij een overmatig strikte interpretatie van de medicatievoorschriften helpen de acceptatie van een geneesmiddel te verbeteren. Soms kan TKI-geïnduceerde vermoeidheid adherentie sterk verminderen. Een wisseling van middel geeft bij een deel van de patiënten verbetering, wat de innametrouw kan doen verbeteren.

Beleid bij BCR-ABL-mutaties

In ongeveer 50% van de gevallen van, met name secundaire, resistentie, blijkt er een mutatie in het ABL-gedeelte van het BCR-ABL-molecuul te bestaan.²⁹ Deze bevinden zich vaak rond het gebied van de TP-bindingsplaats, waar normaliter de TKI's binden. Bij de verschillende TKI's kunnen specifieke mutaties ontstaan. Deze zijn vermoedelijk al aanwezig ten tijde van het starten van de behandeling, waarna zij door selectiedruk uiteindelijk overblijven en kunnen uitgroeien. In *Tabel 2*, pagina 190, staat een overzicht vermeld van de meest voorkomende mutaties en hoe de gevoeligheid is voor de verschillende TKI's. Tijdens imatinibbehandeling worden vele mutaties gezien. Bij behandeling met nilotinib komen vooral Y253H, E255K/V, F359V/C/I en T315I voor en bij gebruik van dasatinib zijn dat V299L, F317L/V/I/C, T315A en T315I.³⁰ De tabel laat aan de hand van een kleurcodering ruwweg zien welke alternatieve behandelingen er zijn in geval van aangetoonde resistentie. De in de tabel opge-

nomen waarden zijn bepalingen gebaseerd op in-vitro-experimenten met cellijnen en daarom niet exact voorspellend voor wat de klinische respons zal zijn. De eerder besproken T315I-mutatie is echter met zekerheid slechts gevoelig voor ponatinib, wat in geval van de gevonden mutatie is geïndiceerd. Mutatieanalyse behoeft alleen te geschieden wanneer de respons onbevredigend is (falen van de therapie volgens *Tabel 3*) en niet al bij aanvang van de behandeling. Een groot deel van de mutaties die bij diagnose zouden kunnen worden gevonden hebben geen klinische betekenis.

Nieuwe ontwikkelingen

Naast de nu beschikbare ATP-competitieve BCR-ABL-remmers is er een nieuwe allosterische TKI, ABL-0011 genaamd, in ontwikkeling. Dit middel grijpt in op de bindingsplaats van het myristinezuurresidu dat normaliter aan het door het eerste exon gecodeerde peptide van het ABL-molecuul is gebonden. Normaliter, wanneer er geen translocatie met BCR is opgetreden, bindt dit myristinezuurresidu aan een ander gedeelte van het ABL-eiwit en heeft daar een remmend effect op de tyrosinekinaseactiviteit. De translocatie met het BCR-gen veroorzaakt echter een verlies van het eerste exon van het ABL-gen, waardoor dit autoregulatorische gedeelte verloren gaat. Deze autoregulatorische functie wordt door ABL-001 overgenomen. Klinische studies zijn onlangs van start gegaan.

Overige nieuwe ontwikkelingen betreffen vooral onderzoeken naar de mogelijkheden de TKI-behandeling te staken. Zie daarvoor de paragraaf *Stoppen van de behandeling*.

Responscriteria en vroege responsvoorspelling

Bij aanvang van de behandeling dient de sokal- en/of de euroscore te worden berekend. Patiënten met een hoge risicoscore hebben namelijk het grootste risico om onvoldoende respons en ziekteprogressie te vertonen. Aangezien bij met TKI behandelde patiënten progressie naar blastencrisis of acceleratiefase vaak binnen het eerste jaar optreedt, moet vooral dan adequate responsmonitoring plaatsvinden. De kans op een MR^{4,5} in de imatinibgroep van de ENESTnd-studie voor de laagste sokal-risicogroep was 36,5% na 5 jaar, voor de intermediaire risicogroep 32% en voor de hoogrisicogroep slechts 23%.⁹ Deze getallen waren duidelijk beter voor de nilotinibgroepen, namelijk 53, 60 en 45% voor de groep met 300 mg en 61, 50 en 42% voor de groep met 400 mg. In de Dasision-studie en Amerikaanse studies werd de euroscore gebruikt. Alleen in de Dasision-studie werden de responses uitge-

Tabel 4. Definities van de respons op tweedelijns therapie in geval van falen op imatinib.⁴

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Uitgangssituatie	n.v.t.	geen CHR of verlies van CHR op imatinib of niet bereiken van cytogenetische respons op eerstelijns-TKI of hoogrisico-sokal/euroscore	n.v.t.
3 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph+ <65%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ 65-95%	geen CHR of Ph+ >95% of nieuwe mutaties
6 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ >65% en/of nieuwe mutaties
12 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤1% en/of Ph+ 0%	<i>BCR-ABL</i> 1-10% en/of Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ >35% en/of nieuwe mutaties
Daarna, en op elk moment	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	CCA/Ph- (-7 of 7q-) of <i>BCR-ABL</i> >0,1%	verlies van CHR of verlies van CCR of PCR nieuwe mutaties bevestigd verlies van MMR* CCA/Ph+

Deze definities zijn gebaseerd op gegevens die zijn gerapporteerd voor nilotinib of dasatinib bij falen van de eerstelijnsbehandeling met imatinib. Zij kunnen ook voor falen van nilotinib en dasatinib als eerstelijnsbehandeling worden gebruikt en zijn voorlopig ook geldig bij gebruik van bosutinib en ponatinib, totdat meer gegevens beschikbaar zijn. Deze definities dienen niet te worden gebruikt bij de evaluatie van de respons op derdelijns therapie. n.v.t.=niet van toepassing, MMR=*BCR-ABL* ≤0,1% = MR3,0 of beter, CCA/Ph+=klonale chromosomale afwijkingen in Ph+-cellen, CCA/Ph-=klonale chromosomale afwijkingen in Ph-cellen.

*In 2 opeenvolgende onderzoeken, waarvan 1 met een *BCR-ABL*-niveau van ≥1%.

CCR=complete cytogenetische respons, PCR=partiële cytogenetische respons, MMR=majeure moleculaire respons.

splijst naar euroscore: in de imatinibgroep werd een majeure moleculaire respons bereikt bij 36% in de laagste risicogroep, 28% in de intermediaire groep en 16% in de hoogrisicogroep, terwijl dit in de dasatinibgroep 56, 45 en 31% was.⁷

Een andere belangrijke voorspeller van de langetermijnuitkomsten blijkt de *BCR-ABL*-respons na 3 maanden behandeling te zijn. In verschillende analyses van grote prospectieve studies werd gevonden dat op dat moment een *BCR-ABL*-niveau van <10%, zoals gemeten met de kwantitatieve PCR, een optimale uitkomst voorspelde, terwijl waarden daarboven duidelijk ongunstigere betekenissen hadden.^{31,32} Voor de Noord-Amerikaanse opstellers van de NCCN-richtlijnen was dit reden om het niet be-

reiken van deze 10%-mijlpaal als falen van de behandeling te bestempelen en overschakeling naar een andere behandeling aan te bevelen.³ De Europese richtlijnen zijn wat terughoudender en adviseren bij een *BCR-ABL*-percentage van >10% na 3 maanden extra frequent te controleren en pas indien het na 6 maanden nog steeds niet onder dat niveau is, de behandeling te veranderen.⁴ De redenen voor hun gereserveerdheid zijn meervoudig. Het is namelijk absoluut nog niet duidelijk of overschakeling van de behandeling na 3 maanden bij onvoldoende respons leidt tot betere uitkomsten op de lange termijn (dat geldt overigens ook voor latere tijdstippen). De gevonden verschillen in overleving tussen hen die wel of niet het 10%-niveau halen zijn beperkt, namelijk 95%

indien <10% na 3 maanden versus 85% indien erboven. De gegevens zijn alle gebaseerd op retrospectieve analyses van niet van tevoren gedefinieerde subgroepen. Ten slotte zijn de metingen verricht in slechts een beperkt aantal referentielaboratoria en het is onduidelijk of aan BCR-ABL-bepalingen door lokale laboratoria dezelfde betekenis kan worden gehecht.

De werkgroep adviseert de streefwaarden voor de te bereiken respons aan te houden zoals die zijn gedefinieerd in de recent bijgewerkte ELN-richtlijnen en die staan vermeld in *Tabel 3*, pagina 192. Zij verschillen enigszins ten opzichte van de richtlijnen die eveneens kortgeleden door het Amerikaanse NCCN zijn gepubliceerd.

Bij de toepassing van tweedelijns-TKI's zijn ook streefwaarden opgesteld door het ELN. Deze staan vermeld in *Tabel 4*. De werkgroep ziet geen reden af te wijken van deze streefwaarden en adviseert ze te hanteren bij patiënten die tweedelijns therapie ontvangen. Bij elke omschakeling naar een ander TKI-preparaat is adequate responsmonitoring van groot belang. Uitblijven van respons kan zo als leidraad dienen bij het zoeken naar andere mogelijke therapeutische strategieën, voordat een blasten-crisis zou kunnen optreden.

Beleid bij zwangerschap

Recentelijk is in dit tijdschrift aandacht besteed aan het beleid bij zwangerschap.³³ Samenvattend was de boodschap van dat artikel dat TKI's bij mannen geen nadelige invloed op de spermakwaliteit en geen negatief effect op de foetus lijken te hebben. Bij vrouwen moeten TKI's echter als teratogeen worden beschouwd, met name in het eerste trimester. Zwangerschap tijdens het gebruik moet daarom sterk worden ontraden. Als alternatief kan voor en tijdens de zwangerschap interferon worden gebruikt. Het is ook mogelijk, wanneer de respons zeer diep en langdurig is, de behandeling te staken en onder strikte controle van het BCR-ABL-gehalte een zwangerschap te laten plaatsvinden. De zwangerschap heeft voor zover bekend geen nadelige invloed op het beloop van de CML. Voor behandeling van nieuw ontdekte CML tijdens de zwangerschap wordt geadviseerd therapeutische leukafereze toe te passen of, indien daarmee onvoldoende reductie van het leukocytengetal wordt bereikt, interferon-alfa.

Therapieaanbevelingen

De werkgroep acht het van groot belang dat patiënten zo veel mogelijk in centra worden behandeld waar voldoende ervaring en expertise aanwezig is met de behandeling van CML. Indien dat ontbreekt, dan achten wij,

gesteund door gepubliceerde gegevens, de kans op suboptimale behandeling vergroot en dienen de patiënten naar een geschikt regionaal centrum te worden doorverwezen.³⁴

Voor de eerstelijnsbehandeling van CML in chronische fase meent de werkgroep dat de therapiekeuze bij patiënten met een lage sokal- of euroscore bij voorkeur imatinib 1 dd 400 mg dient te zijn. De respons op therapie dient nauwgezet te worden gevolgd. Wanneer na 3 maanden het BCR-ABL-niveau niet $\leq 10\%$ is, is dit een waarschuwingssignaal en moet de PCR op de BCR-ABL-translocatie maandelijks worden vervolgd. Een BCR-ABL-niveau dat vervolgens stijgt of na 6 maanden therapie nog steeds $> 10\%$ is, dient als falen van de behandeling te worden beschouwd. Dit geldt ook voor een BCR-ABL-niveau $> 1\%$ na 1 jaar behandeling.

Voordat het resultaat van de eerstelijnsbehandeling als onvoldoende wordt beoordeeld, adviseert de werkgroep controle van de therapietrouw en resorptie door middel van een imatinibbloedspiegelbepaling die kort voor het volgende innametijdstip dient te worden gemeten. Het streefniveau bedraagt > 1.000 ug/l. Wanneer de spiegel therapeutisch blijkt, dient imatinib direct te worden vervangen door dasatinib 1 dd 100 mg of nilotinib 2 dd 400 mg. Tegelijkertijd moet mutatieanalyse van het ABL-kinasedomein worden verricht. Bij een eventueel positief resultaat hiervan moet de tweedelijnsbehandeling zo nodig opnieuw worden aangepast aan de hand van *Tabel 2*, pagina 190.

Voor de behandeling van patiënten met een intermediaire of hoge sokal- of euroscore heeft de werkgroep voorkeur voor het gebruik van dasatinib of nilotinib. De geadviseerde dosis is 1 dd 100 mg voor dasatinib en 2 dd 300 mg voor nilotinib. Een alternatief is ook hier te beginnen met imatinib 1 dd 400 mg, maar met extra aandacht voor strikte follow-up van de respons, zoals boven beschreven. Dezelfde criteria voor therapiefalen worden gehanteerd. Wanneer de bloedspiegel van de gegeven TKI adequaat blijkt (dasatinib 2 uur na dosis 10-40 ug/l; nilotinib 829-1500 ug/l vóór de volgende dosis, imatinib zoals boven vermeld), dient de behandeling direct te worden veranderd: bij gebruik van een 2G-TKI, naar de alternatieve 2G-TKI; bij gebruik van imatinib naar dasatinib of nilotinib. De dosering is dan zoals die bij therapiefalen bij imatinib. Indien ABL-kinasedomeinmutatieanalyse vervolgens een mutatie aantoonst, kan aan de hand van *Tabel 2* eventueel opnieuw een keuze worden gemaakt voor een andere beschikbare TKI, waarbij op indicatie ook bosutinib en ponatinib kunnen worden gekozen. De geadviseerde dosis van bosutinib

bedraagt 1 dd 500 mg, die van ponatinib 1 dd 45 mg, bij bereiken van een majeure cytogenetische respons te verlagen naar 1 dd 15 mg.

De werkgroep acht het van belang om, naast de (sokal- of euro-)risicoscores bij het voorschrijven van een middel rekening te houden met comorbiditeit, cardiovasculaire risicofactoren en leeftijd van de patiënt. Ook de kosten van de behandeling, het leefpatroon, het beroep (bijvoorbeeld in ploegendienst) en bijkomende medicatie (in verband met interacties) dienen alle te worden meegenomen in het besluit welk middel voor te schrijven. Wellicht zal in de nabije toekomst, wanneer de resultaten van de EURO-SKI-studie bekend worden (zie verder), de kans op succesvol stoppen van de behandeling eveneens moeten meewegen. Vanaf eind 2016, als het patent van imatinib verloopt, kan een nieuwe kosten-batenanalyse vanzelfsprekend anders uitvallen, maar ook eventuele nieuwe inzichten zullen dan mogelijk hun beslag krijgen. Overwogen kan worden om reeds bij het stellen van een indicatie voor tweedelijns therapie HLA-typering van de patiënt en eventuele broers of zussen te verrichten. Dan kan, wanneer deze therapielijn onvoldoende resultaat zou hebben, vlot een allo-SCT worden verricht. In ieder geval wordt geadviseerd HLA-typering te doen wanneer de patiënt toekomt aan derdelijns behandeling. Wanneer een geschikte donor wordt gevonden kan ofwel direct een allo-SCT worden verricht, dan wel onder strikte PCR-controle een proefbehandeling met ponatinib worden gegeven. Wanneer er een *T315I*-mutatie wordt gevonden dient in elke lijn ponatinib te worden ingezet. Aangezien de responses hiermee duurzaam lijken te zijn, kan in dat geval een allo-SCT mogelijk worden voorkomen, op voorwaarde dat het beloop van het BCR-ABL-niveau nauwkeurig wordt gemonitord. Het verdient aanbeveling vooral in het begin van de behandeling frequenter dan normaal, bijvoorbeeld eens per 6 weken, een RQ-PCR te verrichten om inadequate respons snel genoeg te kunnen vaststellen.

Wanneer bij diagnose reeds een acceleratiefase blijkt te bestaan, kan behandeling met een TKI worden gestart en de respons worden afgewacht. Een allo-SCT wordt dus niet meer als eerstelijns behandeling geadviseerd, maar gereserveerd voor een inadequate respons op TKI. De geadviseerde dosis voor behandeling van een acceleratiefase is imatinib 2 dd 400 mg, nilotinib 2 dd 400 mg en dasatinib 2 dd 70 mg of 1 dd 140 mg. Wanneer een acceleratiefase optreedt tijdens behandeling, is er sprake van progressie tijdens therapie en moet de patiënt op een andere TKI worden overgezet. Vervolgens moet bij daarvoor geschikte patiënten een allo-SCT worden uit-

gevoerd. Bij patiënten voor wie het risico op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van de transplantatie erg hoog wordt geacht, kan worden gekozen voor een nauwgezette monitoring van het BCR-ABL-niveau tijdens de tweedelijns-TKI.

Bij patiënten die zich presenteren met een blastencrisis of bij wie deze zich ontwikkelt tijdens therapie, dient direct behandeling met een 2G-TKI te worden gestart en bij een hematologische respons zo snel mogelijk een allo-SCT te worden verricht. Vaak zal een respons op de TKI echter uitblijven, vooral bij progressie tijdens een eerdere TKI. In dat geval kan inductiebehandeling met chemotherapie worden geprobeerd, zodat de patiënt in remissie kan worden getransplanteerd. De resultaten hiervan blijven echter teleurstellend.

Over de conditionering voor de allo-SCT is geen op bewijs gebaseerd advies te geven. Bij een chronische fase stelt de werkgroep voor een verminderd intensief schema te hanteren, te meer daar bij een eventueel recidief de kans op het alsnog bereiken van solide remissie onder invloed van donorlymfocyteninfusie zeer groot is.³⁵ Bij een blastencrisis is een myeloablatief schema bij daarvoor geschikte patiënten wellicht te prefereren, maar de meerwaarde hiervan boven verminderd intensieve conditionering is onbewezen.

Wanneer tevoren de ziekte geen resistentie vertoonde op TKI-behandeling, verdient het aanbeveling deze behandeling na de transplantatie voort te zetten, bijvoorbeeld nadat eenmaal 'engraftment' is opgetreden. Deze benadering is niet bewezen effectief, maar het is voor de hand liggend dat TKI's in een dergelijke situatie de remissie helpen behouden. Daarentegen is voortzetting van de TKI-behandeling na allo-SCT bij een eerdere resistentie niet rationeel en wordt daarom afgeraden.

Stoppen van de behandeling

Het blijkt mogelijk om langdurige therapievrije remissies te bereiken bij een klein deel van de patiënten die imatinib gebruiken, zo heeft de Franse STIM-studie laten zien.³⁶ Bij patiënten die langdurig ondetecteerbare BCR-ABL-niveaus hadden, bleef dit zo bij 39% tot aan 4 jaar follow-up. Bijna alle recidieven traden op in de eerste 6-7 maanden. De momenteel lopende EURO-SKI-studie includeert patiënten met BCR-ABL-niveaus onder 0,01% en schrijft voor dat de behandeling moet worden hervat bij een stijging boven 0,1%. Er worden meer dan 500 patiënten gevolgd. Interimresultaten zullen in de loop van 2014 worden gepresenteerd. De werkgroep geeft er daarom vooralsnog de voorkeur aan patiënten alleen in studieverband met therapie te laten stoppen. Een uit-

zondering vormen vrouwen die zwanger willen worden, zoals boven beschreven.

Monitoring

Conform de ELN-aanbevelingen adviseert de werkgroep kwantitatief PCR-onderzoek en/of cytogenetische analyse (bij voorkeur beide) te verrichten om het resultaat van therapie vast te stellen, totdat een MMR is bereikt. Daarna volstaat alleen PCR. De PCR dient elke 3 maanden te worden herhaald tot aan MMR, waarna de meting elke 3-6 maanden moet worden verricht. Alleen uitslagen die worden weergegeven in de internationale schaal mogen worden geaccepteerd. Elke andere weergave is inadequaat. Een stijging van meer dan vijfvoudig die tevens boven 0,1% uitkomt is een indicatie om de volgende PCR na een maand te herhalen, waarna bij bevestiging controle van de therapietrouw en mutatieanalyse moet plaatsvinden.

Cytogenetisch onderzoek wordt bij diagnose, na 3, 6 en 12 maanden verricht met telkens ten minste 20 geanalyseerde cellen. Als eenmaal een complete cytogenetische remissie (CCR) is bereikt, kan worden gestopt met deze analyse. FISH op perifeer bloed kan dienen als alternatief als inmiddels een CCR is bereikt.

Wanneer er sprake is van ziekteprogressie of falen van therapie, dient PCR, cytogenetica en mutatieanalyse plaats te vinden. Als de respons voldoet aan de criteria voor therapiefalen, moeten PCR en cytogenetica frequenter worden uitgevoerd, bijvoorbeeld elke 4-6 weken.

Referenties

- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:553-61.
- Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012;118:3123-7.
- O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, et al. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1327-40.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
- Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012;120:3898-3905.
- Saglio G, Hochhaus A, Hughes T, et al. ENESTndUpdate: Nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and the impact of early molecular response (EMR) and Sokal risk at diagnosis on long-term outcomes [abstract]. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans 2013.
- Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494-500.
- Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3486-92.
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-9.
- Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141-5.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
- Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:223-9.
- Cornelison AM, Welch MA, Koller C, et al. Dasatinib combined with interferon-alfa induces a complete cytogenetic response and major molecular response in a patient with chronic myelogenous leukemia harboring the T315I BCR-ABL1 mutation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(Suppl 1):S111-3.
- Itonaga H, Tushima H, Hata T, et al. Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa. *Int J Hematol* 2012;95:209-13.
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-92.
- Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012;120:737-47.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-16.
- Hadzijušufovic E, Herndlhofer S, Aichberger K, et al. Nilotinib exerts direct effects on vascular endothelial cells and may act as a co-trigger of atherosclerosis in patients with Ph+ CML. [abstract]. Presented at the Annual meeting of the Society of Hematology, San Diego 2011.
- Gratacap MP, Martin V, Valera MC, et al. The new tyrosine-kinase inhibitor and anticancer drug dasatinib reversibly affects platelet activation in vitro and in vivo. *Blood* 2009;114:1884-92.
- Mustjoki S, Eklblom M, Arstila TP, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009;23:1398-1405.
- Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37.
- Kim JC, Shin SH, Yi HG, et al. Rapid-onset pulmonary arterial hypertension in a patient with acute lymphoblastic leukemia treated with dasatinib. *Herz* 2013;38:931-3.

26. Latagliata R, Breccia M, Fava C, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol* 2013;31:103-9.
27. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:351-6.
28. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-8.
29. Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-10.
30. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118:1208-15.
31. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:232-8.
32. Branford S, Kim DW, Soverini S, et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol* 2012;30:4323-9.
33. Janssen J, Thielen N, Ossenkoppele G. Chronische myeloïde leukemie en zwangerschap. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;2013:268-72.
34. Lauseker M, Hasford J, Pfirrmann M, et al. The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2014;123:2494-6.
35. Dazzi F, Szydlo RM, Goldman JM. Donor lymphocyte infusions for relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplant: where we now stand. *Exp Hematol* 1999;27:1477-86.
36. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029-35.
37. Gozgit J, Schrock A, Chen T-H, et al. Comprehensive analysis of the in vitro potency of ponatinib, and all other approved BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (TKIs), against a panel of single and compound BCR-ABL mutants [abstract]. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans 2013.
38. Baccarani M, Soverini S, De Benedittis C. Molecular monitoring and mutations in chronic myeloid leukemia: how to get the most out of your tyrosine kinase inhibitor. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;34:167-75.
- Ontvangen 16 juni 2014.*

Bijsluiter
Sprycel

Bijsluiter
Dacogen