

Aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie 2011

Guidelines for treatment of chronic myeloid leukemia 2011

G.J. Ossenkoppele, J.J.W.M. Janssen, E.F.M. Posthuma, J.H.F. Falkenburg, B.J. Biemond, G.M.J. Bos, E.J. Petersen, A.V.M.B. Schattenberg, W.M. Smit, G.E.G. Verhoef, E. Vellenga en J.J. Cornelissen, namens de HOVON Leukemiewerkgroep

Samenvatting

De HOVON Leukemiewerkgroep heeft richtlijnen opgesteld voor de monitoring en behandeling van chronische myeloïde leukemie. Hierbij zijn de nieuwe richtlijnen van het 'European LeukemiaNet' aangepast aan de Nederlandse situatie. Daarnaast zijn de gegevens over de tweede generatie van tyrosinekinaserepressoren in de eerstelijnsbehandeling opgenomen. Veel aandacht is gegeven aan monitoring en de gevolgen van behandeling.

(Ned Tijdschr Hematol 2011;8:237-47)

Summary

The Leukemia Working Party of the HOVON has formulated guidelines for monitoring and treatment of chronic myeloid leukemia. In this manuscript the new guidelines of the European LeukemiaNet are adapted according to the Dutch situation. Furthermore, the data of the second generation tyrosine kinase inhibitors in first line treatment are incorporated. 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 werd behandeld met imatinib in de grote gerandomiseerde IRIS-studie na 8 jaar nog in leven.¹ In 2008 werden door het 'European LeukemiaNet' (ELN) nieuwe aanbevelingen gedaan voor

de behandeling van CML, die in dit tijdschrift als aanbevelingen hun weerslag hebben gevonden.^{2,3} Zoals al in de aanbevelingen voor CML-behandeling, gepubliceerd in 2010, werd aangekondigd, is aanpassing van deze richtlijn nodig door het beschikbaar komen van de gegevens van de eerstelijnsbehandeling van CML met de tweede generatie van tyrosinekinaserepressoren ('tyrosine kinase inhibitors'; TKI's). In dit artikel wordt een aanpassing gegeven van de con-

Auteurs: dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog, dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. dr. E.F.M. Posthuma, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Groep, dhr. prof. dr. J.H.F. Falkenburg, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, dhr. dr. G.M.J. Bos, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, dhr. dr. E.J. Petersen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. A.V.M.B. Schattenberg, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, dhr. dr. W.M. Smit, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Spectrum Twente, dhr. prof. dr. G.E.G. Verhoef, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, dhr. prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, namens de HOVON Leukemiewerkgroep. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandelingsrichtlijn, chronische myeloïde leukemie

Key words: chronic myeloid leukemia, treatment guideline

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

Hematologisch

complete hematologische respons: normaal hemoglobine en trombocyten ($<450 \times 10^9/l$), leukocyten $<10 \times 10^9/l$, in differentiatie $<1\%$ onrijpe neutrofiële voorlopers; $<5\%$ basofielen; geen palpabele milt.

Cytogenetisch (minimaal 20 metafasen geanalyseerd)

- | | |
|---|------------------------------------|
| • minimale cytogenetische respons | 66-95% Ph ⁺ -metafasen |
| • 'minor' cytogenetische respons | 36-65% Ph ⁺ -metafasen |
| • partiële cytogenetische respons | 1-35% Ph ⁺ -metafasen |
| • complete cytogenetische respons | 0% Ph ⁺ -metafasen |
| • 'major' cytogenetische respons (=complete + partiële respons) | $<35\%$ Ph ⁺ -metafasen |

Moleculair

- moleculaire respons: uitgedrukt in n_{\log} reductie *BCR-ABL1*-mRNA (qPCR) ten opzichte van de internationale schaal.
 - partiële moleculaire respons: $>1_{\log}$ afname
 - 'major' moleculaire respons: $\geq 3_{\log}$ reductie van het *BCR-ABL1*-signaal ten opzichte van jetniveau bij diagnose en genormaliseerd naar dat van een gevalideerd huishoudgen, of $\leq 0,1\%$ op de internationale schaal
 - complete moleculaire respons: ondetecteerbare *BCR/ABL1* mRNA-transcripten door RQ-PCR of 'nested' PCR met een sensitiviteit $>10^{4,5}$

sensus die binnen de Leukemiewerkgroep van de HOVON is bereikt. In dit artikel zullen diagnostiek, prognostische factoren, monitoring en therapie-aanbevelingen worden besproken. Wij achten het van groot belang dat, wanneer onvoldoende ervaring bestaat met de behandeling van CML, de patiënt wordt doorverwezen naar een regionaal, terzake kundig centrum.

Diagnose en definities

In de chronische fase van CML is er in het perifere bloed sprake van een, meestal extreme, leukocytose van de neutrofiële reeks over het volledige rijpingspectrum, minder dan 10% blasten en vaak toegenomen aantallen basofiele en eosinofiele granulocyten. Vaak is er ook trombocytose. Het beenmerg is hypercellulair met een overheersing van de myeloïde reeks. Er zijn minder dan 10% blasten en meestal veel megakaryocyten, die vaak klein zijn (micromegakaryocyten). De aanwezigheid van het Philadelphia-chromosoom t(9;22)(q34;q11) en/of de *BCR-ABL1*-translocatie is absoluut 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 (hemato-

logische respons), het aantal cellen met het Philadelphia-chromosoom afnemen en uiteindelijk verdwijnen (cytogenetische respons) 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 zich ontwikkelen naar een verder gevorderd stadium van de ziekte, de acceleratiefase en uiteindelijk naar een blastencrisis. 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 beenmergcytologie, histologie, cytogenetica en moleculaire diagnostiek voor *BCR-ABL1*-kwantificering te worden verricht. De miltgrootte moet in centimeters onder de ribbenboog in de medioclaviculairlijn worden vastgelegd (eventueel, indien palpatie van de buik moeizaam gaat door spierspanning of adipositas, via echo van de milt). Met de gegevens uit deze onderzoeken kunnen de Sokal- en de Euro/Hasford-risicoscores worden bepaald. 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

Tabel 2. Definities voor acceleratiefase en blastencrisis chronische myeloïde leukemie.**Acceleratiefase (AP)**

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

- 10-19% blasten in perifere bloed, dan wel beenmerg
- $\geq 20\%$ basofielen in perifere bloed
- 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 wittebloedcellen, niet reagerend op therapie
- Klonale cytogenetische evolutie

Blastencrisis (BC)

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

- $\geq 20\%$ blasten in perifere bloed of beenmerg
- Extramedullaire blastenproliferatie
- Grote lokale foci of clusters van blasten, terwijl in de rest van het beenmerg nog het beeld van een chronische fase wordt gezien

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.⁴ Hierbij worden de volgende risicoprofielen onderscheiden: laag (≤ 780), intermediair ($781-1.480$) en hoog (> 1.480). De beide scores kunnen eenvoudig worden berekend door de variabelen in te voeren op: www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score. Binnenkort zal de EUTOS-score worden gepubliceerd die gebaseerd is op het percentage basofiele granulocyten en miltgrootte en superieur lijkt aan de Sokal- en Euro-score.⁵

Klinische resultaten van imatinib

In de internationale gerandomiseerde IRIS-studie bleek imatinib 400 mg per dag betere resultaten te geven dan de combinatie van interferon met een lage dosis cytarabine. De achtjaarsupdate van deze studie liet een complete cytogenetische respons van 81% zien met een nog steeds toenemend 'major' moleculair responspercentage.¹ De algehele overleving bedroeg 85% (93% wanneer alleen rekening werd gehouden met enkel CML-gerelateerde sterfte) en de 'event free survival' 81%, terwijl 8% progressie vertoonde naar een acceleratiefase of blastencrisis.

Deze resultaten zijn in een aantal andere studies bevestigd.^{6,7} In een poging de resultaten van imatinib nog verder te verbeteren, is verhoging van de dosering imatinib in een aantal studies uitgetest. 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 te kunnen vaststellen of deze initieel snellere respons zich vertaalt naar een betere overleving. Er lopen nog verschillende studies waarin combinaties van imatinib met een 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.⁸ Vergeleken met de gegevens uit de IRIS-studie met alleen imatinib is dat een duidelijke verbetering, maar bevestiging in een gerandomiseerde studie was vereist. Hiervoor werd de HOVON 78-studie ontworpen, maar helaas moest deze studie worden afgebroken wegens onvoldoende inclusie van patiënten. Als initiële standaardbehandeling van CML wordt nu dan ook veelal eenmaal daags imatinib 400 mg aanbevolen. 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 moet worden veranderd.^{6,9} De toxiciteit van imatinib is soms toch zeer aanzienlijk en bestaat vooral uit

oedeem (met name periorbitaal), moeheid, misselijkheid, diarree en pijnlijke spierkrampen.

Resistentie voor imatinib

Indien het resultaat van de behandeling met imatinib niet voldoet aan de gestelde doelen, dan dienen allereerst onvoldoende therapietrouw 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 worden aangewend in geval van abnormale toxiciteit van imatinib. Soms blijkt de bloedspiegel bij die patiënten abnormaal hoog te zijn. De dosis imatinib kan dan worden verminderd.

De tweedegeneratie-TKI's, nilotinib en dasatinib, waren eerder uitsluitend geregistreerd voor het indicatiegebied chronische fase CML als er sprake was van resistentie en/of intolerantie voor imatinib. Nilotinib is een aminopyrimidinederivaat dat de TK-activiteit van de ongemuteerde en de meeste gemuteerde vormen van *BCR-ABL1* (in vitro) ongeveer 25 x krachtiger remt dan imatinib. In vitro remt het dezelfde tyrosinekinases als imatinib: *BCR-ABL1*, *c-kit* en *PDGFR-A* en *-B* en is daarmee de meest specifieke van de nieuw generatie TKI's. Van bijna 300 patiënten met imatinib-resistente ziekte, die met dit middel werden behandeld, bereikte 48% alsnog een 'major' cytogenetische respons (minder dan 35% Ph-positieve metafasen) en 31% een complete cytogenetische respons. De overleving na 1 jaar bedroeg 95%.¹⁰ Het middel wordt in de aanbevolen dosis bij resistentie 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 in vitro vele SRC- en ABL-kinases remt. Het is daarmee minder specifiek dan imatinib en nilotinib, maar wel veel potenter (in vitro 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 'major' cytogenetische respons en de complete cytogenetische respons respectievelijk 39 en 28%.¹¹ Als patiënten resistent zijn geworden voor imatinib 400 of 600 mg, dan blijkt het overschakelen naar dasatinib betere resultaten te geven dan het verhogen van de

dosis imatinib tot 800 mg.¹² 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, komt echter regelmatig voor. Daarnaast kunnen ook bij dit middel gastro-intestinale bijwerkingen optreden.

Eerstelijnsbehandeling met tweede-generatie-TKI's

Als eerstelijns therapie bij nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML waren de resultaten in de preliminaire fase II-studies reeds indrukwekkend met snel optredende responsen. Zeer recentelijk zijn de eerste gerandomiseerde studies gepubliceerd, waarbij nilotinib en dasatinib zijn vergeleken met imatinib. Hiermee worden de gegevens uit de fase II-studies bevestigd: niet alleen was het 'major' moleculaire responspercentage duidelijk hoger met zowel nilotinib als dasatinib, maar vooral opmerkelijk was het duidelijk lagere aantal patiënten dat in de tweedegeneratie-TKI-groepen van de studie progressie naar acceleratiefase of blastencrisis vertoonde.^{13,14} Dasatinib en nilotinib zijn inmiddels in Nederland ook geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van CML, hetgeen een heroverweging van de richtlijnen noodzakelijk maakte.

Dasatinib

Vergeleken met imatinib worden met dit middel snellere en diepere responsen bereikt, zoals is aangetoond in de door Bristol-Myers Squibb gesponsorde, gerandomiseerde Dasision-studie.¹³ De meest recente update die is gepresenteerd op het jaarlijkse congres van de 'American Society of Hematology' in december 2010 bevat de gegevens van meer dan 500 patiënten die ten minste 18 maanden eenmaal daags imatinib 400 mg dan wel eenmaal daags dasatinib 100 mg hadden gebruikt.¹⁵ Het percentage complete cytogenetische responders, bevestigd door een tweede meting, bedroeg in de imatinib-groep 70% en in de dasatinib-groep 78%, een significant verschil. Ook het percentage 'major' moleculaire responders was met 57 versus 41% in het voordeel van dasatinib. Een complete moleculaire respons werd bij 13% van de met dasatinib behandelde patiënten bereikt tegen slechts 7% in de met imatinib behandelde groep. Het percentage patiënten dat progressie naar accelera-

tiefase of blastencrisis vertoonde, was in de dasatinib-groep met 2,3% lager dan in de imatinib-groep, waar dit 3,5% bedroeg. Helaas vertaalde dit zich niet in een verbeterde overleving, wellicht is de follow-upduur van de studie daarvoor nog te kort. Uit een tweede gerandomiseerd, onderzoekergeïnitieerd onderzoek, dat werd uitgevoerd in de Verenigde Staten komen vrijwel identieke gegevens, echter het percentage progressie in de dasatinib-groep was met 0,8% (na 12 maanden) duidelijk lager dan in de Dasision-studie.¹⁶ Progressie in de imatinib-groep was met 4,3% wel in dezelfde orde van grootte.

Ook in de eerstelijnsbehandeling geeft dasatinib nogal wat hematologische toxiciteit, hoewel minder dan bij toepassing in de tweede lijn. De percentages graad 3-4-neutropenie en -trombopenie liggen hier rond 20% en anemie rond 10%. Imatinib gaf in deze studie overigens ongeveer evenveel ernstige neutropenie en anemie, maar het percentage trombopenie was in deze studie ongeveer de helft van dat bij dasatinib.¹⁴ Waarschijnlijk heeft dit te maken met de snellere en sterkere onderdrukking van de maligne hematopoëse door dasatinib dan wordt gezien bij imatinib. Opmerkelijk is dat bij dasatinib-gebruik in de eerste lijn duidelijk minder pleuravocht voorkomt dan wanneer het bij imatinib-resistentie wordt ingezet: slechts 10% graad 1-2, maar geen gevallen van graad 3-4. Een verklaring voor dit verschil met de tweedelijnsgegevens ontbreekt. Periorbitaal oedeem, zoals bij bijna alle patiënten die imatinib gebruiken voorkomt, wordt niet gezien bij dasatinib.

Nilotinib

Behandeling met nilotinib blijkt in de eerste lijn tot beduidend betere responsen te leiden dan imatinib. In de grote door Novartis gesponsorde ENESTnd-studie, waarin meer dan 800 patiënten werden gerandomiseerd tussen nilotinib in een dosis van tweemaal daags 300 dan wel 400 mg of imatinib eenmaal daags 400 mg, was het complete cytogenetische responspercentage na een minimale follow-upduur van 2 jaar respectievelijk 87, 85 en 77% en dat van de 'major' moleculaire responsen 62, 59 en 37%, in beide gevallen significant verschillend tussen de nilotinib-groepen enerzijds en de imatinib-groep anderzijds.¹⁴ Ook complete moleculaire responsen kwamen significant vaker voor bij behandeling met nilotinib: 26% in de tweemaal daags 300 mg-groep, 21% in de tweemaal daags 400 mg-

groep en 10% in de imatinib-groep. Nog belangrijker zijn de progressiegegevens: binnen 24 maanden behandeling transformeerde 4,2% van de imatinib-groep naar acceleratiefase of blastencrisis. In de nilotinib-groepen was dat slechts respectievelijk 0,7 en 1,1% voor tweemaal daags 300 mg en tweemaal daags 400 mg. Vergeleken met de gegevens uit de Dasision-studie zijn de nilotinib-gegevens wat betreft progressie dus beter, maar zoals gemeld, in de Amerikaanse studie was het progressiepercentage voor dasatinib lager (na 12 maanden). Nilotinib lijkt minder hematologische toxiciteit (met name granulocytopenie) te geven dan de andere TKI's.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken tussen nilotinib en dasatinib verricht. De kans dat dit alsnog zal gebeuren, is uitermate klein. In beide hierboven vermelde onderzoeken trad geen progressie op naar acceleratiefase en/of blastencrisis in het laagrisico-profiel. De follow-up van de eerstelijnsgegevens van nilotinib en dasatinib is relatief kort, zeker in vergelijking tot de imatinib-gegevens. Nieuwe gegevens zullen door de werkgroep nauwgezet op hun merites worden beoordeeld en eventueel leiden tot aanpassing van de richtlijn.

Bovengenoemde gegevens leiden tot het advies van de HOVON Leukemiewerkgroep om tweedegeneratie-TKI's in eerste lijn in te zetten bij intermediair en hoogrisico-CML (zie verder).

Allogene stamceltransplantatie

In het imatinib-tijdperk is er nog slechts een zeer beperkte rol voor allogene stamceltransplantatie in de behandeling van CML. De indicaties die de Werkgroep Stamceltransplantatie van HOVON heeft vastgesteld, zijn presentatie als of progressie naar acceleratiefase of blastencrisis, dan wel een *T315I*-mutatie, of bij falen van tweedelijns-TKI.

Rationale achter de behandeldoelen

De weliswaar weinige patiënten die geen complete hematologische respons bereiken binnen 3 maanden, hebben een aanzienlijk slechtere algehele overleving en progressievrije overleving van respectievelijk 60 en 56%. Wanneer binnen 6 maanden geen cytogenetische respons wordt bereikt, leidt dat tot een lagere kans om uiteindelijk alsnog een complete cytogenetische respons (25%) en 'major' moleculaire respons (12%) te

Tabel 3. Monitoring van tyrosinekinaseremmertherapie bij chronische myeloïde leukemie.

- hematologisch: eerst wekelijks daarna tweewekelijks tot complete hematologische respons, daarna elke 3 maanden.
- cytogenetica: 3 en 6 maanden, daarna elke 6 maanden tot complete cytogenetische respons 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 kan worden volstaan met eens per 4 maanden.
- Mutatie- en spiegelbepaling volgens *Tabel 4*.

bereiken. Als binnen een jaar na de start van de behandeling een complete cytogenetische respons wordt bereikt, dan zijn de progressievrije overleving en de algehele overleving significant beter dan wanneer dit niet wordt gehaald. Wanneer na 18 maanden behandeling een complete cytogenetische respons is bereikt, dan is de progressievrije overleving 99% en de algehele overleving 98%, hetgeen significant beter is dan wanneer slechts een partiële cytogenetische respons is bereikt (respectievelijk 87 en 76%). Een 'major' moleculaire respons na 18 maanden leidt tot een betere gebeurtenisvrije zesjaarsoverleving (98 versus 88%) dan bij het niet behalen daarvan. Elk verlies van complete hematologische respons of complete cytogenetische respons is geassocieerd met een kortere progressievrije overleving ($p \leq 0,001$) en algehele overleving ($p \leq 0,04$).¹⁷

Behandeling CML eerste chronische fase

Laagrisicoprofiel CML

Behandeling dient, indien mogelijk, in studieverband plaats te vinden. Voor patiënten die buiten studieverband worden behandeld en een laag risicoprofiel hebben, is imatinib eenmaal daags 400 mg de eerste keuze. 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*. De ELN-aanbevelingen beschrijven behandeldoelen. Deze zijn hieronder weergegeven.

Optimale respons

- 3 maanden na diagnose: complete hematologische respons en ten minste 'major' cytogenetische res-

pons ($Ph^+ \leq 65\%$).

- 6 maanden na diagnose: ten minste partiële cytogenetische respons ($Ph^+ \leq 35\%$).
- 12 maanden na diagnose: complete cytogenetische respons (0% Ph^+ -metafasen).
- 18 maanden na diagnose: 'major' moleculaire respons.

Falen van respons

- 3 maanden na start behandeling: geen complete hematologische respons.
- 6 maanden na start behandeling: geen cytogenetische respons.
- 12 maanden na start behandeling: minder dan partiële cytogenetische respons ($Ph^+ > 35\%$).
- 18 maanden na start behandeling: minder dan complete cytogenetische respons.
- Op enig moment gedurende de behandeling verlies van complete hematologische respons, complete cytogenetische respons, of het ontstaan van additionele chromosomale afwijkingen in de Ph^+ -cellen ('CCA/ Ph^+ '), dan wel van mutaties.

Het is van belang zich te realiseren dat de respons een tijdsafhankelijke variabele is: wat na 3 maanden een suboptimale respons is, kan na 6 maanden een optimale respons zijn, maar ook falen betekenen. Bij een suboptimale respons (grijsgekleurde tekst in *Tabel 4*) 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 worden overwogen nog 3 maanden aan te zien alvorens te veranderen van therapie. Er is (nog) geen solide bewijs dat verandering van therapie bij suboptimale respons de uitkomst

Tabel 4. Evaluatie van tyrosinekinaseremmertherapie bij chronische myeloïde leukemie in eerste chronische fase.

Evaluatiemoment	Uitkomst	Actie
3 maanden	CHR + ten minste 'minor' CgR (Ph ⁺ ≤65%)	voortzetten huidige therapie
	geen CgR (Ph ⁺ >95%)	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatie-analyse. Afhankelijk hiervan: - bij gebruik van imatinib: overweeg imatinib-verhoging tot 800 mg of tweedegeneratie-TKI* - bij 'upfront'-gebruik van tweedegeneratie-TKI: verhoog indien mogelijk of schakel over op andere tweedegeneratie-TKI - eventueel allo-SCT bij <i>T315I</i> -mutatie
	geen CHR	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan andere TKI of, bij <i>T315I</i> -mutatie, allo-SCT
6 maanden	PCgR (Ph ⁺ ≤35%)	voortzetten huidige therapie
	geen PCgR (Ph ⁺ >35%)	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan: - bij gebruik van imatinib: overweeg imatinib-verhoging tot 800 mg of tweedegeneratie-TKI* - bij 'upfront'-gebruik van tweedegeneratie-TKI: verhoog indien mogelijk of schakel over op andere tweedegeneratie-TKI - eventueel allo-SCT bij <i>T315I</i> -mutatie
	geen CgR (Ph ⁺ >95%)	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan andere TKI of, bij <i>T315I</i> -mutatie, allo-SCT
12 maanden	CCgR	voortzetten huidige therapie
	PCgR (Ph ⁺ 1-35%)	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan: - bij gebruik van imatinib: overweeg imatinib-verhoging tot 800 mg of tweedegeneratie-TKI* - bij 'upfront'-gebruik van tweedegeneratie-TKI: verhoog indien mogelijk of schakel over op andere tweedegeneratie-TKI - eventueel allo-SCT bij <i>T315I</i> -mutatie
	geen PCgR (Ph ⁺ >35%)	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan andere TKI of, bij <i>T315I</i> -mutatie, allo-SCT
18 maanden	MMR	herhaal medicatie
	geen MMR	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan: - bij gebruik van imatinib: overweeg imatinib-verhoging tot 800 mg of tweedegeneratie-TKI* - bij 'upfront'-gebruik van tweedegeneratie-TKI: verhoog indien mogelijk of schakel over op andere tweedegeneratie-TKI - eventueel allo-SCT bij <i>T315I</i> -mutatie
	geen CCgR	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse*. Afhankelijk hiervan andere TKI of, bij <i>T315I</i> -mutatie, allo-SCT
verdere follow-up: streef naar MMR <i>BCR-ABL 1</i> - transcripten <10 ⁻³ (IS)	blijvende CCgR/MMR	herhaal medicatie
	verlies CCgR of stijging <i>BCR-ABL 1</i> -transcript >10 ⁻³ (IS)	check therapietrouw; spiegelbepaling; mutatieanalyse. Afhankelijk hiervan: - bij gebruik van imatinib: overweeg imatinib-verhoging tot 800 mg of tweedegeneratie-TKI* - bij 'upfront'-gebruik van tweedegeneratie-TKI: verhoog indien mogelijk of schakel over op andere tweedegeneratie-TKI - eventueel allo-SCT bij <i>T315I</i> -mutatie

Groen=optimale respons, oranje=suboptimale respons, rood=falen

*Tweedegeneratie-TKI: eenmaal daags dasatinib 100 mg of tweemaal daags nilotinib 400 mg

CHR=complete hematologische respons, CgR=cytogenetische respons, TKI=tyrosinekinaseremmer, allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, PCgR=partiële cytogenetische respons, CCgR=complete cytogenetische respons, MMR='major' moleculaire respons, IS=internationale schaal.

verbetert. Bij falen van therapie (rode tekst in *Tabel 4*, pagina 243) is echter direct een therapieverandering noodzakelijk.

Intermediair en hoogrisicoprofiel CML

Behandeling dient zo veel mogelijk in studieverband plaats te vinden. Voor patiënten die buiten studieverband worden behandeld en een intermediair of hoogrisicoprofiel hebben, wordt een tweedegeneratie-TKI aanbevolen. Momenteel zijn nilotinib (tweemaal daags 300 mg) en dasatinib (eenmaal daags 100 mg) hiervoor geregistreerd. De werkgroep doet geen aanbeveling voor de keuze van 1 van beide middelen. Uiteraard moet worden gelet op de comorbiditeit van de patiënt bij deze keuze (bijvoorbeeld liever geen dasatinib bij pre-existente hart-/longproblemen, zoals pulmonale hypertensie, rechts decompensatio cordis en liever geen nilotinib bij pancreatitis in de voorgeschiedenis of 'brittle' diabetes mellitus). Bij de keuze van het tweedegeneratiepreparaat bij eerstelijnsbehandeling kan de specificiteit, alsook de therapietrouwinschatting van het betreffende middel worden meegewogen. Het veld beweegt snel, ontwikkelingen dienen op de voet te worden gevolgd en behandeling dient alleen door ervaren handen te geschieden.

Alle TKI's hebben hun specifieke bijwerkingen. Voor aanbevelingen hoe hiermee in de praktijk om te gaan, wordt verwezen naar een aantal overzichtsartikelen.^{18,19} Er is nog geen algoritme zoals bij imatinib (zie *Tabel 4*, pagina 243) beschikbaar. Het lijkt de werkgroep logisch voorlopig de definities van respons te hanteren zoals in de ELN-richtlijnen 2008 gesteld en samengevat in *Tabel 4*, pagina 243. Monitoring dient strikt volgens deze richtlijnen te worden gehandhaafd.

Bij primair refractaire of secundaire resistentie voor een TKI kan een andere TKI worden geprobeerd, tenzij het mutatieprofiel al aanwijzingen geeft dat dat niet succesvol zal zijn, zoals bij een *T315I*-mutatie. Hierbij is geen van de nu geregistreerde TKI's effectief. In deze gevallen dient een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) bij daarvoor geschikte patiënten te worden overwogen.

Behandeling de-novo-acceleratiefase/blastencrisis-CML en/of ontstaan tijdens behandeling met imatinib

Indien de situatie van de patiënt het toelaat: inductie-therapie met eenmaal daags dasatinib 140 mg of twee-

maal daags nilotinib 400 mg (alleen geregistreerd voor acceleratiefase). Bij blastencrisis kan worden overwogen om dit te combineren met chemotherapie. Indien er een respons optreedt, dient bij patiënten die kandidaat zijn voor allo-SCT, zo snel mogelijk een stamcel-donor te worden gezocht. Indien deze beschikbaar is, moet allo-SCT zo spoedig mogelijk worden verricht. Als patiënten geen geschikte donor hebben of niet geschikt zijn voor allo-SCT, dan moet de tweedegeneratie-TKI worden voortgezet zolang er respons is. Indien er bij blastencrisis geen respons is op tweedegeneratie-TKI's en de patiënt is een kandidaat voor allo-SCT, dan dient inductie-therapie volgens een schema voor acute myeloïde leukemie of acute lymfatische leukemie (afhankelijk van het immuunfenotype van de blasten) te worden gestart.

CML en zwangerschap

Hoewel ongecompliceerde zwangerschappen regelmatig zijn beschreven bij vrouwen die imatinib gebruikten, zijn schedel- en buikwanddefecten, meningocèles, wervelafwijkingen, malrotatie van de darm en hypospadie voorgekomen bij kinderen die in de foetale periode zijn blootgesteld aan imatinib.^{20,21} De kans op deze congenitale afwijkingen leek groter dan het risico bij 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 worden afgewogen tegen het risico van ziekteprogressie bij de vrouw wanneer imatinib wordt gestaakt. Abortus provocatus kan dan een mogelijkheid 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 kinderwens. Het lijkt onwenselijk om gedurende 9 maanden imatinib te staken. Anderzijds is het teratogene risico van imatinib, zoals vermeld, aanzienlijk. Een mogelijk alternatief is gedurende de periode voor en tijdens de zwangerschap imatinib te vervangen door interferon-alfa, indien er intussen een fraaie repons op imatinib is opgetreden. Bij patiëntes die een minder optimale respons hebben op imatinib, of nog slechts kort daarmee zijn behandeld, 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 te worden gestaakt.²² Van de tweedegeneratie-TKI's zijn vrijwel geen gegevens voorhanden, hoewel enkele succesvolle zwangerschappen zijn beschreven, zowel na nilotinib als na dasatinib.^{23,24} Maar ook bij deze middelen dient zwangerschap krachtig te worden ontraden.

Stoppen met een TKI

In een Franse studie, waarbij patiënten die ten minste 2 jaar een complete moleculaire respons kenden, stopten met imatinib, bleek na 2 jaar 38% nog steeds een negatieve *BCR-ABL1*-PCR te hebben. De overige patiënten recidiveerden vrijwel allen binnen 7 maanden en respondeerden daarna opnieuw vlot op herintroductie van imatinib.²⁵ Alhoewel nog te vroeg voor een definitieve conclusie, wordt hiermee gesuggereerd dat de ziekte definitief is geëradiceerd. Wanneer de gunstige gegevens van de nieuwe middelen zich voortzetten, dan zou het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor, wellicht definitief, stoppen van de behandeling sterk kunnen stijgen.

Het verdient aanbeveling een TKI alleen in studieverband te stoppen. In Nederland kan dat nog in het kader van de H51 (recentelijk geamendeerd). In Europees verband wordt gewerkt aan een stopstudie waaraan ook HOVON zal participeren.

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 anticoagulantia beïnvloeden. Alle patiënten die vanwege een hypothyreoïdie levothyroxine gebruiken, dienen dit middel bij de start van imatinib met de helft te verhogen. Controle moet plaatsvinden na enkele weken, zodat de dosering levothyroxine

eventueel kan worden aangepast op geleide van het thyroïdstimulerendhormoongehalte. Een recente publicatie geeft een uitvoerig overzicht van de interacties tussen de TKI's en overige geneesmiddelen.²⁶

Overige behandelingen

Deze zijn nog slechts zelden nodig: alleen in geval van ernstige bijwerkingen of falen van TKI's en een onmogelijkheid tot allogene stamceltransplantatie. Hieronder volgen enkele mogelijkheden.

Interferon-alfa

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: interferon-alfa, 5-7 dagen per week, 3 miljoen U/dag subcutaan.

Zonodig 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. Overigens kan in plaats van gewoon interferon ook worden gekozen voor gepegyleerde interferonpreparaten. Daarmee kan eenmaal per week worden gedoseerd en treden mogelijk minder bijwerkingen op.

Hydroxycarbamide

Zie hierboven. 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 te worden gebruikt als allo-SCT wordt overwogen. De dosis bedraagt 2-6 mg oraal per dag. 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 RQ-PCR en zonodig beenmergcytologie en cytogenetica. Bij een moleculair, cytogenetisch of hematologisch recidief: donorymfocyteninfusie (DLI), eventueel gecombineerd met een TKI. De rol van een TKI zal echter in het algemeen beperkt zijn bij patiënten in chronische fase, aangezien zij meestal juist vanwege resistentie tegen de verschillende TKI's een allo-SCT hebben ondergaan. Bij patiënten bij wie vanwege acceleratiefase of blasten-crisis 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 zijn verricht, suggereren onvoldoende effectiviteit van imatinib-monotherapie in deze setting, maar wel synergie met DLI.^{27,28}

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. *ASH Annual Meeting Abstracts* 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 respons-monitoring en behandelingsmogelijkheden. *Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:7-16.
4. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluijn-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. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. EUTOS score Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011, May 2. [Epub ahead of print]
6. 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.
7. 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. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:339.
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. 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.
14. Hughes TP, Hochhaus A, Saglio G, Kim D-W, Jootar S, Le Coutre PD, et al. ENESTnd update: continued superiority of nilotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). [abstract]. Presented at ASH, Orlando, FL, USA. 2010.
15. Shah N, Kantarjian HM, Hochhaus A, Cortes JE, Bradley-Garelik MB, Zhu C, et al. Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the DASISION trial: 18-month follow-up. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010.
16. Radich JP, Kopecky KJ, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, Wadleigh M, et al. A randomized phase II trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): The S0325 Intergroup Trial. [abstract]. Presented at ASH, Orlando, FL, USA. 2010.
17. 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.
18. O'Dwyer M, Atallah E. Practical considerations for the management of patients in the tyrosine kinase inhibitor era. *Semin Hematol* 2009;46(2 Suppl 3):S16-21.
19. Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer* 2009;115:1381-94. Review.
20. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, et al. 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.
21. 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.
22. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:455-74.
23. 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.

24. 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. [Epub 2010 Mar 7]

25. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, 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.

26. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T,

Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011;117:e75-e87.

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

28. 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 15 juni 2011, geaccepteerd 15 juni 2011.