

# Aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie namens de HOVON Leukemie Werkgroep

## Recommendations for the treatment of chronic myeloid leukemia on behalf of the HOVON Leukemia Working Party

**Auteurs** G.J. Ossenkoppele, J.J.W.M. Janssen, E.F.M. Posthuma, J.H.F. Falkenburg, G.M.J. Bos, E.J. Petersen, A.V.M.B. Schattenberg, G.E.G. Verhoef, E. Vellenga en J.J. Cornelissen

**Trefwoorden** aanbeveling, chronische myeloïde leukemie, HOVON, Leukemie Werkgroep

**Key words** recommendation, chronic myeloid leukemia, HOVON, Leukemia Working Party

### Samenvatting

De Leukemie Werkgroep van de HOVON heeft richtlijnen opgesteld voor monitoring en behandeling van chronische myeloïde leukemie. In dit artikel worden de nieuwe richtlijnen voor chronische myeloïde leukemie van de European LeukemiaNet aangepast voor de Nederlandse situatie. Er wordt veel aandacht besteed aan monitoring en interventie.

*(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:198-206)*

### Summary

The Leukemia Working Party of the HOVON has formulated guidelines for monitoring and treatment of chronic myeloid leukemia. In this manuscript the new chronic myeloid leukemia guidelines of the European LeukemiaNet are adapted according the Dutch situation. Much attention has been given to monitoring and subsequent consequences for intervention.

### Inleiding

De introductie van imatinib in 2001 voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) heeft de prognose van patiënten die lijden aan deze ziekte enorm verbeterd. Zo was meer dan 90% van de patiënten die behandeld werden met imatinib in de grote gerandomiseerde IRIS-studie na 8 jaar nog in leven.<sup>1</sup> In 2006 werden door het European LeukemiaNet (ELN) aanbevelingen gedaan voor de behandeling van CML die ook in dit tijdschrift besproken zijn.<sup>2,3</sup> Recentelijk is een update van deze ELN-aanbevelingen verschenen die ook aanleiding heeft gegeven tot het heroverwegen van de Nederlandse aanbevelingen. In dit artikel wordt een verslag gegeven van de consensus die daarover binnen de Werkgroep Leukemie van de HOVON is bereikt. De redenen om tot vernieuwing van de ELN 2006-aanbevelingen te komen, zijn: er zijn

nieuwe gegevens beschikbaar gekomen over de effectiviteit en veiligheid van imatinib en de mechanismen van resistentie en tweedelijns tyrosinekinaserepressoren ('tyrosine kinase inhibitors'; TKIs) zijn geregistreerd voor imatinib-resistente en intolerante patiënten. Daarnaast is er meer bekend over de farmacokinetiek en farmacodynamiek van TKIs. In dit artikel zullen diagnostiek, prognostische factoren, monitoring en therapie-aanbevelingen besproken worden. **Wij achten het van groot belang dat, wanneer onvoldoende ervaring bestaat met de behandeling van CML, de patiënt wordt doorverwezen naar een regionaal, terzakekundig centrum.**

### Diagnose en definities

In de chronische fase van CML is in het perifere bloed sprake van een, meestal extreme, leukocytose

Tabel 1. Definities van hematologische, cytogenetische en moleculaire respons.

| Hematologisch  |                                    |
|--|------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Complete hematologische respons (CHR): normaal Hb, trombocyten <math>&lt;450 \times 10^9/l</math>, leukocyten <math>&lt;10 \times 10^9/l</math>, differentiatie <math>&lt;1\%</math> onrijpe neutrofiële voorlopers en <math>&lt;5\%</math> basofielen; geen palpabele milt.</li> </ul> |                                    |
| Cytogenetisch (minimaal 20 metafasen geanalyseerd)*  |                                    |
| • minimale cytogenetische respons (MinCgR):  | 66-95% Ph <sup>+</sup> -metafasen  |
| • minor cytogenetische respons (mCgR):   | 36-65% Ph <sup>+</sup> -metafasen  |
| • partiële cytogenetische respons (PCgR):  | 1-35% Ph <sup>+</sup> -metafasen   |
| • complete cytogenetische respons (CCgR):  | 0% Ph <sup>+</sup> -metafasen      |
| • major cytogenetische respons (=complete + partiële respons):   | $<35\%$ Ph <sup>+</sup> -metafasen |
| Moleculair   |                                    |
| Moleculaire respons: uitgedrukt in n log-reductie BCR-ABL1-mRNA (RQ-PCR) ten opzichte van de internationale schaal.  |                                    |
| Partiële moleculaire respons: $>1$ log-reductie.   |                                    |
| Major moleculaire respons (MMoIR): $\geq 3$ log-reductie van het BCR-ABL1-signaal ten opzichte van het niveau bij diagnose en genormaliseerd naar dat van een gevalideerd huishoudgen, of $\leq 0,1\%$ op de internationale schaal.  |                                    |
| Complete moleculaire respons (CMR): ondetecteerbare BCR-ABL1-mRNA-transcripten door RQ-PCR of 'nested'-PCR met een sensitiviteit $>10$ . <sup>4,5</sup>  |                                    |
| *Eventueel interfase fluorescentie-in-situhybridisatie indien standaard cytogenetisch onderzoek onmogelijk blijkt. Ph <sup>+</sup> =philadelphiachromosoom-positief, RQ-PCR='real-time quantitative polymerase chain reaction'.  |                                    |

van de neutrofiële reeks over het volledige rijpingspectrum, minder dan 10% blasten en vaak toegenomen aantallen basofiele en eosinofiele granulocyten. Vaak is er ook een trombocytose. Het beenmerg is hypercellulair met een overheersing van de myeloïde reeks. Ook in het beenmerg is het blastenpercentage minder dan 10% en meestal zijn er veel megakaryocyten, die vaak klein zijn (micromegakaryocyten). De aanwezigheid van het philadelphiachromosoom t(9;22)(q34;q11) en/of BCR-ABL1-translocatie is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose 'CML'. Bij lichamelijk onderzoek is de milt meestal (sterk) vergroot. Wanneer de ziekte adequaat reageert op de behandeling, dan zal het bloedbeeld normaliseren (hematologische respons, zie Tabel 1), het aantal cellen met het philadelphiachromosoom afnemen en uiteindelijk verdwijnen (cytogenetische respons, zie Tabel 1) en het aantal BCR-ABL1-transcripten sterk afnemen (moleculaire respons, zie Tabel 1). Als de respons op therapie echter onvoldoende is, dan kan de ziekte progressie naar een verder gevorderd stadium, de acceleratiefase ('acceleration phase'; AP) en uiteindelijk naar een blastencrise (BC). De definities van deze stadia staan vermeld in Tabel 2. Een klein deel van de patiënten heeft bij diagnose reeds een verder gevorderd stadium van de ziekte.

### Noodzakelijk onderzoek

Naast een volledig bloedbeeld dient beenmerg-cytologie, histologie, cytogenetica en moleculaire diagnostiek voor BCR-ABL1-kwantificering verricht te worden. De miltgrootte moet in centimeters onder de ribbenboog in de medioclaviculairlijn vastgelegd worden (eventueel, indien palpatie van de buik moeizaam gaat door spierspanning of adipositas, via een echo van de milt). Met de gegevens uit deze onderzoeken kunnen de Sokal- en de Euro/Hasford-risicoscores bepaald worden. De Sokal-risicoscore was aanvankelijk bedoeld om de respons op chemotherapie in te schatten en wordt berekend uit de leeftijd, het trombocytengetal, het percentage blasten in het bloed en het aantal centimeters dat de milt onder de ribbenboog reikt. De score blijkt echter ook voorspellend voor de respons op behandeling met imatinib. De volgende risicoprofielen worden onderscheiden: laag ( $<0,8$ ), intermediair (0,8-1,2) en hoog ( $>1,2$ ). Ook de Euro- of Hasford-score geeft een inschatting van de responskans en wordt berekend uit leeftijd, miltgrootte, trombocytengetal, blasten-, basofielen- en eosinofielenpercentage.<sup>4</sup> Hierbij worden de volgende risicoprofielen onderscheiden: laag ( $\leq 780$ ), intermediair (781-1.480) en hoog ( $>1.480$ ). De beide scores kunnen eenvoudig berekend worden door de

Tabel 2. Definities voor acceleratiefase en blastencrise CML.

#### Acceleratie fase (AP)

AP wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van 1 van de volgende tekenen of symptomen:

- 10-19% blasten in perifereer bloed (PB) dan wel beenmerg (BM)
- $\geq 20\%$  basofielen in PB
- persisterende trombocytopenie ( $< 100 \times 10^9/l$ ), niet gerelateerd aan therapie
- persisterende trombocytose ( $> 1.000 \times 10^9/l$ ), niet reagerend op therapie
- toename miltgrootte en toename leukocytenaantal, niet reagerend op therapie
- klonale cytogenetische evolutie ('clonal cytogenetic aberrations'; CCA)

#### Blasten crise (BC)

BC wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van 1 van de volgende tekenen of symptomen:

- $\geq 20\%$  blasten in PB of BM
- extramedullaire blastenproliferatie
- grote lokale foci of clusters van blasten terwijl in de rest van het BM nog het beeld van een CP wordt gezien

variabelen in te voeren op: [www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score)

#### Klinische resultaten van imatinib

In de grote gerandomiseerde IRIS-studie bleek imatinib 400 mg per dag superieur te zijn aan de combinatie van interferon met lage dosis cytarabine. De 8-jaars update van deze studie liet een complete cytogenetische respons (CCyR) van 81% zien met een nog steeds toenemend major moleculaire respons (MMoR)-percentage.<sup>1</sup> De algehele overleving ('overall survival'; OS) bedroeg 85% (93% wanneer alleen rekening gehouden werd met CML-gerelateerde sterfte) en de 'event'-vrije overleving ('event free survival'; EFS) 81%, terwijl 8% progressie vertoonde naar een AP of BC. Deze resultaten zijn in een aantal andere studies bevestigd.<sup>5,6</sup> In een poging de resultaten van imatinib nog verder te verbeteren, is verhoging van de dosering imatinib in een aantal studies uitgetest.<sup>6,7</sup> Veelal wordt hiermee een sneller optredende moleculaire respons gezien, echter na 12 maanden bleek er geen verschil meer in de diepte van de respons. De follow-up van deze studies is nog te kort om vast te kunnen stellen of deze initieel snellere respons zich vertaalt naar een betere overleving. Er lopen nog verschillende studies waarin combinaties van imatinib met lage dosis cytarabine worden getest. In de HOVON 51-studie, die recentelijk is gepubliceerd en waarin standaard- en intermediaire doseringen cytarabine in combinatie met verschillende doseringen imatinib werden uitgetest, bereikte meer dan de helft van de patiënten een

complete moleculaire respons.<sup>8</sup> Vergeleken met de gegevens uit de IRIS-studie met alleen imatinib is dat een duidelijke verbetering, maar dit moest worden bevestigd door een gerandomiseerde studie. Hiervoor werd de HOVON 78-studie ontworpen, maar helaas moest deze studie worden afgebroken wegens onvoldoende accrual. Dit alles leidt er voornamelijk toe dat bij afwezigheid van een studie de initiële behandeling van CML dient te bestaan uit imatinib eenmaal daags 400 mg. Uit verschillende studies blijkt echter dat bij meer dan 30% van de met imatinib behandelde patiënten uiteindelijk op basis van onvoldoende effectiviteit en/of toxiciteit de therapie veranderd moet worden.<sup>5,9</sup>

#### Resistentie

##### Tweedelijnsbehandeling

Indien het resultaat van de behandeling met imatinib niet voldoet aan de gestelde doelen, dan dienen allereerst onvoldoende compliance en andere farmacokinetische variabelen die een inadequate bloedspiegel van imatinib veroorzaken te worden uitgesloten. Dit kan door middel van een meting van een imatinib-dalspiegel. Deze bepaling is voor Nederland gecentraliseerd beschikbaar in het VU medisch centrum te Amsterdam en kan ook aangewend worden in geval van abnormale toxiciteit door imatinib: soms blijkt de bloedspiegel bij die patiënten abnormaal hoog te zijn. De dosis imatinib kan dan omlaag gebracht worden.

De tweedegeneratie-TKIs, nilotinib en dasatinib, zijn geregistreerd voor het indicatiegebied chronische fase

CML als er sprake is van resistente en/of intolerantie voor imatinib. Nilotinib is een aminopyrimidine-derivaat dat de tyrosinekinaseactivatie van de ongemuteerde en de meeste gemuteerde vormen van BCR-ABL1 ongeveer 25 x krachtiger remt dan imatinib. Het heeft dezelfde targets als imatinib: BCR-ABL1, c-kit en PDGFR-A en -B en is daarmee de meest specifieke van de nieuw generatie TKIs. Van bijna 300 patiënten met imatinib-resistente ziekte die met dit middel behandeld werden, bereikte 48% een major cytogenetische respons (MCgR) en 31% een CCgR; de overleving na 1 jaar bedroeg 95%.<sup>10</sup> Het middel wordt in de aanbevolen dosis van tweemaal daags 400 mg goed verdragen en heeft weinig tot geen kruisintolerantie met imatinib. De meest voorkomende bijwerkingen zijn huiduitslag en jeuk, naast gastro-intestinale klachten, zoals misselijkheid en diarree.

Dasatinib is een piperazinylderivaat dat vele SRC- en ABL-kinases remt. Het is daarmee minder specifiek dan imatinib en nilotinib, maar wel veel potenter (ongeveer 300 x zo sterk als imatinib) in de remming van het BCR-ABL1. Bij patiënten met resistente CML in de chronische fase bedroegen de MCgR en CCgR respectievelijk 39% en 28%.<sup>11</sup> Als patiënten onder imatinib 400 of 600 mg resistent zijn geworden, dan blijkt het overschakelen naar dasatinib betere resultaten te geven dan het verhogen van de dosis imatinib tot 800 mg.<sup>12</sup> De aanbevolen dosering dasatinib is in de chronische fase eenmaal daags 100 mg. Ook dit middel wordt meestal goed verdragen. Vochtretentie, zich uitend als pleuravocht, pericardvocht of ascites, komen echter regelmatig voor. Pleuravocht wordt minder gezien bij een eenmaal daagse dan bij tweemaal daagse inname. Daarnaast kunnen ook bij dit middel gastro-intestinale bijwerkingen optreden.

Als eerstelijns therapie bij nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML waren de resultaten in preliminaire fase II-studies reeds indrukwekkend met snel optredende responsen. Zeer recentelijk zijn de eerste gerandomiseerde studies gepubliceerd, waarbij nilotinib en dasatinib vergeleken zijn met imatinib en hiermee worden de gegevens uit de fase II-studies bevestigd: niet alleen was het percentage major moleculaire responsen duidelijk hoger met zowel nilotinib als dasatinib, maar vooral opmerkelijk was het duidelijk lagere aantal patiënten dat in de tweede-generatie-TKI-armen van de studie progressie naar AP of BC vertoonde.<sup>13,14</sup>

### Allogene stamceltransplantatie

In het imatinibtijdperk is er nog slechts een zeer beperkte rol voor allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) in de behandeling van CML. De indicaties die de Werkgroep Stamceltransplantatie van HOVON heeft vastgesteld, zijn: presentatie als of progressie naar AP of BC, dan wel een T315I-mutatie, of bij falen tweedelijs-TKI.

### Rationale achter de behandeldoelen

De weliswaar weinige patiënten die geen complete hematologische respons (CHR) bereiken binnen 3 maanden hebben een aanzienlijk slechtere OS en progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) van respectievelijk 60% en 56%. Wanneer binnen 6 maanden geen cytogenetische respons wordt bereikt, leidt dat tot een lagere kans om uiteindelijk alsnog een CCgR (25%) en MMolR (12%) te bereiken. Als binnen een jaar na de start van de behandeling een CCgR wordt bereikt, dan zijn de PFS en de OS significant beter dan wanneer dit niet bereikt wordt. Wanneer na 18 maanden behandeling een CCgR is bereikt, dan is de PFS 99% en de OS 98%, hetgeen significant beter is dan wanneer slechts een partiële CCgR is bereikt (87% en 76%, respectievelijk). Een MMolR na 18 maanden leidt tot een betere 6-jaars EFS (98% versus 88%) dan bij het niet behalen daarvan. Elk verlies van CHR of CCgR is geassocieerd met een kortere PFS ( $p \leq 0,0001$ ) en OS ( $p \leq 0,04$ ).<sup>15</sup>

### Behandeling CML eerste chronische fase

Behandeling dient zoveel mogelijk in studieverband plaats te vinden. Voor patiënten die buiten studieverband behandeld worden, is imatinib eenmaal daags 400 mg de eerste keus. De verwachting is echter dat dit in de komende jaren zal wijzigen gezien de bovengenoemde veelbelovende resultaten van nilotinib en dasatinib. Monitoring van de behandeling dient plaats te vinden volgens het schema gegeven in *Tabel 3*. De evaluatie en de consequenties van monitoring zijn weergegeven in *Tabel 4*, op pagina 203. De ELN-aanbevelingen beschrijven behandeldoelen. Deze zijn als volgt:

#### Optimale respons

- 3 maanden na diagnose: CHR en ten minste minor cytogenetische respons (mCgR) ( $Ph^+ \leq 65\%$ )
- 6 maanden na diagnose: ten minste partiële cytogenetische respons (PCgR):  $Ph^+ \leq 35\%$

**Tabel 3. Monitoring van tyrosinekinaseremmer-therapie bij CML.**

- Hematologisch: eerst wekelijks, daarna 2-wekelijks tot complete hematologische respons (CHR), daarna elke 3 maanden.
- Cytogenetica: 3 en 6 maanden, daarna elke 6 maanden tot complete cytogenetische respons (CCgR) en eenmaal geconfirmeerd bij tekenen van progressie of onbegrepen cytopenie.
- BCR-ABL1-mRNA elke 3 maanden door middel van RQ-PCR, bij major moleculaire respons (MMoIR) kan worden volstaan met eens per 4 maanden.
- Mutatie en spiegelbepaling volgens *Tabel 4*.

*RQ-PCR='real-time quantitative polymerase chain reaction'*

- 12 maanden na diagnose: CCgR: 0% Ph<sup>+</sup>-metafasen
- 18 maanden na diagnose: MMoIR

#### **Falen van respons**

- 3 maanden na start behandeling: geen CHR
- 6 maanden na start behandeling: geen CgR
- 12 maanden na start behandeling: minder dan PCgR (Ph<sup>+</sup> >35%)
- 18 maanden na start behandeling: minder dan CCgR

Op enig moment gedurende de behandeling, verlies van CHR, CCgR, 'clonal cytogenetic aberrations' (CCA)/Ph<sup>+</sup> of mutaties.

Het is van belang zich te realiseren dat de respons een tijdsafhankelijke variabele is: wat op 3 maanden een suboptimale respons is, kan op 6 maanden een optimale respons zijn, maar ook falen betekenen. Bij een suboptimale respons (■ in *Tabel 4*, pagina 203) dient in de overweging van een eventuele verandering van therapie onder andere ook de kinetiek van de respons te worden meegenomen. Bij een suboptimale respons kan overwogen worden nog 3 maanden aan te zien vooraleer te veranderen van therapie. Er is (nog) geen solide bewijs dat verandering van therapie bij suboptimale respons de uitkomst verbetert. Bij falen van therapie (■ in *Tabel 4*, pagina 203) is echter direct een therapieverandering noodzakelijk.

#### **Behandeling de novo AP-/BC-CML en/of ontstaan tijdens behandeling met imatinib**

Indien de situatie van de patiënt het toelaat: inductie-therapie met dasatinib eenmaal daags 140 mg of nilotinib tweemaal daags 400 mg. Het kan overwogen worden om dit te combineren met chemotherapie. Indien er een respons optreedt, dient bij patiënten

die kandidaat zijn voor allo-SCT, zo snel mogelijk een stamceldonor gezocht te worden, en indien deze beschikbaar is, dient zo spoedig mogelijk allo-SCT uitgevoerd te worden. Als patiënten geen geschikte donor hebben of niet geschikt zijn voor allo-SCT dan moet de tweedegeneratie-TKI voortgezet worden zolang er respons is.

Indien er geen respons is op tweedegeneratie-TKI en de patiënt is een kandidaat voor allo-SCT, dan dient inductietherapie volgens een schema voor acute myeloïde leukemie of acute lymfatische leukemie (afhankelijk van het immuunfenotype van de blasten) gestart te worden.

#### **CML en zwangerschap**

Hoewel ongecompliceerde zwangerschappen regelmatig beschreven zijn bij vrouwen die imatinib gebruikten, zijn schedel- en buikwanddefecten, meningokèles, wervelafwijkingen, malrotatie van de darm en hypospadie voorgekomen bij kinderen die in de foetale periode blootgesteld zijn aan imatinib.<sup>16,17</sup> De kans op deze congenitale afwijkingen leek groter dan het risico in de normale populatie. Daarnaast is het percentage spontane abortus waarschijnlijk groter. Vrouwen die imatinib gebruiken, dienen daarom zorg te dragen voor adequate anticonceptie. Wanneer zwangerschap onverhoopt toch ontstaat, dan moet het risico op ernstige afwijkingen bij de foetus afgevoegen worden tegen het risico van ziekteprogressie bij de vrouw wanneer imatinib gestaakt wordt. Abortus provocatus kan dan een optie zijn.

Ondanks het algemene advies om niet zwanger te worden bij gebruik van imatinib, bestaat bij een aanzienlijk deel van de jonge vrouwen met CML een sterke kindervens. Het lijkt onwenselijk om ge-

Tabel 4. Evaluatie van tyrosinekinaseremmer-therapie bij CML in eerste chronische fase.

| Evaluatiemoment   | Uitkomst  | Actie   |
|---|---|---|
| 3 maanden   | complete hematologische respons (CHR) + ten minste minor cytogenetische respons (mCgR) (CgR) (Ph <sup>+</sup> ≤65%) | imatinib 400 mg iter  |
|   | geen CgR (Ph <sup>+</sup> >95%)   | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan: overweeg imatinib verhogen tot 800 mg of tweedelijns-TKI*<br>- eventueel allo-SCT bij T315I-mutatie |
|   | geen CHR  | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan tweedelijns-TKI of, bij T315I-mutatie, allo-SCT  |
| 6 maanden   | partiële cytogenetische respons (PCgR) (Ph <sup>+</sup> ≤35%)   | imatinib dosis iter   |
|   | geen PCgR (Ph <sup>+</sup> >35%)  | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan: overweeg imatinib verhogen tot 800 mg of tweedelijns-TKI<br>- eventueel allo-SCT bij T315I-mutatie  |
|   | geen CgR (Ph <sup>+</sup> >95%)   | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan tweedelijns-TKI of, bij T315I-mutatie, allo-SCT  |
| 12 maanden  | complete CgR (CCgR)   | medicatie iter  |
|   | PCgR (Ph <sup>+</sup> 1-35%)  | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan: overweeg imatinib verhogen tot 800 mg of tweedelijns-TKI<br>- eventueel allo-SCT bij T315I-mutatie  |
|   | geen PCgR (Ph <sup>+</sup> >35%)  | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan tweedelijns-TKI of, bij T315I-mutatie, allo-SCT  |
| 18 maanden  | major moleculaire respons (MMoIR)   | medicatie iter  |
|   | geen MMoIR  | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan: overweeg imatinib verhogen tot 800 mg of tweedelijns-TKI<br>- eventueel allo-SCT bij T315I-mutatie  |
|   | geen CCgR   | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse*<br>- afhankelijk hiervan tweedelijns-TKI of, bij T315I-mutatie, allo-SCT   |
| verdere follow-up: streef naar major moleculaire respons BCR-ABL1-transcripten <10 <sup>-3</sup> (IS) | blijvende CCgR/MMoIR  | medicatie iter  |
|   | verlies CCgR of stijging BCR-ABL1-transcripten >10 <sup>-3</sup> (IS)   | - check compliance, spiegelbepaling, mutatieanalyse<br>- afhankelijk hiervan, imatinib verhogen tot 800 mg, tweedelijns-TKI of, bij T315I-mutatie, allo-SCT                       |

■ =optimale respons, ■ =suboptimale respons, ■ =falen. \*tweedelijns-TKI: dasatinib eenmaal daags 100 mg of nilotinib tweemaal daags 400 mg. TKI=tyrosinekinaseremmer, allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, IS=internationale schaal.



durende 9 maanden imatinib te staken. Anderzijds is het teratogene risico van imatinib aanzienlijk. Een mogelijke optie is gedurende de periode voor en tijdens de zwangerschap imatinib te vervangen door interferon- $\alpha$ , indien er intussen een fraaie respons op imatinib is opgetreden. Bij patiënten die een minder optimale respons hebben op imatinib, of nog slechts kort daarmee behandeld zijn, blijft een ontmoedigende houding het meest verstandig.

Mannen die imatinib gebruiken zijn waarschijnlijk normaal fertiel en van teratogeniciteit lijkt geen sprake. Imatinib hoeft daarom niet gestaakt te worden.<sup>18</sup>

Van de tweedegeneratie-TKIs zijn vrijwel geen data voorhanden, hoewel enkele succesvolle zwangerschappen beschreven zijn, zowel na nilotinib als na dasatinib.<sup>19,20</sup> Maar ook bij deze middelen dient zwangerschap krachtig ontraden te worden.

### Interacties

Imatinib wordt gemetaboliseerd door onder andere CYP3A4, daarom zijn dosisaanpassingen nodig bij gebruik van een reeks van geneesmiddelen die invloed hebben op de activiteit van dit enzym. Het bepalen van een imatinib-spiegel is behulpzaam bij het vaststellen van de dosering en kan helpen bij het vinden van een verklaring voor toxiciteit, alsook voor het ontbreken van respons. De werking van imatinib wordt onder andere verminderd door dexamethason, anti-epileptica en rifampicine. Daarentegen wordt de werking juist versterkt door ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine. Imatinib kan daarnaast de werking van cyclosporine A en orale anti-coagulantia beïnvloeden. Alle patiënten die vanwege een hypothyreoïdie levothyroxine gebruiken, dienen dit middel bij de start van de imatinib met de helft te verhogen. Controle moet plaatsvinden na enkele weken, zodat de dosering levothyroxine eventueel aangepast kan worden op geleide van het thyroïd-stimulerend hormoon-gehalte.

### Overige behandelingen

Deze zijn nog slechts zelden nodig: alleen in geval van ernstige bijwerkingen of falen van TKIs en een onmogelijkheid tot allo-SCT. Hieronder volgen enkele opties.

#### *Interferon- $\alpha$*

Behandelingsschema: inductie tot leukocyten  $<5 \times$

$10^9/l$  met hydroxycarbamide in 2 of meer doses over de dag verspreid. Meestal is tussen 1-3 gram per dag nodig.

Stabilisatie:  $\alpha$ -interferon, 5-7 dagen per week 3 miljoen U/dag subcutaan.

Zo nodig hydroxycarbamide toevoegen om leukocyten onder  $5 \times 10^9/l$  te houden. Van belang is zich te realiseren dat een cytogenetische respons pas zal optreden als een hematologische complete remissie is bereikt. Het duurt meestal 9 maanden tot een jaar alvorens de eerste tekenen van cytogenetische conversie zichtbaar worden.

#### *Hydroxycarbamide*

Zie vorige paragraaf. Streef naar leukocyten  $<5-10 \times 10^9/l$ .

#### *Busulfan*

Dit middel is meer stamceltoxisch dan hydroxycarbamide en geeft soms onverwacht lange pancytopenie. Daarom dient het bij voorkeur ook niet gebruikt te worden als allo-SCT overwogen wordt. De dosis bedraagt 2-6 mg per dag per os. Begin met een lage dosis.

#### *Radiotherapie*

Indicatie: zeer grote milt (niet reagerend op chemotherapie) of botlokalisaties.

### CML-recidief na allo-SCT

Alle patiënten die een allo-SCT hebben ondergaan, worden na SCT onderzocht op een recidief met behulp van chimerisme-onderzoek en moleculaire analyse op BCR-ABL1 door middel van 'real-time' kwantitatieve polymerasekettingreactie en zonodig beenmergcytologie en cytogenetica. Bij een moleculair, cytogenetisch of hematologisch recidief: donorlymfocyteninfusie (DLI), eventueel gecombineerd met een TKI. De rol van een TKI zal echter in het algemeen beperkt zijn voor chronische fase-patiënten, aangezien zij meestal juist vanwege resistentie tegen de verschillende TKIs een allo-SCT hebben ondergaan. Bij patiënten bij wie vanwege AP of BC een allo-SCT is verricht, kan het gebruik van een TKI, in combinatie met DLI, wel zinvol zijn. De optimale strategie in deze setting is nog onduidelijk: de beperkte studies die verricht zijn, suggereren onvoldoende effectiviteit van imatinib-monotherapie in deze setting, maar wel synergie met DLI.<sup>21,22</sup>

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor de initiële behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) in chronische fase is imatinib 400 mg de standaardtherapie.
2. Monitoring dient volgens de European LeukemiaNet-richtlijnen te gebeuren.
3. Bij een suboptimale respons en falen van therapie dient een imatinib-dalspiegel bepaald te worden; bij een adequate spiegel wordt vervolgens mutatieanalyse verricht.
4. Bij intolerantie voor of resistentie tegen imatinib kan overgestapt worden op een tweede generatie tyrosinekinaseremmer (TKI); de keuze hiervan dient op individuele afweging gemaakt te worden.
5. Tijdens TKI-gebruik dient zwangerschap voorkomen te worden.
6. CML-behandeling dient bij voorkeur in een regionaal expertisecentrum plaats te vinden.

## Referenties

1. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114:1126.
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-20.
3. Deenik W, Cornelissen JJ. Resistentie tegen imatinib bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie: mechanismen, het belang van adequate responsmonitoring en behandelingsmogelijkheden. *Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:7-16.
4. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
5. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
6. Hehlmann R, Jung-Munkwitz S, Lauseker M, Leitner A, Pletsch N, Shazi S, et al. Randomized comparison of imatinib 800 mg vs. imatinib 400 mg +/- IFN in newly diagnosed BCR/ABL positive chronic phase CML: analysis of molecular remission at 12 months; the German CML-study IV. *Blood* 2009;114:339.
7. Baccarani M, Druker BJ, Cortes-Franco JE, Hughes TP, Kim DW, Jin YH, et al. 24 Months update of the TOPS Study: a phase III, randomized, open-label study of 400mg/d (SD-IM) versus 800mg/d (HD-IM) of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood* 2009;114:337.
8. Deenik W, Janssen JJ, Van der Holt B, Verhoef GE, Smit WM, Kersten MJ, et al. Efficacy of escalated imatinib combined with cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:914-21.
9. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61.
10. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.
11. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, 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.
12. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009;115:4136-47.
13. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
14. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
15. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G,



Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.

16. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozkan A. Pregnancy under treatment of imatinib and successful labor in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML). Outcome of discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular remission. *Leuk Res* 2005;29:971-3.

17. Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111:5505-8.

18. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:455-74.

19. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, Santos FM, Serpa M, Dorliac-Llacer PE. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *J Hematol Oncol* 2009;2:42.

20. Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, Novaes MM, Nardinelli L, Ferreira PB, et al. Successful Pregnancy and Delivery in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia while on Dasatinib Therapy. *Adv Hematol* 2010;2010:136252.

21. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, Schoch C, Ledderose G, Kolb HJ. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:663-6.

22. Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1009-15.

Ontvangen 30 juni 2010, geaccepteerd 2 juli 2010.

## Correspondentieadres

**Dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog**  
**Dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog**

VU medisch centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Tel.: 020 444 26 04  
E-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

**Dhr. dr. E.F.M. Posthuma, internist-hematoloog**

Reinier de Graaf Groep  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Postbus 5011  
2600 GA Delft

**Dhr. prof. dr. J.H.F. Falkenburg, internist-hematoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden

**Dhr. dr. G.M.J. Bos, internist-hematoloog**

Maastricht Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht

**Mw. dr. E.J. Petersen, internist-hematoloog**

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Hematologie  
Postbus 85500  
3508 GA Utrecht

**Dhr. dr. A.V.M.B. Schattenberg, internist-hematoloog**

Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Afdeling Hematologie  
Postbus 9109  
6500 HB Nijmegen

**Dhr. prof. dr. G.E.G. Verhoef, internist-hematoloog**

Universitaire Ziekenhuizen Leuven, campus Gasthuisberg  
Afdeling Hematologie  
Herestraat 49  
B-3000 Leuven, België

**Dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog**

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Hematologie  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen

**Dhr. prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog**

Erasmus Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 5201  
3008 AE Rotterdam

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: prof. dr. G.J. Ossenkoppele, dr. J.J.W.M. Janssen en dr. G.M.J. Bos maken deel uit van de adviesraad van Bristol-Myers Squibb (BMS). Prof. dr. G.J. Ossenkoppele maakt tevens deel uit van de adviesraad van Novartis. Financiële ondersteuning: prof. dr. G.J. Ossenkoppele ontvangt research-ondersteuning van Novartis. Dr. J.J.W.M. Janssen ontvangt research-ondersteuning van Novartis en proefschriftsponsoring van Novartis en BMS.