Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 30-10-26 01:25
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2023-12-06
Geautoriseerd door:

Initiatief: HOVON MPN werkgroep

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum en geldigheid

Uiterlijk in 2028 bepaalt de HOVON MPN-werkgroep of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De HOVON MPN-werkgroep is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling van CML bij volwassenen en beoogt bij te dragen aan een optimale overleving van deze patiënten. De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Doelgroep

Deze richtlijn is vooral bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met CML, zoals internist-hematologen, internist-oncologen, oncologieverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten/physician-assistants, moleculair-biologen, klinisch chemici en klinisch genetici.

Samenstelling werkgroep

dr. J.J.W.M. Janssen (voorzitter, tevens gemandateerd door de NVVH)

dr. P. van Balen

prof. dr. B.J. Biemond

prof. dr. N.M.A. Blijlevens

drs. M. Donker

dr. P.A.W. te Boekhorst

dr. F.C.J.I. Heubel-Moenen

dr. M. Hoogendoorn

dr. L.G.M. van Hussen-Daenen

dr. A. Jie

dr. S. Kersting

dr. S.K. Klein

dr. E.F.M. Posthuma

dr. B. Van der Reijden

dr. W.M. Smit

dr. N. Thielen

drs. T. T. de Waal

dr. P.E. Westerweel

Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Leden van de werkgroep mogen niet participeren in nationale adviesraden van farmaceutische bedrijven. De belangenverklaringen kunt u via het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen. Onderstaand overzicht toont de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

- dr. JJWM Janssen: Research ondersteuning: Novartis, BMS, Kite Gilead (allen aan instituut); Internationale adviesraden: Novartis, Pfizer, Abbvie, Roche, Incyte (allen aan instituut); Voorzitter Stichting Apps for Care and Science. Deze stichting ontwikkelt de HematologyApp en wordt daarbij ondersteund door unrestricted educational grants van Amgen, Astellas, AstraZeneca, Biomea, Janssen, BMS, Incyte, Jazz, Sanofi Genzyme, Servier, Takeda, MSD, Novartis, Alexion, Pfizer, Abbvie, Eusapharma, Kite-Gilead.
- dr. P. van Balen: geen COI
- prof. dr. B.J. Biemond: geen COI
- prof. dr. N.M.A. Blijlevens: initiatiefneemster CMyLife, subsidie CMyGuideline van ZonMw, grant 516022524 inclusief deelname AbbVie, AstraZeneca, en Janssen Pharmaceuticals middels unrestricted educational grants.
- drs. M. Donker: geen COI
- dr. P.A.W. te Boekhorst: geen COI
- dr. F.C.J.I. Heubel-Moenen: geen COI
- dr. M. Hoogendoorn: geen COI
- dr. L.G.M. van Hussen-Daenen: geen COI
- dr. A. Jie: geen COI
- dr. S. Kersting: geen COI
- dr. S.K. Klein: geen COI
- dr. E.F.M. Posthuma: geen COI
- dr. B. Van der Reijden: geen COI
- dr. W.M. Smit: geen COI
- dr. N. Thielen: geen COI
- dr. T. T. de Waal: geen COI
- dr. P.E. Westerweel: Heeft sprekersvergoedingen en research ondersteuning ontvangen van BMS/Celgene, Incyte, Novartis en Pfizer.

Methode ontwikkeling en werkwijze

Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria.

Kwaliteitsindicatoren

De CML-richtlijnencommissie definieert hieronder een aantal kwaliteitscriteria.

Algemene voorwaarden voor optimale CML-behandeling:

- Diagnostiek en behandeling worden besproken met consultverlenend centrum.
- Inzet van TKIs conform deze CML-richtlijnen.
- Aantoonbare affiniteit met CML-behandeling, zich uitend in lidmaatschap van de landelijke werkgroep, het volgen van actieve nascholing op gebied CML en/of participatie in wetenschappelijke CML-studies.
- Monitoring vindt plaats conform deze richtlijnen.
- Moleculaire monitoring van BCR::ABL op de Internationale Schaal (IS) dient beschikbaar te zijn.
- Optioneel: Participatie CMyLife e-Health platform.

Aanvullende algemene voorwaarden in geval er een indicatie voor een allo-SCT gesteld is:

- Voorkeur voor behandeling met een TKI in het transplantatiecentrum ten behoeve van een optimale inzet van de TKI in relatie tot de transplantatieplanning. Een acceptabel alternatief is een afgestemde TKI-behandeling in een HOVON Echelon B of C ziekenhuis, waarbij een hematoloog in het transplantatiecentrum medebehandelaar wordt voor het transplantatietraject.

Advies ten aanzien van beschikbaarheid van TKI

- Imatinib, bosutinib, nilotinib, dasatinib: HOVON echelon A t/m D ziekenhuizen.
- Ponatinib, Asciminib: HOVON echelon A t/m D ziekenhuizen, na overleg met consultverlenend centrum.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de NVVH website.

Inbreng patientenperspectief

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van
Hematon.

Samenvatting

Algemeen

Inleiding

De behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) is sinds de introductie van tyrosinekinaseremmers (TKI) in 2001 revolutionair veranderd. De meeste patiënten hebben tegenwoordig met orale middelen een uitstekend vooruitzicht qua overleving. Bij een deel van de patiënten kan de behandeling zelfs blijvend gestaakt worden. Voor patiënten die niet kunnen stoppen hebben bijwerkingen, ook al zijn deze meestal relatief mild, soms een grote negatieve impact op hun kwaliteit van leven. Daarnaast heeft een minderheid van de patiënten onvoldoende moleculaire respons op de beschikbare middelen en is daarom een allogene stamceltransplantatie (alloSCT) ook nu soms nodig om een meestal fatale blastencrisis te voorkomen.

De incidentie van CML neemt toe met de leeftijd en bedraagt in westerse landen globaal 1: 100.000.[1] Door de goede behandelresultaten stijgt de geschatte prevalentie tot ongeveer 35 patiënten per 100.000 rond 2050.[2,3]

CML valt sinds 2017 onder het werkveld van de HOVON MPN-werkgroep. De MPN-werkgroep is van mening dat de behandeling van CML plaats moet vinden in centra waar aantoonbare interesse voor en kennis over CML-behandeling bestaat, zich onder meer uitend in lidmaatschap van de landelijke werkgroep, het aantoonbaar bijwonen van nascholing op het gebied van CML en/of participatie in wetenschappelijke CML-studies. Geadviseerd wordt patiënten naar deze centra te verwijzen en ten minste te wijzen op CMyLife (www.cmylife.nl) met betrouwbare en onafhankelijke informatie over diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met CML. Hierover meer verderop in deze richtlijn.

In deze richtlijn zijn vooral de nieuwste gegevens betreffende effectiviteit en veiligheid van de behandeling van CML beschreven. Voor alle nodige achtergrondinformatie verwijzen we naar eerdere versies van deze richtlijn. Veel aandacht wordt geschonken aan de noodzaak tot goede moleculaire monitoring, het omgaan met bijwerkingen van de verschillende TKI's en het staken van de TKI behandeling. Daarnaast worden nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van CML besproken.

Aanleiding

De laatste versie van deze richtlijnen verscheen in 2018. Nieuwe diagnostische criteria en een aangepaste stadiumindeling door de WHO, het beschikbaar komen van het nieuwe middel asciminib, belangrijke gegevens omtrent de langetermijnbijwerkingen van met name de tweedegeneratie TKI's en nieuwe inzichten over het stoppen van TKI behandeling maken een nieuwe update van de huidige richtlijnen noodzakelijk.

Overzicht uitgangsvragen

Voorafgaand aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn een aantal uitgangsvragen geformuleerd. Deze betreffen een relatief beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met CML. De uitgangsvragen vormen de basis voor de volgende modules van deze richtlijn:

1. Hoe wordt CML gediagnosticeerd en ingedeeld?
2. Welke diagnostiek dient te worden verricht bij een verdenking op CML?
3. Hoe dient een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase te worden behandeld?
4. Welke therapiedoelen worden bij de behandeling van CML in de chronische fase nagestreefd?
5. Hoe wordt het effect van de behandeling gecontroleerd?
6. Welke behandeling moet worden gegeven bij onvoldoende respons of intolerantie op eerstelijnsbehandeling in de chronische fase van CML?
7. Welke behandeling moet worden gegeven bij onvoldoende respons of intolerantie op tweedelijnsbehandeling in de chronsiche fase van CML?
8. Hoe moet omgegaan worden met bijwerkingen van de behandeling?
9. Hoe moet CML in acceleratiefase of blastencrisis worden behandeld?
10. Onder welke voorwaarden kan de behandeling met CML gestaakt worden en hoe dient follow-up in die setting te geschieden?
11. Hoe moet omgegaan worden met zwangerschap of zwangerschapswens tijdens de behandeling van CML?

Hoe wordt CML gediagnosticeerd en ingedeeld?

Aanbevelingen

1. **De onderverdeling van chronische myeloïde leukemie in fasen volgt de WHO-classificatie van 2022, namelijk chronische fase, hoog-risico chronische fase en blastenfase (zie tabel 1, 2, 4).**

Expert opinion

2. **De richtlijncommissie adviseert, in afwachting van verder onderzoek, een grens van >5% voor het percentage lymfoblasten in bloed of beenmerg als criterium voor blastenfase CML aan te houden.**
3. **Bij alle patiënten met een nieuw geconstateerde CML dient de ELTS score te worden berekend, zodat daarop therapeutische beslissingen kunnen worden gebaseerd.**
4. **De richtlijncommissie acht routinematig controleren van het cytogenetisch onderzoek van het beenmerg niet geïndiceerd na vaststelling van de diagnose.**

Achtergrond

Zeer recent is de 5e editie van de WHO Classification of Tumours, Haematolymphoid Tumours verschenen. [4] Voorgaande edities kwamen voort uit een samenwerking tussen de WHO, de Society for Hematopathology (SH) en de European Association for Haematopathology (EAHP) ondersteund door adviezen van een klinische adviescommissie (CAC) die uit pathologen, hematologen, oncologen en genetici bestond. De WHO koos er nu echter voor om zelfstandig een nieuwe classificatie vorm te geven zonder hulp van een CAC, hetgeen de SH en EAHP deed besluiten dan maar zonder de WHO een eigen CAC samen te stellen die de WHO classificatie van 2016 moest updaten, leidend tot een zogenoemde International Consensus Classification (ICC).[5]

Naast vrij essentiële verschillen in andere myeloïde maligniteiten tussen de ICC en de nieuwe WHO classificatie is ook de indeling van CML in fasen duidelijk verschillend. De diagnostische WHO-criteria voor CML in het algemeen staan vermeld in Tabel 1. De WHO heeft de term *acceleratiefase* vervangen door "*hoog-risico chronische fase*" (zie Tabel 2 voor de diagnostische criteria), terwijl de ICC de naamgeving acceleratiefase heeft laten bestaan. Het hoofdstuk CML in de WHO classificatie is echter wel door een aantal clinici geschreven die ook deelnemen aan de richtlijnencommissie van het European Leukemia Net (ELN), waarin ook HOVON vertegenwoordigd is. Vandaar dat de HOVON CML richtlijncommissie het hier logischer vindt om de WHO classificatie te volgen.

Tabel 1. Essentiële en wenselijke diagnostische criteria voor CML (vlgs WHO)

Essentiële criteria:
Leukocytose in het perifere bloed
Aantonen van het Philadelphia chromosoom, de t(9;22)(q34;q11) en/of het BCR::ABL genfusieproduct door cytogenetisch onderzoek en/of passende moleculair-biologische technieken
Wenselijke criteria:
Beenmergaspiraat om de ziektefase te bevestigen, met een beenmergbiopt als de bevindingen in het perifere bloed atypisch zijn of bij een dry tap.

Tabel 2. Diagnostische criteria voor CML in hoog-risico chronische fase (vlgs WHO)

Hoge ELTS score
10–19% blasten in het perifere bloed en/of beenmerg
≥20% basofielen in het perifere bloed
Additionele chromosomale afwijkingen in Philadelphia chromosoom–positieve (Ph+) cellen, omvattende: 3q26.2 herrangschikkingen, monosomie 7, trisomie 8, 11q23 herrangschikkingen, isochromosoom 17q, trisomie 19, trisomie 21, additioneel Ph chromosoom[a], en/of complex karyotype gedefinieerd als ≥ 2 additionele chromosomale afwijkingen.

[a] *bewijs voor associatie additioneel Ph chromosoom met ziekteprogressie minder duidelijk*

Tabel 3. Diagnostische criteria voor acceleratie- en blastenfase volgens ICC

Acceleratiefase	Blastenfase
Beenmerg of perifeer bloed blasten 10%-19%	Beenmerg of perifeer bloed blasten ≥20%
Perifeer bloed basofielen ≥20%	Myeloid sarcoom†
Aanwezigheid van additionele clonale cytogenetische afwijkingen in Ph+ cellen (ACA)*	Aanwezigheid van morfologisch zichtbare lymfoblasten (>5%) moet lymfoblastaire crisis doen overwegen ‡

Ph, Philadelphia chromosoom.
*Hoog-risico ACA's: tweede Ph chromosoom, trisomie 8, isochromosoom 17q, trisomie 19, complex karyotype, of afwijkingen van 3q26.2.
†Extramedullaire blastenproliferatie.
‡Immunofenotypische analyse is vereist om lymfatische afkomst aan te tonen.

Tabel 4. Definitie van blastenfase volgens WHO

(1) ≥20% blasten in perifeer bloed of beenmerg, of
(2) aanwezigheid van een extramedullaire blastenproliferatie, of
(3) aanwezigheid van lymfoblasten in perifeer bloed of beenmerg

CML met hoog-risico kenmerken

De reden voor de veranderde indeling van de CML fases is dat in de meeste gevallen een chronische fase met hoogrisicokenmerken (verder "CML in hoog-risico chronische fase" genoemd) nog steeds uitstekend kan reageren op behandeling met een tyrosinekinaseremmer.

Bij 5-10 % van de patiënten wordt bij diagnose niet een standaard translocatie tussen de chromosomen 9 en 22 gevonden, maar zijn meerdere (tot wel 5) chromosomen betrokken. [6,7] In die gevallen is er altijd wel een BCR::ABL-fusie en zal bij FISH-onderzoek een normaal fusiesignaal aangetroffen worden. Dergelijke 3-, 4- of 5-wegtranslocaties hebben geen betekenis voor de prognose en er is normale activiteit van de TKIs te verwachten.[6,8-14]

Patiënten kunnen echter naast de al dan niet complexe translocatie tussen 9 en 22 nog andere afwijkingen hebben in de Philadelphia-chromosoom-positieve cellen, de zogenoemde additionele chromosomale afwijkingen (ACA's), die de kans op progressie van de ziekte beïnvloeden. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen hoog-risico ACAs en laag-risico ACAs. De hoog-risico ACAs betreffen: trisomie 8, trisomie 19, deletie 7/del(7q), verdubbeling van het Philadelphia chromosoom, isochromosoom 17q, afwijkingen aan 3q26.2 (waar het EVI1 locus zich bevindt), trisomie 21, 11q23 en complexe aberrante karyotypes.[15-17]

Indien chromosomaal onderzoek gebruikt wordt voor responsmonitoring kunnen bij 9% van de patiënten ook afwijkingen gezien worden in de Philadelphia- *negatieve* cellen.[18] Het betreft soms uitgebreide afwijkingen. Hoewel in de meeste gevallen de additionele chromosomale afwijkingen voorbijgaand blijken te zijn, is recent gerapporteerd dat patiënten met dergelijke afwijkingen toch een slechtere overleving hadden dan andere patiënten met een 5-jaars kans op progressie van de ziekte van 24% versus 6% en een 5-jaars overleving van 79% versus 94%.[19]

De aanwezigheid van clonale cytogenetische afwijkingen in Ph-negatieve klonen gaat ook gepaard met een hoger risico op hematologische toxiciteit tijdens TKI behandeling. [16]

Naast chromosomale afwijkingen is bij een deel van de patiënten sprake van mutaties zoals ook gezien kunnen worden bij clonale hematopoiëse van onbekende betekenis. Bij CML blijkt uit nog vrij beperkte gegevens dat patiënten met deze mutaties, waaronder ASXL1 (voorkomend bij 14-24% van de patiënten bij diagnose) in het algemeen minder goed reageren op de behandeling en minder kans hebben op een succesvolle stop van de behandeling.[20-23]

Ook tijdens behandeling kunnen kenmerken van hoog-risico ziekte ontstaan. Deze betreffen:

- Resistentie zoals gedefinieerd door de ELN 2020 aanbevelingen.*[24]
- Verlies van eerder verkregen major moleculaire response
- Ontstaan van additionele chromosomale afwijkingen in Ph+ cellen

- BCR::ABL kinasedomeinmutaties

In Tabel 3 staan voor de volledigheid de ICC criteria voor CML-acceleratiefase en blastenfase opgesomd.

CML blastencrisis/blastenfase

Meestal presenteert de ziekte zich in de chronische fase, al of niet met hoog-risicokenmerken, maar bij <1% van de patiënten is de CML reeds in blastencrisis ten tijde van het stellen van de diagnose. Conform de WHO is er bij 20% of meer blasten in bloed of beenmerg sprake van een blastenfase. Dit komt overeen met de tot voorheen gehanteerde ziektedefinitie voor acute myeloïde leukemie: bij een percentage blasten ≥20% wordt gesproken van een blastencrisis, terwijl dit voorheen volgens de ELN pas bij ≥30% het geval was.[25]

Van speciaal belang is de bevinding van lymfoblasten in het perifere bloed of beenmerg. Volgens de WHO is een toename van het aantal lymfoblasten in bloed of beenmerg een criterium voor blastenfase CML, waarbij opgemerkt wordt dat het exacte percentage waarbij dat geldt onduidelijk is.[4] De ICC noemt een percentage van >5% waarbij een blastenfase overwogen moet worden. [5]

In Tabel 4 staan de volledige WHO 2022-criteria voor de blastencrisis/blastenfase vermeld.

De leukemiewerkgroep geeft de voorkeur aan de WHO 2022-criteria voor de diagnose van CML in chronische fase of blastenfase, omdat recente grote en huidige lopende klinische studies deze criteria hebben aangehouden. De separate acceleratiefase wordt daarmee vervangen door chronische fase met hoog-risicokenmerken (Zie Tabel 2 en 4).[4]

Op basis van de voorgenoemde gegevens wordt de diagnose "Chronische myeloïde leukemie (CML) BCR::ABL1+" conform de WHO–classificatie van 2022 definitief gesteld en vastgesteld of de ziekte zich in chronische- of blastenfase ("blastencrisis") bevindt (zie Tabel 2 en 4).

De richtlijncommissie adviseert, in afwachting van verder onderzoek en conform de ICC, een grens van >5% voor het percentage lymfoblasten in bloed of beenmerg als criterium voor blastenfase CML aan te houden.

Nederlands onderzoek heeft laten zien dat patiënten die volgens de vorige WHO classificatie als acceleratiefase werden geduid vanwege een blastenpercentage van 10-15 een even goede uitkomst hebben als patiënten met een lager blastenpercentage.[26]

De beste voorspeller van CML-gerelateerde dood van patiënten met CML in chronische fase die behandeld worden met een TKI is de ELTS-score. [27] De berekening van de ELTS score is conform Tabel 5.

De richtlijncommissie is daarom van mening dat bij alle patiënten met een nieuw geconstateerde CML de ELTS score dient te worden berekend, zodat daarop therapeutische beslissingen kunnen worden gebaseerd. Ook wanneer besloten wordt geen risicogestuurde behandeling in te stellen, is de ELTS score van belang vanwege de prognostische waarde voor het bereiken van een goede moleculaire respons. Daarmee kan een hoge ELTS score leiden tot meer intensieve responsmonitoring.

Routinematig controleren van het cytogenetisch onderzoek van het beenmerg zal in het algemeen niet bijdragen aan aanpassingen in het gevoerde therapeutische beleid en wordt daarom niet geadviseerd.

Tabel 5. Berekening van de ELTS score

ELTS score =
0.0025 x (leeftijd in volledige jaren /10)^3
+ 0.0615 x miltgrootte onder ribbenboog
+ 0.1052 x blasten in perifeer bloed
+ 0.4104 x (trombocytenaantal/1000)$^{-0.5}$

NB:
Alle variabelen moeten bij diagnose vastgesteld worden.

Leeftijd in volledige jaren. De ELTS score is alleen gevalideerd in patiënten > 18 jaar.

Miltgrootte in cm onder de ribbenboog

Percentage blasten af te ronden op een heel getal.

Trombocytenaantal in 10^9/L.

De ELTS score wordt weergegeven in 4 decimalen.
Een ELTS score van ≤ 1.5680 definieert een laag risico.

Een ELTS score van > 1.5680 maar ≤ 2.2185 definieert een intermediair risico.

Een ELTS score van > 2.2185 definieert een hoog risico.

BCR::ABL naamgeving

Vanwege verschillende redenen is door het HUGO Gene Nomenclature Committee voorgesteld om genfusies in het vervolg aan te geven door de naam van het 1e gen (in cursief en hoofdletters) gevolgd door een dubbele "dubbele punt" (::) gevolgd door de afkorting van het 2e gen.[28] Dat betekent dat het *BCR*::*ABL* wordt in plaats van *BCR-ABL* of *BCR/ABL*. De achtergronden van deze wijziging worden in het gerefereerde artikel besproken en het voert voor deze richtlijn te ver om er hier op in te gaan.

Indeling TKI generaties

Ter verduidelijking volgen hier de definities van de verschillende generaties tyrosinekinaseremmers die beschikbaar zijn voor de behandeling van CML. Imatinib is de eerst geïntroduceerde TKI voor CML. Dit is de enige eerste generatie TKI. Het middel is vrij gevoelig voor een groot aantal mogelijke mutaties in en om de ATP bindingsplaats, waardoor het zijn activiteit verliest. Tweedegeneratie TKIs, zoals dasatinib, nilotinib en bosutinib (in het buitenland ook nog radotinib) zijn minder gevoelig voor de mutaties die imatinib onwerkzaam maken, maar blijven inactief tegen de meest voorkomende T315I mutatie. Ponatinib is een derdegeneratiemiddel, dat ook werkzaamheid behoudt tegen de T315I mutatie. Het werkingmechanisme van asciminib, een vierdegeneratiemiddel, is binding aan de myristoyl pocket, die relatief ver verwijderd is van de ATP bindingsplaats. Daarmee behoudt het middel werkzaamheid tegen vrijwel alle mutaties die conventionele TKIs inactiveren, maar mutaties in en om de myristoyl pocket kunnen de activiteit van het middel verminderen. Asciminib is meestal ook actief in aanwezigheid van de T315I mutatie.

Welke diagnostiek dient te worden verricht bij een verdenking op CML?

Aanbevelingen voor diagnostiek bij diagnose

- Anamnese: o.a. klachten van hyperviscositeit en constitutionele symptomen Voorgeschiedenis (lever- en pancreasproblematiek, long- en luchtwegziekten en cardiovasculaire ziekten) Expositie aan radioactieve straling (denk ook aan CT-scans, radionucliden behandelingen)
- Miltgrootte (lichamelijk onderzoek en/of echografie)
- Cardiovasculair risicoprofiel inclusief bloeddruk, glucose en cholesterolspectrum; berekening van Framingham cardiovasculaire risicoscore
- Testisonderzoek bij (verdenking op) blastenfase
- Liquorpunctie voor cytologie en immuunfenotypering bij blastenfase (als perifere blasten geklaard zijn)
- Lab: Hb, trombo's, leuko's en -differentiatie, kreatinine, Na, K, calcium, fosfaat, ASAT, ALAT, AF, LDH, urinezuur

Tabel 6. Milestones voor BCR::ABL niveaus na start van de behandeling

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Bij diagnose	n.v.t.	Hoog risico ACA's, hoog risico ELTS score	n.v.t.
3 maanden	≤10%	>10%	>10% indien bevestigd binnen 1–3 maanden
6 maanden	≤1%	>1–10%	>10%
12 maanden	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Elk moment	≤0.1%	>0.1–1%, Verlies van ≤0.1% (MMR)	>1%, resistentie mutaties, hoog risico ACA's

Voor patienten die streven naar TFR is de optimale respons (op enig moment) een BCR::ABL ≤ 0.01% (MR^4).
Een verandering van therapie kan worden overwogen als MMR niet bereikt is na 36-48 maanden.
N.v.t.: niet van toepassing, *ACA's:* additionele chromosomale afwijkingen in Ph+ cellen, *ELTS:* EUTOS long term survival score.

- Beenmerg: morfologie, cytogenetica (t(9;22) of variant-translocaties en/of additionele cytogenetische afwijkingen). FISH indien geen Ph chromosomen worden aangetoond bij verdenking CML. Beenmergbiopt bij dry tap.
- Berekening ELTS prognostische risicoscores (Tabel 5)
- Kwalitatieve PCR (bloed of beenmerg): *BCR::ABL*-genfusieproduct, transcripttype. (Voor e1a2-*BCR::ABL1* (p190) en andere zeldzame breukpunten waarbij geen e13/e14-a2-*BCR::ABL1* wordt gevormd, moeten specifieke moleculaire kwantificeringsmethoden worden toegepast die niet kunnen worden weergegeven op de Internationale Schaal.)
- Optioneel: Kwantificering van *BCR::ABL* op de internationale schaal (ten behoeve van beoordeling van de reductiesnelheid tijdens responsmonitoring).
- Optioneel: bepaling van ASXL1 mutatiestatus.
- Indien blastenfase bij presentatie: BCR::ABL mutatie-analyse.
- Optioneel: opslag celpellets ("snaps") bij diagnose ten behoeve van latere sequentieanalyse van het specifieke DNA-breukpunt voor (digitale) DNA-PCR.
- ECG
- Hepatitis B-serologie

De richtlijncommissie adviseert in aanvulling op de kenmerken van hoog risico CML, zoals vermeld in tabel 2, in geval van ASXL1 mutaties, patiënten ook te beschouwen als behorende tot de hoog-risico groep.

Hoe dient een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase te worden behandeld?

Aanbevelingen

1. CML-patiënten dienen te worden behandeld in centra waar kennis en ervaring over CML voorhanden is. Als dat niet het geval is, is er een verhoogde kans op inadequate behandeling en patiënten moeten daarom doorverwezen worden naar een ziekenhuis waar wel voldoende ervaring en expertise aanwezig is. (SORT A)[12]
2. Start bij CML zonder hoog-risico kenmerken met één van de twee volgende strategieën; standaard imatinib voor iedereen (a), of risicogestuurd afhankelijk van de initiële ELTS score (b):
    1. Start met imatinib 1dd 400mg. Vervolgens: indien falen van therapie (zie Tabel 6) en geen twijfel over therapietrouw of farmacokinetische problemen: verander naar een tweede-of derde generatie TKI, gestuurd door de eventuele aanwezigheid van mutaties in het ABL-kinasedomein.
    2. OF Start bij patiënten met een lage ELTS-score met imatinib 1 dd 400 mg. Start bij patiënten in de intermediaire- en hoogrisicogroepen met een tweede generatie (2G)-TKI. (SORT A)
3. Bij CML CP met hoog-risico kenmerken dient bij voorkeur gestart te worden met een 2G-TKI, rekening houdend met vasculair profiel van de TKI en de patiënt. (SORT C)
4. Voor CML CP (Chronic Phase), ook die met hoogrisico kenmerken, is de startdosering dasatinib 1 dd 100 mg, die van bosutinib 1 dd 300 mg gedurende een week, vervolgens te verhogen tot 1 dd 400 mg. Nilotinib dient niet hoger dan 2 dd 300 mg gedoseerd te worden. (zie ook aanbeveling 5.) (SORT B)
5. Bij de keuze van een 2G-TKI als eerstelijnsbehandeling voor CML CP dient rekening te worden gehouden met het cardiovasculaire risicoprofiel van het middel, waarbij het cardiovasculair risico oploopt in de volgorde van bosutinib, dasatinib, nilotinib. De commissie adviseert zeer terughoudend te zijn met het voorschrijven van nilotinib in het algemeen en met het voorschrijven van dasatinib bij ouderen en bij cardiovasculair gecompromitteerde patiënten (SORT A).
6. Het cardiovasculair risico is aangetoond dosisgerelateerd voor nilotinib. Voor de andere 2G-TKIs is dit niet bewezen, maar dient ook gestreefd te worden naar de laagst mogelijke effectieve dosis. (SORT A)
7. Gebruik voor het bepalen van het cardiovasculair risico bijvoorbeeld de Framingham cardiovasculair risicocalculator. (SORT A)
8. Er is geen leeftijdsgrens voor de behandeling met TKIs van patiënten met CML. Wel dient rekening gehouden te worden met de verhoogde kans op vasculaire bijwerkingen bij ouderen bij gebruik van 2G-TKIs. (SORT A)
9. Gebruik van hydroxycarbamide als overbruggende behandeling totdat de diagnostiek compleet is en een TKI gestart kan worden, wordt afgeraden, tenzij er sprake is symptomatische hyperleukocytose of symptomatische splenomegalie. (SORT B)
10. De kans op het bereiken van criteria voor een therapievrije remissie is groter bij gebruik van 2G-TKIs. Bij het bepalen van de behandelstrategie kan dit meegewogen worden in de TKI keuze. (SORT A)
11. Wanneer om reden van een verhoogde kans op TFR gekozen wordt voor een 2G-TKI *en dit doel (het bereiken van criteria voor een TFR) wordt niet bereikt* , dan is vanwege de langetermijns veiligheid een switch naar imatinib te overwegen, vooral bij patiënten met een minder gunstig cardiovasculair risicoprofiel. (SORT C)
12. Onafhankelijk van het voorgeschreven middel dient roken krachtig ontraden te worden, omdat roken de kans op progressie naar blastencrisis verhoogt. (SORT B)
13. De genoemde doseringen (zie aanbeveling 3.) dienen gehandhaafd te worden tot aan het bereiken van een stabiele major moleculaire respons (BCR::ABL <0,1%). Op geleide van tolerantie kan vervolgens overwogen worden de dosis al of niet aan te passen tot bijvoorbeeld 70 of 50 mg dasatinib of 300 mg bosutinib.
14. Elke verlaging van de dosis vraagt om extra nauwgezette BCR::ABL controle, bijvoorbeeld elke 6 weken gedurende een aantal keren. Bij behoud van de respons kan teruggegaan worden naar reguliere controle-intervallen (zie ook sectie "Welke therapiedoelen worden bij de behandeling van CML in de chronische fase nagestreefd?").
15. Aanpassing van de dosis van 400 mg imatinib wordt niet geadviseerd, behalve bij aanhoudende bijwerkingen bij diepe moleculaire remissies.
16. Bij een subtherapeutische bloedspiegel van imatinib (zie Tabel 13) is een verhoging van de dosis naar 600 mg een mogelijke optie indien geen bijwerkingen, alternatief is overschakeling naar een 2G-TKI.
17. Bij de keuze tussen de verschillende eerstelijnsmiddelen adviseert de commissie rekening te houden met de kosten van de behandeling.

Achtergrond

Nederlands onderzoek toonde aan dat Hydrea voorbehandeling geen meerwaarde heeft bij de behandeling van CML en dit wordt daarom in het algemeen afgeraden, behalve bij klachten veroorzaakt door hyperleukocytose of door splenomegalie.

Bij de beslissing welke strategie voor de behandeling met TKIs van nieuw gediagnosticeerde CML te volgen en welk middel te kiezen kunnen de volgende factoren worden meegenomen: biologische hoogrisicofactoren, individuele voorkeuren en wensen van de patiënt op basis van risico op bijwerkingen, huidig cardiovasculair risicoprofiel, leefpatroon, beroep (bijvoorbeeld in ploegendienst), bijkomende medicatie (in verband met interacties) en kosten van de behandeling.

De mogelijkheid om eerder te kunnen stoppen met de behandeling door gebruik van 2G-TKIs kan eveneens meegewogen worden en dit kan bij een zwangerschapswens van groot belang zijn. Alle 2G-TKIs zijn in studies waarin ze vergeleken zijn met imatinib superieur gebleken wat betreft de snelheid en de diepte van de bereikte respons. [29-31] Daarnaast traden er minder progressies op in de 2G-TKI armen van de studies. Zie de overzichtstabellen 7, 8 en 9. Qua overleving is er echter geen verschil tussen imatinib en de verschillende andere TKIs aangetoond.

Patiënten met pre-existente longziekten, perifeer of centraal vaatlijden, of ongecontroleerde risicofactoren daarvoor, worden bij voorkeur met imatinib behandeld.

Wanneer dasatinib gegeven wordt, dient men alert te zijn op het ontstaan van pleuravocht en pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Gebruik van nilotinib is geassocieerd met irreversibele vasculaire bijwerkingen.

Het gaat hierbij om patiënten die myocardinfarcten, CVA's en perifeer vaatlijden ontwikkelen.[29] Daarnaast ontstaat bij 5-6% graad 3-4 hyperglycemie (glucose >13,9 mmol/L) en bij >40% hypercholesterolemie. (tegenover resp. 0% en 7,5% bij imatinib). In de eerstelijns ENESTnd studie werden patiënten met nilotinib (2 dd 300 of 2 dd 400 mg) dan wel met imatinib (1 dd 400 mg) behandeld. De patiënten werden ingedeeld op basis van hun Framingham cardiovasculaire risicoscore. In de eerste 5 jaar na de start van de behandeling was het risico op cardiovasculaire aandoeningen in de twee hoogste risicoklasses (van 3 klassen totaal) resp. 12,2 % en 15% in de nilotinib arm met 2 dd 300mg, en dat was zelfs resp. 19,2% en 28,9% in de 2 dd 400 mg arm.[29]

In de met imatinib behandelde patiënten waren deze percentages resp. 4,1% en 3,0%. Het verschil in de laagste risicocategorie was beperkter, namelijk 2,2% voor nilotinib 2 dd 300 mg, 4,0% voor nilotinib 2 dd 400 mg en 0,5% voor imatinib.[29] Een update met de 10-jaarsdata toont dat ook in de laagrisicogroep duidelijk meer vasculaire complicaties optraden bij gebruik van nilotinib, zie tabel 10. [32]

Ook bij dasatinib lijkt het cardiovasculair risicoprofiel verhoogd ten opzichte van imatinib (zie tabel 11), maar de gegevens zijn wat meer uiteenlopend. [30,33] In een meta-analyse waarin gesuggereerd wordt dat de vasculaire bijeffecten van dasatinib vrijwel even frequent zouden voorkomen als bij nilotinib, werd ook gebruik gemaakt van artikelen die resultaten van tweedelijnsbehandeling beschreven (na falen of suboptimale responses op imatinib) en tevens van een abstract van een onderzoek dat nooit in een peer-reviewed tijdschrift is geplaatst, waarmee de conclusies van de auteurs betwijfeld kunnen worden. [34]

Tabel 7. Kerngegevens van de ENESTnd-studie. (5-jaars update).

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Nilotinib 2 dd 300 mg (%)	Nilotinib 2 dd 400 mg (%)
Moleculaire responses	%		
MMR @ 5 jaar	60	77	77
MR[4] @ 5 jaar	42	66	63
MR[4,5] @ 5 jaar	31	54	52
Transformatie naar AP/BC (@ 5 jaar)	%		
totaal	7,4	3,5*	2,1**
naar Sokal-score***			
laag	0	1,0	1,0
intermediair	9,9	2,0	1,0
hoog	14,0	9,0	5,1
OS (@ 5 jaar)	%		
totaal	91,7	93,7	96,2*
naar Sokal-score			
laag	100	97	99
intermediair	88.5	93.8	96.9
hoog	84.2	88.8	91.5
CML-gerelateerde sterfte	5,7	2,1	1,4

*p = 0,0403 voor vergelijking met imatinib
**p = 0.0028 voor vergelijking met imatinib
*** de percentages betreffen het aantal patiënten in de genoemde risicocategorie

Tabel 8. Kerngegevens van de DASISION-studie. (Update 5 jaar)

	Imatinib 1 dd 400 mg	Dasatinib 1 dd 100 mg
Moleculaire responses	%	
BCR-ABL >10% @ 3 maanden	36	16
MMR @ 5 jaar	64	76*
MR[4,5] @ 5 jaar	33	42**
Transformatie naar AP/BC (@ 5 jaar)	%	
totaal	7,3	4,6
Naar Euro-score (n)***		
Laag	4,6	3,5
Intermediair	7,3	4,8
hoog	12,0	6,1
OS @ 5 jaar	%	
totaal	90	91
CML-gerelateerde sterfte	6,5	3,5

*p=0,0022
**p=0,0251
*** gegevens BMS, de percentages betreffen het aantal patiënten in de genoemde risicocategorie

Tabel 9. Kerngegevens van de BFORE-studie. (Update 5 jaar)

	Bosutinib 1 dd 400 mg	Imatinib 1 dd 400 mg
Moleculaire responses	% (95% C.I.)	
BCR-ABL >10% @ 3 maanden	19,4	39,5
MMR @ 5 jaar	73,9 (68,6-79,1)	64,6 (58,8-70,3)
MR[4,5] @ 5 jaar	47,4 (41,4-53,4)	36,6 (30,8-42,3)
Moleculaire responses naar Sokal score	% (95% C.I.)	
laag		
MMR @ 5 jaar	75,8 (67,2-84,4)	72,6* (64,2-81,1)
MR[4,5] @ 5 jaar	53,7 (43,7-63,7)	42,5* (33,0-51,9)
intermediair		
MMR @ 5 jaar	74,4 (64,4-82,3)	63,8* (54,6-73,0)
MR[4,5] @ 5 jaar	42,7 (33,8-51,7)	37,1* (27,9-46,4)
hoog		
MMR @ 5 jaar	69,6 (57,6-81,7)	50,9 (37,9-63,9)
MR[4,5] @ 5 jaar	46,4 (33,4-59,5)	24,6 (13,4-35,7)
Transformatie naar AP/BC (@ 5 jaar)	%	
totaal	1,1	1,5*
On-treatment progressie of sterfte	%	
totaal	6,7 (4,1-10,1)	9,3* (6,2-13,2)
OS @ 5 jaar	% (95% C.I.)	
totaal	94,5 (90,8-96,7)	94,6* (91,0-96,8)

* NS

Tabel 11. Arteriële Ischemische voorvallen in de Dasision studie

Voorval	Aantal Patiënten(%)					
	Dasatinib 1 dd 100 mg (n = 258)			Imatinib 1 dd 400 mg (n = 258)		
	Elke Graad	Graad 3 of 4	Grade 5	Elke Graad	Graad 3 of 4	Graad 5
Elk ischemisch voorval	12 (5	7 (3)	2 (1)	6 (2)	3 (1)	1 (< 1)
CV voorval*	10 (4	5 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	1 (< 1)
TIA	2 (1)	2 (1)	0	0	0	0
PAV	0	0	0	2 (1)	1 (< 1)	0

CV, cardiovasculair PAD, perifeer arterieel vaatlijden; TIA, transient ischemic attack.
*Omvat myocardinfarct, angina pectoris, coronairarterieziekte en acuut coronair syndroom.

Tabel 10. Cardiovasculaire events (CVEs) 1e 5 jaar en van 5-10 jaar naar Framingham risicocategorie bij aanvang

	Framingham general risk of CVE<10%			Framingham general risk of CVE≥10% to <20%			Framingham general risk of CVE≥20%		
	Nilotinib 2 dd 300mg	Nilotinib 2dd 400mg	Imatinib 1 dd 400mg	Nilotinib 2 dd 300mg	Nilotinib 2dd 400mg	Imatinib 1 dd 400mg	Nilotinib 2 dd 300mg	Nilotinib 2dd 400mg	Imatinib 1 dd 400mg
CVEs occurring before 5 years									
All patients, *n*	178	176	182	41	52	49	40	38	33
All CVEs	4 (2.2)	7 (4.0)	1 (0.5)	5 (12.2)	10 (19.2)	2 (4.1)	6 (15.0)	11 (28.9)	1 (3.0)
Ischemic heart disease	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (0.5)	3 (7.3)	6 (11.5)	1 (2.0)	2 (5.0)	5 (13.2)	1 (3.0)
Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.6)	0	0	1 (2.4)	1 (1.9)	0	3 (7.5)	5 (13.2)	0
Ischemic cerebrovascular disease	0	1 (0.6)	0	1 (2.4)	4 (7.7)	1 (2.0)	1 (2.5)	1 (2.6)	0
Other CVEs	0	1 (0.6)	0	1 (2.4)	0	0	2 (5.0)	1 (2.6)	0
CVEs occurring after 5 years									
Patients on treatment for > 5 years, *n*	115	125	94	25	33	23	24	21	21
All CVEs	10 (8.7)	19 (15.2)	1 (1.1)	7 (28.0)	16 (48.5)	4 (17.4)	8 (33.3)	7 (33.3)	1 (4.8)
Ischemic heart disease	4 (3.5)	11 (8.8)	1 (1.1)	3 (12.0)	7 (21.2)	2 (8.7)	2 (8.3)	2 (9.5)	1 (4.8)
Peripheral arterial occlusive disease	2 (1.7)	6 (4.8)	0	3 (12.0)	3 (9.1)	0	4 (16.7)	6 (28.6)	0
Ischemic cerebrovascular disease	4 (3.5)	6 (4.8)	0	1 (4.0)	7 (21.2)	1 (4.3)	2 (8.3)	3 (14.3)	0
Other CVEs	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (4.3)	0	1 (4.8)	0

Datzelfde geldt voor een andere meta-analyse waarin ook verschillende studies werden verzameld en geconcludeerd werd dat nilotinib en ponatinib een duidelijk verhoogd risico op cardiovasculaire bijeffecten geven (resp 2,8 en 10,6 per 100 patiëntjaren), maar dat dit beperkt is voor dasatinib (1,1 per 100 patiëntjaren tegenover 0,8 in de niet aan TKIs blootgestelde groep) met juist een beschermend effect van imatinib (0,1 per 100 patiëntjaren). Hier werden 29 studies geanalyseerd, maar 23 hiervan betroffen abstracts en 1 van de studies was een tweedelijnsonderzoek. Een groot deel was onderzoek van "real-world" cohorten.[35] Los van de vasculaire effecten hebben ouderen bij gebruik van dasatinib meer kans op hartfalen, pleura- en pericardeffusies. [36,37]

Bosutinib lijkt in de verschillende onderzoeken een relatief mild vasculair risicoprofiel te hebben. In 2 studies, waarin bosutinib in een dosis van 1 dd 500 mg of 1 dd 400 mg vergeleken werd met imatinib 1 dd 400 mg, bleek het percentage cardiovasculaire complicaties (excl. hypertensie) gelijk (4% in 30 maanden) dan wel wat hoger (7,5% na mediaan 55 maanden follow-up) in de bosutinib arm tegenover 3,4% voor de imatinib-arm wat mogelijk verband houdt met een hoger percentage patiënten met cardiovasculaire risicofactoren tussen de studiepopulaties.[38,39] (zie tabel 12)

Tabel 12. BFORE studie data: tijdens therapie ontstane bijwerkingen

	Bosutinib n=268	Imatinib n=265
	n (%)	n (%)
Any vascular TEAE	20 (7.5)	9 (3.4)
Cardiovascular TEAEs	13 (4.9)	1 (0.4)
Angina pectoris	8 (3.0)	1 (0.4)
Myocardial ischemia	6 (2.2)	0
Cerebrovascular TEAEs	2 (0.7)	3 (1.1)
Peripheral vascular TEAEs	6 (2.2)	6 (2.3)

Progressies naar blastenfase (of hoog-risico chronische fase, eerder gedefinieerd als acceleratiefase) komen vooral voor bij de intermediaire en hoog-risico groepen. Een blastenfase heeft ondanks de introductie van diverse zeer krachtige TKIs nog steeds een zeer slechte prognose, die in feite niet verbeterd is sinds de introductie van imatinib.[40,41]

Behandeling met 2G-TKIs van intermediair en hoogrisicogroepen leidt tot minder gevallen van progressie. (zie tabel 7, 8 en 9) Het risico op progressie naar een late fase was in de ENESTnd studie 2,1-3,5% voor de nilotinib-armen, tegenover 7,4% voor de imatinib-arm, waarbij het verschil vooral bepaald werd door de patiënten in de intermediaire en hoogrisicogroepen.[29] Datzelfde geldt voor de Dasision studie en de S0325 studie waarin dasatinib vergeleken werd met imatinib.[30,42] Ook gebruik van bosutinib leidde tot minder progressies ten opzichte van imatinib. [43] Desondanks is in geen enkele van de uitgevoerde studies een overlevingsvoordeel van de 2G-TKIs voor de gehele groep patiënten aangetoond, los van het genoemde hogere aantal gevallen van progressies in de imatinib-armen van deze studies. (zie tabellen 7, 8 en 9)

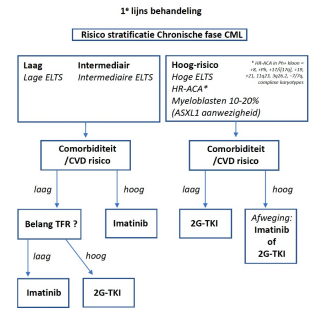
De kans op misselijkheid, braken en diarree door bosutinib vermindert wanneer gestart wordt met een dosis van 200-300 mg, welke vervolgens wekelijks wordt opgehoogd tot 1 dd 400 mg.

Tenslotte moet bij elke patient het belang van niet roken worden onderstreept, vanzelfsprekend in het kader van cardiovasculair risicomanagement, maar ook omdat roken de kans op progressie naar blastencrisis verhoogt.[44,45]

Steeds meer 2e generatie TKIs verliezen hun patentbescherming. Daarmee kan bijv. generiek dasatinib de drempel om een keuze te maken voor een 2G-TKI als eerstelijnstherapie verlagen. Imatinib en dasatinib kosten nu ongeveer 1300,- per jaar, terwijl de andere middelen nog tenminste 36.000,- per jaar kosten. Het patent van bosutinib loopt overigens ook af in september 2024.

Figuur 1. geeft bovenstaande adviezen schematisch weer.

Figuur 1. Schema 1e lijnsbehandeling



Welke therapiedoelen worden bij de behandeling van CML in de chronische fase nagestreefd?

Aanbevelingen

1. De responsmijlpalen zoals gedefinieerd door de ELN dienen te worden gehanteerd bij beslissingen over behandeling en eventuele verandering daarvan (zie Tabel 6). (SORT A)
2. Responsmijlpalen tijdens tweedelijnsbehandeling zijn hetzelfde als die voor de eerste lijn. (SORT A)
3. In de derde lijn kan genoegen worden genomen met een BCR::ABL niveau <1% en een complete cytogenetische respons. (SORT A)
4. Het streven naar een therapievrije remissie is een valide behandeldoel en kan behandelkeuzes sturen. (SORT C)

Achtergrond

Vanzelfsprekend is een overkoepelend doel van deze richtlijn het bereiken van een normale levensverwachting met een optimale kwaliteit van leven van de CML-patiënt. Een essentiële voorwaarde voor een optimale overleving is het behalen van responsmijlpalen. Deze staan voor de eerstelijnsbehandeling vermeld in Tabel 6.

In het streven naar een optimale kwaliteit van leven past ook de therapievrije remissie als behandeldoel, aangezien dit de kwaliteit van leven kan bevorderen, kosten bespaart en bij een aanzienlijk deel van de patiënten haalbaar blijkt. (zie ook de sectie “Onder welke voorwaarden kan de behandeling met CML gestaakt worden en hoe dient follow-up in die setting te geschieden?”)

Een optimale respons betekent dat de therapie ongewijzigd kan worden voortgezet. Een waarschuwing betekent dat het uiteindelijke resultaat van de behandeling goed kan zijn, maar dat er extra aandacht noodzakelijk is voor de responsmonitoring en buiten studieverband is het veranderen van de therapie (nog) niet geïndiceerd. Bij falen van de therapie is echter onverwijld actie noodzakelijk.

Falen van de therapie kan veroorzaakt worden door onvoldoende therapietrouw, door verminderde resorptie en/of interacties met comedicatie of door mutaties in het ABL kinase, maar is ook vaak onverklaard. Een bloedspiegelbepaling kan worden verricht om farmacokinetische oorzaken van het gebrek aan respons vast te stellen en mutatieanalyse kan moleculaire resistentie aantonen. In afwachting van de resultaten van deze onderzoeken dient de patiënt bij falen van de therapie op een ander middel overgezet te worden.

Bij een subtherapeutische bloedspiegel van imatinib (zie Tabel 13) is een verhoging van de dosis naar 600 mg een mogelijke optie indien geen bijwerkingen, alternatief is overschakeling naar een 2G-TKI (afhankelijk van de keuze van 2G-TKI).

De responsmijlpalen voor de tweedelijnsbehandeling zijn in principe gelijk aan die van de eerstelijnsbehandeling en worden gehanteerd vanaf de start van de tweedelijnsbehandeling. Voor de derde en verdere lijn is het bereiken van een BCR::ABL niveau van <1% acceptabel. Dit komt overeen met een complete cytogenetische respons. Hogere waarden dan 1% zijn in het algemeen onvoldoende voor optimale overleving en definiëren daarmee falen van therapie. De diepte van de vereiste respons in de derde en verdere lijn is minder strikt, omdat het alternatief voor voortgezet gebruik van een TKI een allogene stamceltransplantatie zou zijn, met potentiële morbiditeit en mortaliteit.[46]

Hoe wordt het effect van de behandeling gecontroleerd?

Aanbevelingen

1. Responsbepaling na diagnose wordt verricht middels BCR::ABL-metingen in perifeer bloed met een kwantitatieve PCR-methode. (SORT A)
2. De resultaten van de kwantitatieve BCR::ABL-bepaling moeten worden weergegeven in de internationale schaal als een percentage. Andere weergaven zijn niet acceptabel. (SORT A)
3. Een niet meetbaar BCR::ABL signaal moet als “moleculair ondetecteerbare leukemie” worden genoteerd. In dergelijke gevallen dient de gevoeligheid van de test te worden weergegeven door vermelding van het aantal kopieën van het referentie-gen. (SORT A)
4. Nauwgezette responsmonitoring moet bij een CML in de chronische fase in het eerste jaar elke 3 maanden plaats te vinden. Indien imatinib wordt gebruikt voor een CML met intermediaire of hoge ELTS, dan wordt frequentere monitoring geadviseerd, bijvoorbeeld 4-6 wekelijks tot het bereiken van een optimale respons. (SORT B)
5. Bij een responscategorie “waarschuwing” of slechter dient vier- tot zes-wekelijks het BCR::ABL-niveau gecontroleerd te worden om een eventuele snelle verslechtering van de respons vast te kunnen stellen. De responsmijlpalen zijn weergegeven in Tabel 6. (SORT A)
6. Voor patiënten waarbij gestreefd wordt naar een therapievrije remissie wordt geadviseerd om de metingen van het BCR::ABL niveau in het laatste jaar vóór de voorgenomen stoppoging elke 3 maanden te verrichten. (SORT A)
7. Indien een stabiele “major moleculaire respons” (MMR) bereikt is, kan in het tweede jaar van de behandeling volstaan worden met een BCR::ABL meting elke 4 maanden; Indien deze stabiele MMR gehandhaafd blijft gedurende 2 jaren behandeling kan volstaan worden met een 6-maandelijkse BCR::ABL meting. (SORT B)
8. Morfologisch en cytogenetisch onderzoek van beenmerg is geïndiceerd bij diagnose, bij aanhoudende graad 3-4 hematologische toxiciteit en bij falen van de therapie, om progressie naar chronische fase met hoogrisico kenmerken of blastencrisis uit te sluiten. (SORT A)
9. Cytogenetisch onderzoek is, indien alleen verricht, onvoldoende gevoelig voor responsmonitoring. Bij patiënten die atypische BCR::ABL transcripten hebben die niet meetbaar zijn met reguliere kwantitatieve PCR kan de ziekteactiviteit echter alleen gemonitord worden met cytogenetisch onderzoek, bij voorkeur aangevuld met FISH onderzoek. (SORT A)
10. Na het bereiken van een complete hematologische respons kunnen in de chronische fase de “face-to-face” contacten vervangen worden door telefonische of video-consulten, waarbij afnames voor BCR::ABL metingen eventueel ook in de nabije woonomgeving van de patiënt kunnen plaatsvinden. (SORT C)

Achtergrond

In Nederland wordt het BCR-ABL meestal met een Cepheid/GeneXpert machine kwantitatief bepaald. Hierbij wordt, naast het aantal kopieën BCR::ABL, parallel ook het aantal kopieën van een controle-gen meegemeten. Dit betreft bij de GeneXpert ABL, maar in andere methoden wordt soms GUSB gebruikt, hetgeen ook acceptabel is. De resultaten dienen weergegeven te worden in de internationale schaal, die gebaseerd is op een gemiddeld uitgangsniveau van 30 patiënten die aan de IRIS-trial meededen. Weergaves in zogenaamde “logreducties” of vergelijkingen ten opzichte van het initiële diagnosemateriaal van de patiënt zelf geven verwarring en/of zijn onduidelijk en zijn daarom niet acceptabel.

Wanneer in een monster geen BCR::ABL-transcripten meer kunnen worden aangetoond dient de term “complete moleculaire respons” vermeden te worden. In plaats daarvan moet een maat voor de gevoeligheid van de test aan het moleculaire responsniveau toegevoegd worden. Deze gevoeligheid van de test wordt bepaald door het gemeten aantal kopieën van het controle-gen.[47]

Een major moleculaire respons (MMR) betekent een meetbaar BCR-ABL niveau van 0,1% of lager, een MR ^{4} betekent een meetbaar BCR::ABL-niveau onder 0,01%, òf een onmeetbaar niveau bij tenminste 10.000 ABL-transcripten of tenminste 24.000 GUSB-transcripten. Voor een MR$^{4.5}$ geldt een meetbare waarde onder 0,0032% of een onmeetbaar niveau met 32.000-99.999 ABL-transcripten of 77.000-239.999 GUSB-transcripten. Een MR^{5} is gedefinieerd als een meetbaar BCR::ABL-niveau <0,001% of een onmeetbaar niveau met tenminste 100.000 ABL- of 240.000 GUSB-transcripten. Voor gedetailleerde informatie over de geadviseerde rapportage van de BCR::ABL-uitslagen wordt verwezen naar een vrij recente publicatie.[47] Zie ook Tabel 14.

Tabel 14. Referentie-gen aantallen benodigd voor het scoren van moleculaire responses

	MMR	MR[4]	MR[4.5]	MR[5]
Minimale som van referentie-gen transcripten	10.000 ABL1[a] 24.000 GUSB[a]	10.000 ABL1 24.000 GUSB	32.000 ABL1 77.000 GUSB	100.000 ABL1 240.000 GUSB
BCR::ABL1 niveau (% IS)[b]	≤0.1%	≤0.01%	≤0.0032%	≤0.001%

[a] Minimale gevoeligheid voor accurate kwantificering.
[b] Internationale Schaal. IS.

Tabel 16. Percentage MMR na 12 maanden behaald in de verschillende upfront-studies

	MMR percentage na 12 maanden behandeling				
studie	imatinib 1 dd 400 mg	nilotinib 2 dd 300 mg	nilotinib 2 dd 400 mg	dasatinib 1 dd 100 mg	bosutinib 1 dd 400 mg
	%	%	%	%	%
ENESTnd	27	51	55	X	X
DASISION	28	X	X	46	X
BFORE	37	X	X	X	47,2

Het is van groot belang dat tijdens behandeling regelmatig en frequent het BCR::ABL-niveau gemeten wordt. Geadviseerd wordt dat bij een CML in chronische fase in het eerste jaar van de behandeling tenminste na 3, 6, 9 en 12 maanden te doen. Na een jaar kan de frequentie bij patiënten die een MMR hebben behaald terug naar eens per 4 maanden. Na 3 jaar stabiele MMR is controle elke 6 maanden acceptabel. Dit komt voort uit de zeer geringe kans op progressie als eenmaal een MMR bereikt is.[48]

Voor patiënten die op de genoemde tijdspunten geen optimale respons hebben behaald wordt geadviseerd 4-6- wekelijkse BCR::ABL-monitoring te verrichten teneinde het resultaat van eventuele aanpassingen van de therapie goed te kunnen controleren dan wel progressieve stijging van het BCR::ABL-niveau tijdig te kunnen onderkennen.

Na de diagnose kan volstaan worden met BCR::ABL-metingen in perifeer bloed.[24] Beenmerganalyse wordt geadviseerd bij diagnose, bij aanhoudende graad 3-4 hematologische toxiciteit en in geval van falen van de therapie, teneinde progressie van de ziekte uit te sluiten. Daarnaast kan, voorbij de eerstelijnsbehandeling, een complete cytogenetische respons in het beenmerg in het geval het BCR::ABL-niveau rond 1% blijft fluctueren beschouwd worden als een acceptabele respons en dus als een reden de huidige behandeling niet te veranderen (zie ook volgende sectie).[49]

Poliklinische consulten kunnen na het bereiken van een stabiele MMR vervangen worden door video- of telefonische consulten. Bij verlies van respons of verdenking op bijwerkingen, zoals PAH of pleuravocht, moet de patiënt alsnog in het ziekenhuis gezien worden.

De commissie acht het van belang dat bij elk consult de “therapietrouw” en eventuele psychosociale gevolgen van de ziekte en/of behandeling met de patiënt besproken kunnen worden.

Welke behandeling moet worden gegeven bij onvoldoende respons of intolerantie op eerstelijnsbehandeling in de chronische fase van CML?

Aanbevelingen

1. Bij (dreigend) falen op eerstelijnsbehandeling moet controle van de therapietrouw en resorptie door middel van een bloedspiegelbepaling plaatsvinden. (SORT B) (Zie Tabel 13). Bij therapeutische spiegels dient de TKI bij falen van de behandeling direct te worden vervangen door een ander middel. Overschakelen van imatinib naar dasatinib of bosutinib en van deze 2G-TKIs naar ponatinib 1 dd 45 mg is het meest kansrijk voor succes. (SORT B) De keuze tussen de verschillende 2G-TKIs moet worden gebaseerd op co-morbiditeiten. (SORT A)
2. Overschakeling tussen 2G-TKIs dient alleen te geschieden als er een mutatie aantoonbaar is waarbij de alternatieve 2G-TKI wel activiteit zou moeten hebben (Zie Tabel 15). (SORT A)
3. Bij diagnose van een reguliere chronische fase CML dient geen ABL kinase mutatieanalyse verricht te worden. Dit dient wel gedaan te worden als bij diagnose een CML met hoogrisicokenmerken of blastenfase bestaat, bij falen van de behandeling of indien bij herhaling een respons in de categorie “waarschuwing” wordt behaald. (SORT A)
4. Voor patiënten die tijdens behandeling een T315I mutatie ontwikkelen en voor hen die falen op behandeling met een 2G-TKI als eerstelijnsbehandeling dient ponatinib 1 dd 45 mg gegeven te worden. Wanneer eenmaal een MMR wordt bereikt met ponatinib kan de dosis hiervan verlaagd worden tot 1 dd 15 mg, op geleide van nauwgezette responscontrole. (SORT B). Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan een startdosis van ponatinib van 30 mg overwogen worden. (SORT B) Bij tolerantieproblemen en bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan de dosis ponatinib reeds bij een BCR::ABL-percentage van 1%, (overeenkomend met een complete cytogenetische respons) verlaagd worden. (SORT B)
5. Bij gebruik van 2^{e} of 3^{e} generatie TKIs is strikt cardiovasculair risicomanagement geïndiceerd. (SORT A)
6. Bij patiënten die reeds twee eerdere TKIs hebben gebruikt en daaronder een T315I mutatie ontwikkelen is asciminib 2 dd 200mg een alternatief voor ponatinib. Dit betreft echter off-label gebruik van dit middel. (SORT C)
7. Als het BCR::ABL-niveau in het perifere bloed rond 1% blijft fluctueren en het beenmerg een complete cytogenetische respons toont, dan kan dit, bij (relatieve) contra-indicaties voor een volgende lijns TKI, beschouwd worden als een acceptabele (weliswaar niet-optimale) respons en is er geen reden de huidige behandeling te veranderen. (SORT B)
8. Bij intolerantie voor een 2G-TKI die in de eerste lijn gegeven is, dient een switch naar imatinib overwogen te worden. (SORT A)

Achtergrond

De meerderheid van de patiënten die met imatinib als eerstelijnsbehandeling worden behandeld bereikt geen major moleculaire respons na 1 jaar behandeling en voldoet daarmee niet aan de criteria voor een optimale respons. Met tweedegeneratie TKI’s is het percentage patiënten met een optimale respons beduidend hoger, maar nog altijd behaalt 45 tot 54% niet een BCR::ABL niveau <0,1% na 1 jaar behandeling.[30,40,43] (zie Tabel 16) Dat is niet persé een probleem. Immers, een groot deel van de patiënten behaalt later alsnog een MMR. Het is vooral van belang de patiënten te identificeren die falen op de therapie. Dergelijke patiënten dienen overgezet te worden op een ander middel en tevens moet diagnostiek verricht worden om te kunnen begrijpen waarom de patiënt onvoldoende reageert en zo nodig gericht andere therapie in te zetten.

Tabel 15. In-vitro-gevoeligheid van ongemuteerd *BCR::ABL* en van enkele frequent voorkomende *BCR::ABL*-kinasedomeinmutaties voor imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib en ponatinib.*

BCR::ABL	Imatinib IC50 range (nM)	Bosutinib IC50 range (nM)	Dasatinib IC50 range (nM)	Nilotinib IC50 range (nM)	Ponatinib IC50 range (nM)
WT	260-678	41,6	0,8-1,8	<10-25	0,5
M244V	1.600-3.100	147,4	1,3	38-39	2,2
L248V	1.866 -10.000	NB	9,4	49,5-919	5
G250E	1.350 ->20.000	179,2	1,8-8,1	48-219	4,1
Q252H	734-3.120	33,7	3,4-5,6	16-70	2,2
Y253F	>6.400 -8.953	40	6,3-11	182-725	2,8
Y253H	>6.400 -17.700	NB	1,3-10	450 -1.300	6,2
E255K	3.174 -12.100	394	5,6-13	118-566	14
E255V	6.111 -8.953	230,1	6,3-11	430-725	16-36
D276G	1.147	25	2,6	35,3	NB
E279K	1.872	39,7	3	36,5-75	NB
V299L	540-814	1.086	15,8-18	23,7	4
F311L	480-1.300	NB	1,3	23	NB
T315I	>6.400 ->20.000	1.890	137->1.000	697- >10.000	6-11
T315A	125	NB	760	NB	1,6
F317L	810-7.500	100,7	7,4-18	39,2-91	1,1-4
F317V	500	NB	NB	350	10
M351T	880-4.900	29,1	1,1-1,6	7,8-38	1,5
E355G	NB	NB	NB	NB	NB
F359V	1.400-1.825	38,6	2,2-2,7	91-175	4-10
V379I	1.000-1.630	NB	0,8	51	NB
L384M	674-2800	19,5	4	39-41,2	NB
L387M	1.000-1.100	NB	2	49	NB
H396R	1.750-5.400	33,7	1,3-3	41-55	4
H396P	850-4.300	18,1	0,6-2	41-43	1,1
E459K	NB	NB	NB	NB	5
F486S	2.728-9.100	96,1	5,6	32,8-87	NB
	Plasmaspiegel				
C_{min}	2.062 ±1.334	268 (30-1.533)	5,5 ±1,4	1.923 ±1.233	64,3 ±29,2
C_{max}	4.402 ±1.272	392 (80-1.858)	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. NB=niet bekend.

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

Voor het vaststellen van de oorzaken van onvoldoende respons is als eerste van belang therapietrouw uit te vragen. Ongeveer 25% van de patiënten neemt de voorgeschreven medicatie onvoldoende nauwkeurig in, hetgeen betekent dat meer dan 10% van de tabletten per maand niet wordt ingenomen.[50,51] Daarnaast kunnen door interacties met andere geneesmiddelen onvoldoende spiegels worden opgebouwd waardoor het therapie-effect onvoldoende blijft. In beide gevallen kunnen spiegelmetingen uitkomst bieden. Indien subtherapeutische niveaus worden vastgesteld kan ofwel een verhoging van de dosis dan wel een verandering van middel worden gekozen. Bij de keuze van een ander middel vanwege adherentie-problemen is het innameschema van het nieuwe middel van belang. Nilotinib dient bijvoorbeeld tweemaal daags op een lege maag ingenomen te worden en is, naast de cardiovasculaire risico's, ook daarom een minder geschikt middel dan de andere 2G-TKIs.

Voor patiënten die resistentie vertonen terwijl de bloedspiegels van het gebruikte middel wel adequaat zijn is aanvullend onderzoek in de vorm van mutatieanalyse van het ABL kinase-gen geïndiceerd. Mutaties die veroorzaken dat verschillende middelen minder goed kunnen binden aan de ATP-bindingspocket in het BCRABL eiwit komen in 25-45% voor bij patiënten die primair resistent zijn voor de eerstelijnsbehandeling, maar bij bijna 60% van de patiënten die in tweede instantie verlies van respons vertonen, dus na een initiële adequate respons (secundaire resistentie).

Mutaties kunnen de keuze van een volgende therapielijn sturen. Sommige mutanten zijn nog wel gevoelig voor dasatinib of bosutinib, dan wel nilotinib, maar de veelvoorkomende T315I mutatie is alleen gevoelig voor ponatinib (en voor asciminib, maar dat middel is niet voor de tweedelijn en niet voor T315I gemuteerde CML geregistreerd, zie verder).

Voor patiënten die intolerant zijn voor de eerstelijnsbehandeling is het advies om na imatinib in eerste instantie een keuze te maken uit dasatinib of bosutinib. Wanneer daarmee niet uitgekomen kan worden of bij duidelijke contra-indicaties tegen deze middelen is nilotinib een alternatief. Zie hiervoor ook de module "Hoe moet omgegaan worden met bijwerkingen van de behandeling?".

Er kunnen redenen zijn om een stabiel BCR::ABL niveau van rond de 1% te accepteren in de eerste lijn, bijvoorbeeld als een oudere patiënt dit niveau bereikt heeft op imatinib en de 2G-TKIs (relatief) gecontra-indiceerd zijn vanwege, onder meer, cardiovasculaire comorbiditeiten.

Welke behandeling moet worden gegeven bij intolerantie of onvoldoende respons op tweedelijnsbehandeling in de chronische fase van CML?

Aanbevelingen

1. **De responsmijlpalen voor de tweedelijnsbehandeling zijn gelijk aan die van de eerste lijn. (SORT A) In de derde lijn is een BCR::ABL niveau ≤1% acceptabel. (SORT A)**
2. **Voorbij de tweedelijnsbehandeling is een stabiel BCR-ABL tussen 0,1 en 1% acceptabel en geen reden te switchen naar een verdere lijnsbehandeling. Bij intolerantie dient ook in verdere lijnsbehandeling gestreefd te worden naar tenminste een MMR. (SORT A)**
3. **Voor patiënten die intolerantie vertonen voor 2 verschillende TKIs kan een derde TKI geprobeerd worden. Wanneer twee achtereenvolgende 2G-TKIs geprobeerd zijn is ook imatinib een alternatieve derdelijns optie. (SORT B)**
4. **Bij aanhoudende intoleranties of contra-indicaties voor alternatieve conventionele TKIs kan vanaf de derde lijn asciminib 2 dd 40 mg gebruikt worden. (SORT B) De commissie adviseert ponatinib en asciminib alleen voor te schrijven na overleg in het reguliere MDO met het consultverlenend centrum.**
5. **Bij onvoldoende respons op tweedelijnsbehandeling moet de therapietrouw en resorptie gecontroleerd worden door middel van een bloedspiegelbepaling. (SORT B)**
6. **BCR::ABL kinase-mutatieanalyse dient ook verricht worden indien bij herhaling een respons in de categorie "waarschuwing" wordt behaald. (SORT B)**
7. **Bij falen van de tweedelijnsbehandeling dient in afwachting van het resultaat van de BCR::ABL-mutatie-analyse, bij voorkeur overgeschakeld te worden van een 2G-TKI naar asciminib 2 dd 40 mg, of eventueel naar ponatinib. (SORT A) Switchen tussen 2G-TKIs wordt alleen geadviseerd als er een mutatie aantoonbaar is waarbij de alternatieve 2G-TKI wel activiteit zou moeten hebben (Zie Tabel 15). (SORT A)**
8. **Voor ponatinib wordt een startdosering van 1 dd 45 mg geadviseerd. Wanneer eenmaal een MMR wordt bereikt kan de dosis verlaagd worden tot 1 dd 15 mg, op geleide van nauwgezette responscontrole. (SORT B) Bij patienten met cardiovasculaire risicofactoren kan een startdosis van 30mg overwogen worden (SORT B). Bij tolerantieproblemen kan de verlaging al bij een BCR::ABL-percentage van 1% (overeenkomend met een complete cytogenetische respons) overwogen worden. (SORT B)**
9. **Strikt cardiovasculair risicomanagement is noodzakelijk bij gebruik van 2G-TKIs (m.n. nilotinib en in mindere mate voor dasatinib), ponatinib (3G-TKI. Dit geldt mogelijk ook voor asciminib (4G-TKI), te meer omdat hiervóór vaak meerdere 2G-TKIs gebruikt zijn. (SORT A)**

10. Als onvoldoende respons een reden is om naar derdelijnstherapie over te gaan moet bij geschikte patiënten HLA-typering van de patiënt en eventuele broers of zussen verricht worden voor eventuele alloSCT indien opnieuw onvoldoende respons bereikt wordt. Wanneer de respons echter goed is, kan afgezien worden van het uitvoeren van een transplantatie. (SORT B)
11. Bij derdelijnsbehandeling moet vooral in het begin van de behandeling eens per 4-6 weken een BCR::ABL PCR verricht worden om een inadequate respons snel genoeg te kunnen vaststellen. (SORT B)

Achtergrond

In het algemeen bestaat er voor non-hematologische toxiciteit weinig kruisintolerantie. [52]

Pancreatitis kan bij alle TKIs voorkomen en kan recidiveren na het switchen van middel. De frequentie is het hoogst bij nilotinib, bosutinib en ponatinib (gemeld tussen 1 en 10%), maar het betreft hier vaak asymptomatische verhogingen van lipase en/of amylase.[30,31] Desondanks kan het vóórkomen van pancreatitis of enzymverhoging tijdens behandeling met deze middelen een reden zijn om over te gaan op een ander middel dat wellicht minder vaak deze bijwerking veroorzaakt (bij dasatinib wordt pancreatitis of verhoging van lipase/amylase bij 0,1-1% gemeld). Moeheid is een hardnekkige bijwerking die vaak niet opknapt na overschakeling op een ander middel. Of dit ook geldt voor asciminib is nog onduidelijk.

Ook hematologische toxiciteit die in het algemeen als een indicatie van de anti-CML activiteit van het middel kan worden beschouwd verbetert vaak niet of onvoldoende na overschakeling naar een andere TKI.

De responsmijlpalen voor de tweedelijnsbehandeling zijn identiek aan die van de eerste lijn. (zie Tabel 6). Falen van tweedelijnstherapie is daarmee gedefinieerd als een persisterend BCR::ABL-niveau boven 1% na een jaar behandeling met een tweedelijnsmiddel; een optimale respons als een major moleculaire respons (MMR, BCR::ABL ≤0,1% (I.S.)).[4]

In de derde lijn wordt een BCR::ABL niveau van onder 1% als optimaal beschouwd. Dit houdt enerzijds verband met de geringe progressiekans bij dit BCR::ABL niveau en anderszins met de risico's van derdelijnsbehandeling waarbij voor- en nadelen van bijvoorbeeld ponatinib en een allogene stamceltransplantatie moeten worden afgewogen tegen die van voortzetting van de tot dan toe gegeven tweedelijnstherapie.[53]

In een recente retrospectieve studie van 131 patiënten leidde het behalen van slechts een major cytogenetische respons (ongeveer overeenkomend met een BCR::ABL niveau van <10%) binnen twee jaar na het starten van de behandeling tot een 10-jaars overleving van 88%, met slechts 5% CML-gerelateerde sterfte.[54] Dit betrof een geselecteerde serie patiënten die hun behandeling in een gespecialiseerd kankercentrum ontvingen en gezien het enkelvoudige en retrospectieve karakter van dit onderzoek acht de richtlijnencommissie een aanpassing van de responsmijlpalen voor het BCR::ABL op basis van alleen dit onderzoek niet gerechtvaardigd. Wel suggereren de gegevens dat, zeker bij oudere patiënten, een BCR::ABL niveau dat stabiel iets boven 1% blijft acceptabel kan zijn.

Indien een derdelijnsmiddel nodig is vanwege bijwerkingen kan een keuze gemaakt worden voor een van de resterende beschikbare conventionele TKIs of voor asciminib. Asciminib bleek in de fase 3 ASCEMBL studie superieur te zijn aan bosutinib bij het bereiken van het primaire eindpunt, MMR bij 24 maanden.[55] In een subgroep analyse was dit verschil alleen significant voor de patiënten die vanwege gebrek aan respons op eerdere behandeling in de studie geïncludeerd werden. Het verschil in bereiken van MMR was bij 24 maanden in de gehele behandelde groep 12% en dit liep op naar 22% na 96 maanden. Tegelijkertijd was het aantal bijwerkingen in de asciminib arm duidelijk lager dan in de bosutinib arm en daarmee ook het aantal patiënten dat moest stoppen met de behandeling vanwege de bijwerkingen (resp. 7% voor asciminib en 25% voor bosutinib).

Er dienen een paar opmerkingen over deze studie gemaakt te worden. Ten eerste was het percentage patiënten dat vanwege gebrek aan effectiviteit geïncludeerd werd in de asciminib arm lager dan in de bosutinib-arm (61% vs 71%). In de asciminib arm werden dus meer patiënten vanwege multipele intoleranties geïncludeerd (38 vs 29%). Patiënten die multi-intolerant waren, mochten niet een MMR hebben bereikt, waarmee zij dus ook geen optimale respons hadden. Over het algemeen moet de eerste groep echter als resistenter worden geduid dan de tweede.

Het percentage patiënten dat 3 of meer eerdere TKIs had gebruikt was in de bosutinib arm hoger dan in de asciminib arm (61 vs 48%) en dus hadden meer asciminib patiënten slechts 2 lijnen gehad (62 vs 40%). Het gemiddelde BCRABL niveau was echter gelijk verdeeld over de 2 groepen.

Al met al zouden deze verschillen de effectiviteit van asciminib in deze studie bevoordeeld kunnen hebben. Daarnaast werd bosutinib in de destijds geregistreerde indicatie dosis van 500 mg gegeven, zonder een ramp-up fase. Daarmee samenhangend is het relatief hoge percentage bijwerkingen van gastro-intestinale aard, zoals misselijkheid en braken. Tevens was er duidelijk meer hepatotoxiciteit, dat juist zeer laag was in de asciminib arm. De keuze voor 500 mg werd gerechtvaardigd doordat dit destijds de geregistreerde dosis was.

Speciale aandacht hebben cardiovasculaire bijwerkingen in deze studie. Bij de 96 weken follow-up bleek in de bosutinib-arm 1% van de patiënten een dergelijke bijwerking (acuut coronair syndroom) te hebben ontwikkeld, waar dat 5% was in de asciminib-arm. Na correctie voor de expositieduur was dit respectievelijk 1,4 tegenover 3,0 per 100 patiëntenjaren. Het is vooralsnog lastig om deze cijfers goed op waarde te schatten omdat vrijwel alle patiënten met een CV bijwerking in deze studie eerdere expositie aan ponatinib en/of nilotinib en/of dasatinib hadden gehad en het dus onduidelijk is welk middel verantwoordelijk gehouden dient te worden voor het ontstaan van deze ernstige bijwerkingen.

Niettemin zijn de responsgegevens zeer overtuigend in het voordeel van asciminib. Daarbij meewegende het in het algemeen zeer milde bijwerkingenprofiel acht de richtlijncommissie asciminib daarmee superieur aan bosutinib als derdelijns optie bij therapieresistente patiënten.

De commissie plaatst tenslotte nog een andere kanttekening bij de studie en dat is de vergelijking die gemaakt is. Ten tijde van de start van de studie was ponatinib tijdelijk van de markt gehaald wegens het hierbij frequente voorkomen van cardiovasculaire bijwerkingen. Hoewel ponatinib wellicht een betere comparator was geweest dan bosutinib, was deze keuze destijds dus onmogelijk. De commissie wijst echter op de hoge incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van ponatinib.[56] (zie ook volgende sectie)

Hoe moet omgegaan worden met bijwerkingen van de behandeling?

Aanbevelingen

1. Bij een graad 3 of 4 hematologische toxiciteit (ANC < 1,0 x 10^9/l; trombocyten <50 x 10^9/l) moet de behandeling onderbroken worden en pas hervat bij ANC > 1,5 x 10^9/l en trombo's >75 x 10^9/l. Bij recidief van de toxiciteit dient de behandeling opnieuw onderbroken te worden en de TKI op een dosisniveau lager herstart te worden. (SORT B)
2. Bij het aanpassen van de TKI dosis vanwege bijwerkingen is de minimum dosis voor imatinib 1 dd 300 mg, voor nilotinib 1 dd 300 mg, voor dasatinib 1 dd 50 mg, voor bosutinib 1 dd 300 mg en voor ponatinib 1 dd 15 mg. (SORT B)
3. Bij aanhoudende anemie kan epoetine gegeven worden en voor neutropenie (peg-)filgrastim. Bij aanhoudende diepe trombopenie (graad 4 toxiciteit, d.w.z. <25 x 10^9/L) kan suppletie met trombocytenconcentraten nodig zijn om een trombopene periode te overbruggen. (SORT B) Indien de trombopenie graad 4 aanhoudt, dan is het (off-label) gebruik van eltrombopag vaak effectief om het trombocytengetal te verhogen. Hiermee kan een langdurige periode van onvoldoende behandeling met tyrosinekinaseremmers worden voorkomen. (SORT B)
4. Eltrombopag dient in geval van een graad 4 trombopenie gestart te worden in een dosering van 50 mg per dag, tweewekelijks op te hogen met 50 mg per dag tot maximaal 1 dd 150 mg. (SORT B)
5. Een allogene stamceltransplantatie dient overwogen te worden bij patiënten die door diepe cytopenieën ondanks gebruik van groeifactoren aanhoudend niet adequaat behandeld kunnen worden met een TKI en hun responsmijlpalen niet bereiken. (SORT C)
6. Suppletie met calcium- of magnesiumzouten of kinine-bevattende dranken (tonic, "bitter lemon") kan helpen bij spierkrampen tijdens imatinibgebruik. (SORT C)
7. Bij hypofosfatemie tijdens imatinibgebruik moet een vitamine D-deficiëntie worden uitgesloten en zo nodig behandeld worden. (SORT B)
8. Bij patiënten die dyspnoisch worden tijdens gebruik van dasatinib dienen de volgende onderzoeken verricht te worden om pleuravocht en pulmonale hypertensie uit te sluiten cq aan te tonen (SORT A):
    a. Lichamelijk onderzoek
    b. X-thorax
    c. ECG
    d. Serum NT-proBNP
    e. Afhankelijk van bovenstaande resultaten zo nodig een echocardiografie.
    f. Bij afwijkingen die wijzen op pulmonale arteriële hypertensie dient een a. pulmonalisangiografie te geschieden.
    g. Routinematig het NT-proBNP gehalte meten wordt niet aanbevolen. (SORT B)
9. Bij een beperkte maar symptomatische hoeveelheid pleuravocht moet de dasatinib onderbroken worden. Na verdwijnen ervan kan dasatinib hervat worden in een dosis van 70-80 mg. Bij terugkeer van het vocht kan dasatinib nogmaals onderbroken worden en hervat worden bij vermindering op een nog lager dosis niveau, bijvoorbeeld 50 mg. Wanneer hiermee het pleuravocht niet terugkeert en de respons van het BCR::ABL-niveau goed blijft kan daarmee doorgegaan worden. Als de respons zou verslechteren dan dient naar een ander middel overgegaan te worden. Bij alle graden van pleuravocht moet een switch naar een andere TKI overwogen worden. (SORT B)
10. Een korte stootkuur prednisolon (35 mg en dan elke dag 5 mg omlaag) en eventueel een diureticum kunnen verdwijnen van het door dasatinib geïnduceerde pleuravocht versnellen. (SORT B)
11. Bij het ontstaan van pulmonale arteriële hypertensie tijdens dasatinib gebruik dient dit middel definitief gestaakt te worden en de behandeling naar een andere TKI overgezet te worden. (SORT A)
12. Om de kans op diarree door bosutinib te verminderen kan gestart worden met 1 dd 200-300 mg, per week te verhogen naar de maximale dosis van 1 dd 400 mg (voor CML-CP). (SORT B)
13. Bij gebruik van bosutinib moeten de gehaltes van transaminases in de eerste drie maanden van de behandeling maandelijks gecontroleerd worden. Wanneer na drie maanden geen verhoging van de transaminases opgetreden is, kan overgegaan worden naar een driemaandelijkse controle. (SORT A)

14. Bij optreden van transaminasestijging als gevolg van TKI gebruik kan, na uitsluiten van andere oorzaken van transaminasestijging, een korte periode van steroidgebruik effectief zijn, zoals 2-3 weken prednison 20 mg/dag. (SORT C)
15. Voor patiënten die worden behandeld met de 2eG-TKIs nilotinib en dasatinib, en voor alle patiënten die 3G- en 4G-TKIs gebruiken, is strikt cardiovasculair risicomanagement geïndiceerd. Hierbij dient gestreefd te worden naar stoppen met roken, het navolgen van leefstijladviezen conform de richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement met betrekking tot lichaamsbeweging, voeding, alcoholgebruik en gewicht, systolische bloeddruk ≤ 140 mmHg en LDL-cholesterol ≤ 2.5 mmol/l. Monitoring van cardiovasculaire risicofactoren is geïndiceerd bij de start van behandeling, na 3 maanden en vervolgens minimaal jaarlijks. Dit kan ook in de eerste lijn plaatsvinden. (SORT A)
16. Voor vroege opsporing van perifeer vaatlijden kan bij patiënten die worden behandeld met ponatinib of nilotinib jaarlijks een enkelarmindex worden gemeten. Bij een enkel-armindex van ≤0,90 dient indien mogelijk de behandeling met ponatinib of nilotinib gestaakt te worden. (SORT B)
17. Bij alle 2G/3G/4G-TKIs kan verlenging van het QT interval optreden. Daarom dient voor en tijdens gebruik van deze middelen (na een maand gebruik) een ECG verricht te worden. Vooral bij comedicatie die zelf QT-intervalverlenging kan geven, dan wel een verhoging van de bloedspiegels van deze middelen kan veroorzaken, is extra ECG controle geïndiceerd. (SORT B)
18. Bij elk consult dienen eventuele bijwerkingen van de medicatie met de patiënt besproken te worden zodat zo nodig aanpassingen aan de behandeling gedaan kunnen worden.

Achtergrond

Hoewel de bijwerkingen van de verschillende TKI's in het algemeen mild zijn, zijn er een aantal die specifieke alertheid verdienen en deze worden daarom hier besproken. Voor een meer uitgebreide handleiding voor het omgaan met andere bijwerkingen wordt verwezen naar een overzichtsartikel.[57] Een op dit overzichtsartikel gebaseerd, snel toegankelijk en uitgebreid overzicht over de incidentie, kinetiek en behandeling van bijwerkingen bevindt zich ook in de Hematology App (zie Guidelines > CML guidelines > CML Adverse events of TKIs guidelines 2016 (ELN))

De hematologische bijwerkingen van TKIs betreffen cytopenieën die onder behandeling, vooral in de eerste maanden na het starten van de therapie kunnen ontstaan. In de meeste gevallen volstaat een tijdelijke onderbreking van de medicatie totdat het trombocytengetal stijgt boven 75 x 10^9/l of de neutrofielen boven 1,5 x 10^9/l komen. Daarna herhaalt de cytopenie zich meestal niet bij hervatten van de medicatie. Mocht dat wel gebeuren in graad 3-4 dan dient het middel opnieuw gestaakt te worden en bij dezelfde waarden hervat, maar dan op één dosisniveau lager. Meestal herstelt de normale hematopoëse zich uiteindelijk wel. In sommige gevallen gebeurt dat echter niet en is adequate dosering van de TKI onmogelijk met gebrek aan respons tot gevolg.

Veranderen van medicatie kan dan soms leiden tot verbetering van het hemogram, maar meestal valt het effect daarvan erg tegen. Voor anemie kan dan epoetine gegeven worden en voor neutropenie filgrastim. Bij aanhoudende diepe trombopenie kan suppletie met trombocytenconcentraten nodig zijn om een trombopene periode te overbruggen. Van het toedienen van eltrombopag is gebleken dat een groot aantal patiënten (87%) hiermee alsnog een verbetering van het trombocytengetal bereikt die adequate dosering van de TKI mogelijk maakte.[58] In het gerefereerde artikel is een maximum dosis van 300 mg voor eltrombopag gebruikt.

De commissie adviseert een dergelijk hoge dosis alleen te overwegen bij patiënten zonder andere goede therapie-opties, gezien het feit dat eigen ervaringen leren dat meestal met een lagere dosis, zoals genoemd max. 150 mg, kan worden volstaan. Wanneer ook met eltrombopag onvoldoende veilig geachte trombocytengetallen worden bereikt, dan biedt in feite alleen een allogene stamceltransplantatie een kans op aanhoudend herstel van de Ph-negatieve hematopoëse.

Door patiënten wordt moeheid zoals voorkomt bij de meerderheid van de TKI-gebruikers als een van de meest vervelende bijwerkingen ervaren. Ongeveer 75% heeft tenminste enige mate van vermoeidheid en bij een kwart is dat zelfs matige tot ernstige vermoeidheid.[59] Hoewel er in het algemeen geringe kruisintolerantie tussen de TKIs bestaat geldt dat helaas niet voor deze bijwerking en het is de ervaring van de richtlijnencommissieleden dat het veranderen van TKI vanwege deze bijwerking vaak niet veel verbetering biedt, uitzonderingen daargelaten. Specifieke bijwerkingen van de verschillende beschikbare middelen worden hierna besproken.

Imatinib geeft bij 38% spierkrampen en bij 30-40% gastro-intestinale klachten in de vorm van misselijkheid en/of diarree. [60] Daarnaast heeft vrijwel iedere patiënt in ieder geval enige mate van periorbitaal oedeem. Ondanks eerdere alarmerende berichten lijkt het ontstaan van hartfalen erg zeldzaam.[61]

Hypofosfatemie wordt eveneens vaak gezien. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een lichte hypocalciëmie als gevolg van remming van osteoclastenactiviteit en daardoor een verhoogd PTH-gehalte, waardoor vervolgens een verhoogde fosfaatuitscheiding met de urine. Ook de osteoblastenactiviteit wordt geremd door imatinib, waardoor het netto-effect op de botmineraaldichtheid waarschijnlijk neutraal is. Hypofosfatemie kan echter ook voorkomen bij vitamine D-deficiëntie en het verdient aanbeveling om dit zo nodig te suppleren.[62]

Dasatinib gaf bij 28 % van de patiënten pleuravocht, hoewel daarvan slechts 3% graad 3-4 betrof. [30] Dit pleuravocht is een exsudaat en kan ook na enkele jaren gebruik nog optreden en is geassocieerd met een betere CML respons.[63] Risicofactoren voor het ontstaan van pleuravocht zijn tweemaaldaagse dosering van dasatinib, pre-existente pulmonale of cardiale pathologie, hypertensie, een minder goede performance score en hogere leeftijd.[64-66] Ondanks het ontstaan van pleuravocht kan 85% van de patiënten met de behandeling doorgaan, eventueel na aanpassing van de dosis. [30]

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een levensbedreigende bijwerking van dasatinib die bij 1-5% voorkomt. [30,67] Na het staken van het middel treedt bijna altijd verbetering op, maar compleet herstel is niet gegarandeerd.[68]

Bosutinib geeft in de eerste tijd na het starten van de behandeling vaak diarree, maar dit is deels dosisafhankelijk (12% graad 3-4 bij 500 mg (BELA trial) versus 9% bij 400 mg (BFORE trial) versus resp. 1% en 1,1% bij imatinib in de BELA- en BFORE trial).[38,39] Dit kan verminderd worden door met een lage dosis (200-300 mg) te starten en geleidelijk op te hogen naar de uiteindelijke onderhoudsdosis. Loperamide kan gegeven worden als er desondanks diarree optreedt. Gezien de resultaten van de BFORE trial is de geadviseerde dosis bosutinib 1 dd 400 mg, ook als tweedelijnsbehandeling, ondanks het gebrek aan harde data in die setting.[43] Graad 3 ALAT- en ASAT-verhogingen (>5x ULN) komen bij dit middel geregeld voor (respectievelijk 19% en 9,7% in de BELA trial versus 20,9 en 10,4% in de BFORE trial) en lijken minder dosis-gerelateerd te zijn. Deze transaminasestijging verdwijnt meestal snel na staken en recidiveert niet of is minder uitgesproken bij hervatting. De commissie adviseert daarom bosutinib in een uiteindelijke dosering van 400 mg per dag voor te schrijven en frequent controle van de transaminases te verrichten met name in de eerste maanden van gebruik. Bij ernstige of recidiverende episoden van transaminase-verhoging door bosutinib kan eventueel prednison gegeven worden in een dosis van ongeveer 0,5 mg/kg met afbouwen op geleide van de leverenzymen.

Nilotinib induceert frequent hyperglycemie (rond 7% graad 3-4; >13,9 mmol/l) en hypercholesterolemie (vrijwel alleen graad 1-2 verhoging (<10,3 mmol/l)). [40,69] Mogelijk mede hierdoor is er een verhoogde incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van het middel, maar er zijn ook directe ongunstige effecten van nilotinib op het endotheel. Dit is reeds eerder beschreven in deze richtlijn.

Bij nilotinib gebruik komt tevens vaak lipaseverhoging voor (9-10% graad 3-4; > 2x ULN), zelden met het klinische beeld van een pancreatitis (2-3% pancreatitis gr 1-4, ongeveer 0,5% graad 3-4). Verder komt fijnvlekkige huiduitslag, meestal met jeuk, regelmatig voor (38-40%, vrijwel alleen graad 1-2).[29]

Arteriële doorbloedingsstoornissen bij gebruik van de andere 2G-TKIs zijn reeds eerder uitgebreid in de sectie "Hoe dient een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase te worden behandeld?" in deze richtlijn besproken en dit wordt hier niet herhaald.

De 3G-TKI ponatinib induceert geregeld hypertensie (9%, graad 3-4 in 2%). [70] Het middel kan tevens hyperglycemie, hypercholesterolemie en vaatlijden veroorzaken. In de eerstelijns EPIC studie waarin ponatinib vergeleken werd met imatinib had bij een korte follow-up van een jaar reeds 7% een arteriële complicatie, tegen 2% in de imatinib-arm, terwijl dit percentage in de 4-jaars update van de 2^e-5^e lijns PACE studie 28% was, waarvan 23% ernstig.[71] De eerder genoemde meta-analyse meldt een incidentie van 10,6/100 patientenjaren.[35]

Net als bij nilotinib ontstonden deze arteriële bijwerkingen voornamelijk bij patiënten die reeds risicofactoren voor vaatlijden hadden, zoals hypertensie, roken, hypercholesterolemie en diabetes mellitus. Nog meer dan bij nilotinib is bij gebruikers van ponatinib cardiovasculair risicomanagement met agressieve behandeling van hyperglycemie, hypercholesterolemie en hypertensie geïndiceerd.

Gezien het beschikbaar komen van asciminib vanaf de derdelijn, kan dit middel als een alternatief voor ponatinib worden gebruikt. Van belang is, zoals boven beschreven, dat in de ASCEMBL studie de incidentie van cardiovasculaire complicaties in de asciminib arm hoger was dan die in de bosutinib arm.[72] Voorzichtigheid met dit nieuwe middel is daarom op zijn plaats. Wel is het aantal patiënten dat onder asciminib hypercholesterolemie en hyperglycemie ontwikkelt zeer laag, hetgeen duidelijk anders is voor ponatinib en nilotinib.

Monitoring van cardiovasculaire risicofactoren is geïndiceerd bij de start van behandeling, na 3 maanden en vervolgens minimaal jaarlijks. Daarnaast kan overwogen worden als hulpmiddel voor de vroegdetectie van perifeer vaatlijden bij nilotinib en ponatinib jaarlijks een enkel-armindexmeting te verrichten.[73,74] Hierbij wordt met een dopplerapparaatje en een bloeddrukband dan wel met een geautomatiseerd bloeddrukmeetsysteem aan beide kanten de systolische bloeddruk aan a. dorsalis pedis en aan de a. tibialis posterior gemeten en de hoogste waarde wordt gedeeld door de hoogst gemeten systolische bloeddruk aan de linker of rechter a. brachialis (ook met het dopplerapparaat). Normale waarden hiervan zijn >0,90 tot 1,3, waarbij een waarde ≤0,90 diagnostisch is voor obstructief arterieel vaatlijden.[75]

Hoe moet CML met hoogrisico kenmerken en CML blastencrisis worden behandeld?

Aanbevelingen

1. De diagnose blastencrisis wordt gebaseerd op de WHO-definitie: zie Tabel 3. (SORT B)
2. Bij het vaststellen van een chronische fase met hoog-risicokenmerken die *tijdens behandeling* ontstaat moet een BCR::ABL-mutatieanalyse verricht worden. Indien een mutatie gevonden wordt die gevoelig is voor een niet eerder gegeven middel, dan dient behandeling hiermee te starten, onder strikte responsmonitoring met intervallen van 4-6 weken. Bij uitblijven van een acceptabele respons moet een allogene stamceltransplantatie verricht worden. (SORT B)
3. Bij het ontstaan van een chronische fase met hoog-risicokenmerken *onder behandeling* met 2G-TKIs moet overgegaan worden naar ponatinib indien geen richtinggevende mutatie gevonden wordt en kan in de derde lijn asciminib overwogen worden. Tevens moet een donorsearch gestart worden zodat bij uitblijven van een acceptabele respons een allogene stamceltransplantatie verricht kan worden. (SORT B)
4. Bij een de-novo CML in blastencrisis moet gestart worden met dasatinib 1 dd 140 mg. Bij hyperleukocytose of onvoldoende snelle respons (d.w.z. na 2-3 weken nog geen complete hematologische respons bereikt): overweeg chemotherapie toe te voegen. Voor myeloïde blastencrises kan op AML behandeling gebaseerde therapie gegeven worden, voor lymfatische crises, ALL gebaseerde, of gekozen worden voor een combinatie van ponatinib-FLAG-IDA voor zowel lymfatische als myeloide blastencrises. Zodra complete remissie bereikt is dient zo snel mogelijk overgegaan te worden tot een allogene stamceltransplantatie, indien mogelijk. (SORT B)
5. Bij patiënten die een blastencrisis ontwikkelen tijdens TKI-behandeling dient in afwachting van de resultaten van mutatieanalyse een volgende generatie TKI gegeven te worden, waarbij de dosis dasatinib 1 dd 140 mg moet zijn, die van bosutinib 1 dd 500 mg en die van ponatinib 1 dd 45 mg. (SORT A) Bij patiënten die een hematologische respons bereiken op deze behandeling dient zo snel mogelijk een allogene stamceltransplantatie te worden uitgevoerd. (SORT A). Indien geen vlotte respons optreedt, zie advies onder punt 4. Dosisverlaging bij het bereiken van een respons wordt niet geadviseerd.
6. Nilotinib en asciminib zijn niet geregistreerd voor behandeling van blastencrisis CML en worden niet geadviseerd.
7. Het gewenste responsniveau vóór allogene stamceltransplantatie is onbekend, maar tenminste een complete hematologische respons is een minimum, een complete cytogenetische respons (overeenkomend met een BCR::ABL-niveau van 1%) lijkt wenselijk, een major moleculaire respons optimaal. (SORT B) In specifieke gevallen kan bij uitblijven van een respons gekozen worden voor een alloSCT bij persisteren van de BC, waarbij bij voorkeur een partiele remissie (blastenpercentage <10%) bereikt dient te zijn. (SORT C)
8. Patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan voor een CML-BC die eerder gevoelig bleek voor een al dan niet mutatie-gerichte TKI, dienen deze gedurende tenminste een jaar na de transplantatie voort te zetten waarbij het BCR::ABL-niveau minstens een jaar lang ondetecteerbaar moet zijn geweest. Na het staken van de TKI behandeling dient het BCR::ABL niveau gedurende tenminste een half jaar intensief gemonitord te worden (elke 4-6 weken). Bij het opnieuw aantoonbaar worden van het BCR::ABL signaal dient de TKI behandeling hervat te worden en tenminste nog twee jaren voortgezet te worden alvorens op basis van de voorgaande criteria opnieuw gestaakt te kunnen worden. (SORT C)
9. Bij patiënten met een CML-BC waarvoor een allogene stamceltransplantatie geen optie is dient de TKI voortgezet te worden tot aan progressie. (SORT B)

Achtergrond

De WHO-criteria voor het vaststellen van een chronische fase met hoog-risicokenmerken of blastencrisis zijn vermeld in Tabel 1. [4] Wanneer er bij diagnose reeds een chronische fase met hoog-risicokenmerken bestaat kan het resultaat van behandeling met TKIs uitstekend zijn. Wel wordt geadviseerd extra zorgvuldige responsmonitoring te verrichten met kleinere intervallen dan normaal totdat een optimale respons is bereikt, waarna reguliere monitoring plaats kan vinden. Behandeling met een 2G-TKI, dasatinib of bosutinib, heeft in dergelijke gevallen de voorkeur van de commissie.

Het is zeer ongewoon dat een chronische fase met hoog-risicokenmerken ontstaat tijdens behandeling met TKI als er telkens voldaan is aan de responsmijlpalen. Veelal zal het juist gaan om patiënten die onder verschillende lijnen van therapie onvoldoende respons hebben bereikt. Een zich ontwikkelende chronische fase met hoog-risicokenmerken is dan een sterke waarschuwing voor het ontstaan van een blastencrisis. Inmiddels zal in dergelijke gevallen reeds onderzoek gedaan zijn naar BCR::ABL-mutaties en dit dient bij het vaststellen van de hoog-risicokenmerken zeker opnieuw te gebeuren aangezien sequentiële mutaties geregeld voorkomen, als uiting van genetische instabiliteit van een niet goed onderdrukte CML-kloon (zie Tabel 15). [76] Bij het vaststellen van een mutatie die gevoelig is voor een niet eerder gegeven middel, kan behandeling hiermee gestart worden, opnieuw onder strikte responsmonitoring met intervallen van 4-6 weken. Intussen is het bij geschikte patiënten verstandig te gaan zoeken naar een allogene donor, zodat bij uitblijven van een acceptabele respons een stamceltransplantatie verricht kan worden.

Indien er geen mutatie wordt gevonden bij gebruik van imatinib kan een 2G-TKI geprobeerd worden en bij uitblijven van een acceptabele respons nog ponatinib. Als derdelijns behandeling is asciminib ook een goede keus en wellicht te prefereren boven ponatinib wegens de betere tolerantie. Wanneer een acceleratie optreedt onder gebruik van een 2G-TKI dient direct met ponatinib gestart te worden indien geen richtinggevende mutatie gevonden wordt. Het advies een donorsearch te starten geldt vanzelfsprekend ook hier.

Zelden presenteert zich een CML in blastencrisis. [77] Het is dan vaak moeilijk om vast te stellen dat er een chronische fase aan vooraf gegaan is. Als er een regulier p210 transcript bestaat, zoals gezien wordt bij een e13a2 of e14a2 fusie, dan betreft het waarschijnlijk toch een CML, hoewel de WHO in de 2022 update van de classificatie van hematologische neoplasmata ook de entiteit “AML with BCR::ABL1” heeft vastgelegd, daarmee aangevend dat in gevallen waarin een klinisch manifeste chronische voorfase ontbreekt de diagnose CML niet met zekerheid te stellen is.[4]

Bij deze AML met BCR::ABL1 translocatie worden mutaties of additionele chromosomale afwijkingen zoals vaak voorkomen bij myeloïde blastencrises die uit een chronische fase CML ontstaan minder vaak gezien.[4] In geval van twijfel kan het diagnostische algoritme uit Figuur 1 gevolgd worden. [78]

In de lymfatische blastencrisis voortkomend uit chronische fase CML komen cryptische deleties in immuunglobuline- en T-cel receptorgenen vrijwel altijd voor en gaan dan gepaard met verlies van IKZF1 en/of CDNK2A/B genen zoals met CGH-array kan worden vastgesteld.[76]

Behandeling met imatinib van een de-novo blastencrisis (BC) CML induceert in 15-27% complete remissies, maar hoewel soms snel optredend zijn ze meestal van korte duur, bij lymfatische BC minder dan 100 (mediaan) en bij myeloïde BC minder dan 200 dagen.[79-81] Er zijn geen head-to-head prospectieve vergelijkende studies verricht tussen imatinib en 2G-TKIs bij de behandeling van CML-BC, waardoor er geen hard oordeel te geven is over de beste TKI in deze setting. Wel werd in een retrospectieve serie een betere overleving gevonden bij patiënten die initieel met een 2G-TKI werden behandeld ten opzichte van imatinib.[82] Daarnaast induceren dasatinib (en nilotinib) alsnog 35-80% complete hematologische remissies van CML-BC bij eerdere imatinib-resistentie, hoewel deze meestal ook niet duurzaam zijn.[83-85] Dasatinib passeert bovendien beter de bloed-hersenbarrière dan imatinib.[86,87] De commissie acht daarom initiële behandeling met dasatinib (1 dd 140 mg) voor een nieuw geconstateerde en niet eerder behandelde CML-BC superieur aan die met imatinib. Nilotinib is niet geregistreerd voor behandeling van CML-BC.

Ponatinib is in een fase 2 onderzoek getest in CML-BC en daarbij werd een major hematologisch respons percentage van 31% gezien. De mediane duur tot een MHR was 4,1 weken en bij de 47% van de patiënten die een MCyR bereikten had 66% die nog steeds na 1 jaar. Aangezien dasatinib en ponatinib niet met elkaar in een onderzoek zijn vergeleken kan de commissie geen voorkeur uitspreken voor dasatinib versus ponatinib. Wel is het vanzelfsprekend dat in geval er bij mutatieanalyse een dasatinib-resistente mutatie wordt gevonden, ponatinib wordt gegeven. Bosutinib is ook voor blastencrisis geregistreerd, maar het aantal patiënten dat in studies behandeld is, is beperkter dan voor dasatinib en ponatinib en bovendien was het responsniveau daarbij lager, zodat de commissie bosutinib als tweede keus middel na dasatinib of ponatinib beoordeelt.[85,88-90] Van asciminib zijn nog te weinig gegevens bekend om een oordeel op te baseren.

Er zijn geen goede studies verricht om vast te stellen of TKIs wellicht met chemotherapie moeten worden gecombineerd wanneer een BC wordt gediagnosticeerd. Desondanks suggereren verschillende series dat een combinatie van AML gebaseerde behandeling met een TKI bij een myeloïde BC en van ALL gebaseerde chemotherapie in combinatie met een TKI de kans op het bereiken van een complete hematologische respons of complete remissie en het uiteindelijk bereiken van een allogene stamceltransplantatie verhoogt.[82] Een recente studie suggereert overigens dat zowel een myeloïde als een lymfatische blastencrisis met een combinatie van FLAG-IDA chemotherapie plus ponatinib kan worden behandeld.[91] Dit betreft een klein (n=17) en niet gerandomiseerd onderzoek en daarom is de bewijskracht voor het algemeen gebruik van dit regime, onafhankelijk van de myeloïde of lymfatische origine, beperkt.

Zeker bij patiënten die zich presenteren met zeer hoge leukocytengetallen, dan wel niet snel lijken te reageren op de ingestelde TKI-behandeling, moet daarom combinatietherapie overwogen worden. [92,93] De combinatie verhoogt wel de kans op toxiciteit van zowel chemotherapeutica als TKI’s.

Chemotherapie dient ook overwogen te worden in die gevallen waarin het niveau van restziekte te hoog blijft onder TKI-behandeling. Het verrichten van een alloSCT in een complete hematologische remissie leidt tot betere resultaten dan wanneer de blastencrisis nog steeds actief is ten tijde van de alloSCT. Uit een retrospectieve analyse van een groot cohort Chinese patiënten(n=386) lijken diepere responsniveaus voor alloSCT tot betere resultaten te leiden, zowel bij myeloïde als bij lymfatische blastencrises. Moleculair ondetecteerbare ziekte onder behandeling van TKI met of zonder chemotherapie gaf de beste overleving (75% na 5 jaar), hetgeen beter was dan alleen een MMR, hetgeen weer beter was dan een CCyR of CHR, hetgeen weer beter was dan bij het uitblijven van een CHR.[94] De commissie beveelt daarom aan tenminste een complete hematologische remissie na te streven ten tijde van de start van de conditionering van de alloSCT. Waarschijnlijk is een complete cytogenetische respons beter en een major moleculaire respons of ondetecteerbaar BCR::ABL een optimale uitgangssituatie voor de start van de alloSCT maar de bewijskracht van deze stelling is laag door de geringe kwaliteit van de weinige studies.[95]

De rol van blinatumomab in combinatie met dasatinib of ponatinib is wel in Ph+ ALL onderzocht, maar niet in lymfatische CML-BC. [96,97] De resultaten van de combinaties in ALL zijn echter opvallend goed en dit suggereert dat ook bij een lymfatische CML-BC een dergelijke combinatie de voorkeur zou verdienen. Of hiermee ook een allogene stamceltransplantatie onnodig zou worden zoals gesuggereerd wordt in de genoemde studies is voor lymfatische CML-BC onduidelijk. Beschikbare gegevens wijzen op hogere persisterende MRD niveaus bij CML-BC dan bij Ph+ ALL onder behandeling met chemotherapievrije combinatietherapie.[97] De commissie handhaaft daarom het advies om bij een lymfatische CML-BC te streven naar een alloSCT bij het bereiken van een goede respons.

Bij patiënten die geen AML of ALL-gebaseerde chemotherapie kunnen ondergaan dient de TKI als monotherapie voortgezet te worden tot aan progressie en dat geldt vanzelfsprekend ook voor patiënten die wel intensieve therapie hebben ondergaan, maar niet kwalificeren voor een alloSCT vanwege uiteenlopende redenen.

Bij het vaststellen van het optimale beleid dient de behandelaar zich te realiseren dat de uitkomsten van de behandeling van CML-BC nog immer teleurstellend zijn en dat in bepaalde gevallen palliatie de beste optie is.[40,98]

Bij patiënten die een BC ontwikkelen onder TKI-behandeling kan de patiënt onder 4-wekelijkse meting van het BCR::ABL-niveau zo lang de transplantatievoorbereiding loopt de volgende generatie TKI continueren.

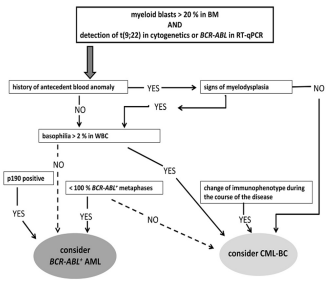
In alle situaties moet beoordeeld worden of de patiënt met een BC in aanmerking kan komen voor een studie.

Over de conditionering voor de alloSCT 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.[99] Bij een blastencrisis is een myelo-ablatief schema bij daarvoor geschikte patiënten wellicht te prefereren, maar de meerwaarde hiervan boven verminderd intensieve conditionering is onbewezen.

Er is onduidelijkheid over de rol van onderhoudsbehandeling en timing van TKIs ná een allogene stamceltransplantatie. De commissie adviseert bij patiënten met of zonder mutaties die eerder gevoeligheid hebben vertoond voor een al dan niet op de mutatie toegesneden TKI, deze door te zetten gedurende tenminste een jaar na de transplantatie waarbij minstens een jaar geen detecteerbaar BCR::ABL aantoonbaar moet zijn geweest. Wellicht is een langere onderhoudsbehandeling veiliger, maar het ontbreekt aan gegevens in de literatuur. Bij patiënten die ongevoelig bleken voor TKIs vóór de transplantatie is het doorzetten van deze middelen na transplantatie niet rationeel, tenzij de patiënt een mutatie blijkt te hebben waarvoor eerder niet het geschikte middel gegeven is.

Ook bij een blastencrisis dient bij diagnose mutatie-analyse verricht te worden, aangezien mutaties frequent voorkomen (tot >80%) en dit de behandeling kan sturen. [100] Bij elk eventueel recidief dient deze analyse opnieuw plaats te vinden als er therapeutische consequenties aan de uitslag te verbinden zouden kunnen zijn.

Figuur 2. Diagnostisch algoritme ter onderscheid de novo CML-BC versus BCRABL+ AML



Onder welke voorwaarden kan de behandeling met CML gestaakt worden en hoe dient follow-up in die setting te geschieden?

Aanbevelingen

1. De behandeling met TKIs kan op proef gestaakt worden wanneer voldaan wordt aan de volgende voorwaarden: (SORT A)
2. De CML was bij diagnose in chronische fase.
3. Bekend e13-a2 of 14-a2 breekpunt, kwantificeerbaar op de internationale schaal.
4. De behandeling is nooit veranderd vanwege een gebrek aan respons. Verandering wegens intolerantie is wel toegestaan.
5. De ziekte is tenminste 3, maar bij voorkeur 6 jaar behandeld met een TKI.
6. De ziekte is in MR4 (BCR::ABL <0,01%) gedurende tenminste één, maar bij voorkeur 3 jaar.
7. Het BCR::ABL-niveau is in het laatste jaar voor het staken tenminste 4 maal gemeten.
8. Bij selectie van het juiste stopmoment voor patiënt kan gebruik gemaakt worden van digitale druppel PCR bepaling van BCR::ABL1. Bij een waarde <0.0023% (IS) is er een hogere kans op behoud van moleculaire remissie.
9. Bij een stoppoging wordt in één keer stoppen geadviseerd en niet af te bouwen.
10. Elke stoppoging dient besproken te worden in het reguliere overleg met het consultverlenend centrum. (SORT A)
11. Na het staken dient het BCR::ABL het eerste halfjaar elke 4 weken, het tweede halfjaar elke 6 weken en na een jaar elke 3 maanden gecontroleerd te worden. De uitslag van het moleculair laboratorium moet binnen 2 weken beschikbaar te zijn. Hervatting van de behandeling is geïndiceerd bij een verlies van MMR, dat wil zeggen een stijging van het BCR::ABL-signaal tot > 0,1% op de internationale schaal. Hierbij kan voor de oorspronkelijke TKI gekozen worden, ofwel een andere TKI in geval van eerdere toxiciteit. Na hervatting van de TKI dienen BCR::ABL-controles minimaal driemaandelijks uitgevoerd te worden totdat weer een MMR bereikt is, waarna de controle-intervallen verlengd kunnen worden tot 4-6 maanden. (SORT A)
12. Wanneer de therapievrije remissie (TFR) langer dan 3 jaar geduurd heeft kan overwogen worden de frequentie van de BCR::ABL controles naar eens per 4 maanden, na 5 jaar TFR naar eens per 6 maanden en na 10 jaar naar eens per jaar. (SORT C)
13. Buiten studieverband is er voorlopig geen plaats voor een tweede stoppoging. (SORT A)
14. Patiënten moeten voor het staken van de behandeling geïnformeerd worden over het "TKI-onthoudingssyndroom". (SORT C)
15. Behandeling van het "TKI onthoudingssyndroom" is symptomatisch met pijnstilling (paracetamol, NSAIDs) nodig en in ernstige gevallen kan kortdurend prednison gegeven worden met doorgaans snel resultaat. Bij het afbouwen van de prednison wordt echter vaak een recidief van de klachten gezien. Hervatting van de TKI is snel effectief maar slechts zelden nodig als dat vanwege verlies van respons niet noodzakelijk is.

Achtergrond

In de Franse STIM-studie konden patiënten die een langdurig niet-detecteerbaar BCR::ABL-signaal hadden hun behandeling op proef staken. Inmiddels is na een gemiddelde follow-up duur van meer dan 8 jaar nog steeds 39% in een persisterende BCR::ABL negatieve therapievrije remissie (TFR).[101] Recidieven traden vooral in de eerste 7 maanden op. Daarna nog een enkele na 12 en 13 maanden.

De grote pan-Europese EURO-SKI studie had minder stringente stop- en herstartcriteria: de 800 patiënten die meededen moesten tenminste 3 jaar met een TKI zijn behandeld, niet eerder van therapie zijn overgeschakeld wegens resistentie en moesten tenminste een jaar lang een BCR::ABL-niveau hebben van <0,01% (MR4).[102] Bij verlies van major moleculaire respons (BCR::ABL-niveau boven 0,1%) werd de behandeling hervat. Het percentage succesvolle stoppers bedroeg na 6 maanden 62%, na 12 maanden 56% en na 24 maanden 52%. Er lijkt nog niet een volledig vlakke curve te ontstaan bij langduriger follow-up, maar de kans op alsnog verliezen van de MMR na meer dan 24 maanden succesvolle TFR wordt wel heel klein.[103] In andere landen zijn inmiddels soortgelijke, minder grote stoponderzoeken verricht. Allen tonen globaal hetzelfde beeld. Zie hiervoor Tabel 17A. Stopstudies die gedaan zijn met gebruik van 2G-TKIs tonen ongeveer dezelfde succespercentages als na imatinib, maar deze worden bereikt na een gemiddelde behandelduur die duidelijk korter is dan die na imatinib (zie Tabel 17B). Aangezien er geen prospectieve vergelijkende studies verricht zijn, is niet zeker of dit betekent dat met 2G-TKIs patiënten gemiddeld eerder kunnen stoppen met de behandeling dan met imatinib.

In de STIM-studie waren mannelijk geslacht, Sokalscore en de duur van de behandeling met imatinib voor het staken gecorreleerd met succesvolle TFR. [101] In de EUROSKI-studie was alleen de behandelduur en de daarmee samenhangende duur van de MR4 voorspellend voor succes. Minder dan 70 maanden (5,8 jaar) TKI-behandeling gaf een kans van 43% om na 6 maanden nog in remissie te zijn, tegenover 66% voor meer dan 70 maanden. Gemiddeld was er met elk jaar dat de behandeling langer had geduurd een toename van 16% in de kans op succesvolle TFR. Bij het vaststellen van het optimale moment van staken dient dit, naast de ernst van bijwerkingen en eventuele zwangerschapswens in de overwegingen meegenomen te worden meegewogen. De diepte van de respons vóór het staken en de Sokalscore bij diagnose waren niet predictief.[102]

Stoppen van de behandeling blijkt in het algemeen veilig, hoewel enkele casussen van blastencrisis beschreven zijn, op een totaal aantal gepubliceerde stoppers van > 2000. [104,105] Patiënten die toch hun respons verloren en de behandeling moesten hervatten bereikten vrijwel allen op korte termijn weer een diepe respons en progressies naar latere fasen van de CML traden niet op.[102] Wel ontstaat na het staken bij 25-30% van de patiënten een onbegrepen onthoudingssyndroom met pijnklachten in spieren, gewrichten, vooral in de schouders, bovenarmen en bovenbenen en soms (achilles-)pezen dat bij 5% zelfs ernstig is.[106] Het begint vaak binnen enkele weken na het staken en kan wel meer dan een jaar aanhouden. Hervatting van de TKI leidt tot snel verdwijnen van de klachten. Laboratoriumafwijkingen van CK, aldolase en auto-immuunserologie werden niet gezien bij de patiënten waarbij hiernaar gekeken is. Soms is pijnstilling (paracetamol, NSAIDs) nodig en in ernstige gevallen kan kortdurend prednison gegeven worden met doorgaans snel resultaat. Helaas recidiveren de klachten vaak bij het afbouwen ervan.

Ondanks de soms ernstige klachten zijn er slechts zelden patiënten die hervatting van hun TKI prefereren als dat vanwege verlies van respons niet noodzakelijk is.

Het onthoudingssyndroom kan ook optreden bij geleidelijk afbouwen van de TKI dosis, zoals blijkt uit de resultaten van de Britse Destiny studie waarin patiënten voordat zij de behandeling staken de dosis

halveren gedurende een jaar. Na het vervolgens staken van de behandeling meldde 40% van de patienten ook musculoskeletale klachten. [107]

Voor een bespreking van de digitale PCR wordt verwezen naar een review door Kockerols et al. in Hemasphere. [108]

Twee grote "2e stop" onderzoeken, met belangrijke Nederlandse bijdragen, zijn inmiddels gesloten en gewacht wordt op de resultaten. Tot die tijd wordt door de commissie een 2 e stoppoging buiten studieverband afgeraden.

Hoe moet omgegaan worden met zwangerschap(swens) tijdens de behandeling van CML?

Aanbevelingen

1. Vrouwelijke CML-patiënten dienen adequaat geadviseerd te worden omtrent het vermijden van zwangerschap tijdens gebruik van TKIs, met name in de eerste 12 weken van de zwangerschap vanwege de teratogeniciteit van alle TKIs. (SORT A)
2. Mannelijke CML-patiënten behoeven hun TKI-behandeling niet te onderbreken indien de vrouw zwanger wenst te raken. (SORT B)
3. Er zijn meerdere opties voor CML-patiëntes die zwanger willen worden.
    a. Bij patiëntes die een zeer goede respons hebben wordt gewacht tot het moment dat de behandeling volgens de standaard stopcriteria gestaakt kan worden.
    b. Vervolgens probeert de patiënte zo snel mogelijk zwanger te worden, in de hoop dat, wanneer een relapse optreedt, dit pas na het eerste trimester geschiedt, zodat TKI-behandeling eventueel mogelijk zou zijn. (SORT B)
    c. Alternatief: Na de stop wordt het BCR::ABL-niveau gedurende 6-7 maanden vervolgd. Als er dan nog steeds een aanhoudende MMR is, kan geprobeerd worden een zwangerschap te laten ontstaan. (SORT B)
    d. Bij patiëntes die niet aan de criteria voor het staken van de behandeling voldoen heeft de volgende strategie de voorkeur: de behandeling wordt overgezet naar gepegyleerd interferon-alfa en geprobeerd wordt een zwangerschap te laten ontstaan. Bij stijging van het BCR::ABL gehalte boven 1% ondanks gebruik van interferon moet in het tweede en derde trimester overwogen worden om de TKI te hervatten. Eventueel kan de start van de TKI uitgesteld worden tot verlies van een hematologische respons. (SORT C)
4. De dosis gepegyleerd interferon-alfa bedraagt 90 ug per week, te verhogen op geleide van het BCR::ABL niveau naar eerst 180 ug per week en vervolgens naar 270 ug per week. Gestreefd dient te worden naar een BCR::ABL niveau van <1%. (SORT C)
5. Als ondanks gebruik van gepegyleerd interferon-alfa het BCR::ABL niveau stijgt tot boven 1% en de zwangerschap is in tenminste het tweede trimester kan nilotinib als TKI worden overwogen gezien de geringe placentapassage. Als alternatief kan de trigger voor de start van nilotinib bij het verlies van een complete hematologische respons worden gesteld. (SORT B)
6. Bij een zwangere met een de-novo CML in CP in de eerste 12 weken kan met leukaferese een bedreigende leukocytose symptomatisch behandeld worden. Hierbij kan gestreefd worden naar een leukocytenaantal < 100 x 10^9/l. (SORT C) Als leukaferese onvoldoende werkzaam is, of bij lagere leukocytengetallen kan interferon gegeven worden. Indien dat niet werkt is hydroxycarbamide een alternatief of een TKI, beide bij voorkeur pas na de eerste 12 weken. Als TKI is er een voorkeur voor nilotinib gezien de geringe placentapassage. (SORT C)
7. Bij een zwangere met een CML in blastencrisis dient TKI-behandeling gestart te worden. Bij een respons op de TKI kan gepoogd worden de zwangerschap uit te dragen alvorens een allogene stamceltransplantatie verricht wordt. (SORT C)
8. Bij onvoldoende of te trage respons op TKI-behandeling bij aanwezigheid van een CML-blastencrisis dient intensieve chemotherapie (bijgegeven) te worden, zelfs tijdens de zwangerschap. (SORT C)

Achtergrond

Ongeveer 14% van de patiënten is bij diagnose in de fertiele levensfase tussen 20 en 40 jaar. [109] De fertiliteit van mannen onder imatinib lijkt niet verminderd te zijn. Ook wordt geen verhoogde incidentie gezien van aangeboren afwijkingen, hoewel het totaal aantal gerapporteerde zwangerschappen waarbij de man een TKI gebruikt beperkt is en de data daarom niet heel hard zijn. Het lijkt echter vooralsnog onnodig voor de conceptie TKI-behandeling bij de man te onderbreken.[110]

TKI-gebruik door de vrouw moet sterk ontraden worden, met name in de eerste 12 weken van de zwangerschap in verband met een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen van ongeveer 10% bij een normale achtergrondincidentie van 3-4%. Het betreft onder andere schedel- en wervelanomalieën, hypospadie en buikwanddefecten.[111]

Om TKI-expositie van de foetus te vermijden kunnen verschillende strategieën gevolgd worden. Als eerste kan bij patiënten die een zeer goede respons hebben, gewacht worden tot het moment dat de behandeling volgens de eerder genoemde criteria gestaakt kan worden. Vervolgens kan weer een keuze gemaakt worden uit twee opties. De eerste is dat de patiënte zo snel mogelijk zwanger probeert te worden, in de hoop dat, wanneer een relapse optreedt, dit pas na het eerste trimester geschiedt, zodat TKI-behandeling eventueel mogelijk zou zijn. De andere optie is dat eerst gewacht wordt gedurende 6-7 maanden. Mocht er dan nog steeds sprake zijn van een aanhoudende MMR, dan is de kans op een later verlies daarvan klein geworden en de kans op een therapievrije zwangerschap groot.

Wanneer er echter geen sprake is van een voldoende diepe respons om staken van de behandeling mogelijk te maken, of patiënt niet aan de criteria daarvoor voldoet, dan is de veiligste benadering het overzetten van de behandeling op interferon-alfa in de hoop dat daarmee de respons op peil blijft. Interferon passeert de placenta niet en is daarom veilig voor de zwangerschap.[112] Een alternatieve benadering zou kunnen zijn het staken van de behandeling en het beloop van het BCR::ABL af te wachten. Bij een stijging boven het MMR-niveau, eventueel boven 1% kan dan voor interferon gekozen worden, dan wel voor hervatting van de TKI in het tweede en derde trimester. Eventueel kan de start van de TKI uitgesteld worden tot verlies van een hematologische respons. Wie optimale veiligheid voor de foetus nastreeft zal ook in latere trimesters een voorkeur hebben voor interferon behandeling. Gezien de onzekerheid van de respons op interferon is dit echter niet de meest veilige benadering voor de patiënt zelf.

Wanneer een patiënte met een nieuw gediagnosticeerde CML zwanger blijkt te zijn, is het geadviseerde beleid afhankelijk van het trimester waarin de zwangerschap zich bevindt. In de eerste 12 weken kan gekozen worden voor behandeling met leukaferese bij een bedreigende leukocytose van >100 x 10^9/l.[113,114] Een waarde daaronder lijkt veilig voor de placentadoorbloeding. Bij lagere leukocytengetallen of als leukaferese onvoldoende effectief is kan interferon werkzaam zijn. Een andere optie is het gebruik van hydroxycarbamide, hoewel dat in de vroege zwangerschapsfase niet met zekerheid veilig is, of toch gebruik van een TKI. Nilotinib passeert de placenta het minst en heeft daarom de voorkeur als niet zonder TKI uitgekomen kan worden.[115]

Ook in het tweede en derde trimester heeft qua medicamenteuze behandeling interferon ook de voorkeur, maar is er minder bezwaar tegen hydroxycarbamide of een TKI, hoewel ook dan beiden niet aangetoond veilig zijn.

Bij zwangere patiënten in blastencrisis moet het belang van de moeder voorop staan en is TKI-behandeling onafhankelijk van het stadium van de zwangerschap geïndiceerd. Bij een respons op de TKI kan gepoogd worden de zwangerschap uit te dragen alvorens een allogene stamceltransplantatie verricht wordt. Intensieve chemotherapie tijdens de zwangerschap geeft weliswaar een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, maar wordt meestal goed verdragen door de foetus.[116] Vanzelfsprekend dient ook een abortus provocatus in deze situatie besproken te worden.

Tabel 17A. Stopstudies met imatinib-behandelde patiënten

Naam studie	Aantal geïncludeerde patienten	Behandeling voor stop	vereist responsn
STIM1[100]	100	IFN daarna imatinib gedurende ≥3 jr	CMR
STIM2[116]	200	Imatinib gedurende ≥3 jr	als STIM
ALLG CML[117]	40	Imatinib gedurende ≥3 jr	ondetecteerbaa
According to STIM[118]	80	Imatinib gedurende ≥3 jr	zoals STIM; af en
EUROSKI[101]	868	Imatinib, nilotinib, dasatinib	MR^4 gedurende

ISTAV[119]	112	Imatinib	ondetecteerbare (3 maal)
DESTINY[106]	168	Imatinib, nilotinib, of dasatinib	MR^4 en stabiele

Tabel 17B. Studies met 2G-TKIs vóór stop.

Naam studie	Aantal geïncludeerde patienten	Behandeling voor stop	vereist responsniveau vóór stop	herstart bij	succespercentage (bij verschillende duur van follow-up)
STOP 2G TKI pilot[120]	60	Nilotinib of dasatinib	CMR voor mediaan 29 maanden*	verlies van MMR	56,7%
ENEST freedom[121]	215	Nilotinib	$MR^{4.5}$ gedurende ≥1jaar	verlies van MMR	52%
ENESTop[122]	117	Nilotinib	$MR^{4.5}$ gedurende ≥1jaar	Bevestigd verlies van MR^4 of elk verlies van MMR	59%
ENESTpath[123]	650	Nilotinib	gerandomiseerd $MR^{4.5}$ gedurende ≥1 jr vs ≥2 jr	Bevestigd verlies van MR^4 of elk verlies van MMR	studie is bezig
ENESTGoal[124]	300	Nilotinib	$MR^{4.5}$ gedurende ≥1jaar	Bevestigd verlies van MR^4 of elk verlies van MMR	studie is bezig
DASFREE[125]	~74	Dasatinib	$MR^{4.5}$ gedurende ≥1jaar	verlies van MMR	studie is bezig
DADI[126]	63	Dasatinib	diepe moleculaire respons gedurende ≥1jaar	verlies van MMR	48%
CML V (TIGER) nilotinib +/ − PEG-IFN[127]	650	Nilotinib (3 jr) vs Nilotinib+PEG-IFN (2 jr)	MR4 gedurende >1 jr + PEG-IFN onderhoud	verlies van MMR	studie is bezig

*CMR: complete moleculaire respons, hier overeenkomend met MR4,5

Referenties

1. Thielen N, Visser O, Ossenkoppele G, Janssen J. Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population-based study on incidence, treatment, and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. Eur. J. Haematol. 2016;97(2):145–154.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am. J. Hematol. 2018;93(3):442–459.
3. 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(12):3123–3127.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–1719.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200–1228.

6. Richebourg S, Eclache V, Perot C, et al. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. Cancer Genet. Cytogenet. 2008;182(2):95–102.
7. Huret JL. Complex translocations, simple variant translocations and Ph-negative cases in chronic myelogenous leukaemia. Hum. Genet. 1990;85(6):565–568.
8. Trivedi P, Varma P, Patel D, et al. Clinical Implications of Simultaneous Occurrence of Variant Philadelphia Translocations in Chronic Myeloid Leukemia. J. Assoc. Genet. Technol. 2019;45(2):61–65.
9. Luatti S, Baldazzi C, Marzocchi G, et al. Cryptic BCR-ABL fusion gene as variant rearrangement in chronic myeloid leukemia: molecular cytogenetic characterization and influence on TKIs therapy. Oncotarget. 2017;8(18):29906–29913.
10. Kanakasetty GB, Kuntejowdahalli L, Thanky AH, et al. Predictive and Prognostic Implications of Variant Philadelphia Translocations in CML: Experience From a Tertiary Oncology Center in Southern India. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(1):52–59.
11. Eyüpoğlu D, Bozkurt S, Haznedaroğlu İ, Büyükaşık Y, Güven D. The Impact of Variant Philadelphia Chromosome Translocations on the Clinical Course of Chronic Myeloid Leukemia. Turk J Haematol. 2016;33(1):60–65.
12. Lee S-E, Choi SY, Bang J-H, et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. Cancer Genet. 2012;205(11):563–571.
13. Gorusu M, Benn P, Li Z, Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 2007;173(2):97–106.
14. El-Zimaity MMT, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome. Br. J. Haematol. 2004;125(2):187–195.
15. Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. Leukemia. 2020;34(8):2074–2086.
16. Kockerols CCB, Geelen IGP, Levin M-D, et al. High-risk additional cytogenetic aberrations in a Dutch chronic phase chronic myeloid leukemia patient population. Haematologica. 2023;
17. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. Blood Adv. 2021;5(4):1102–1109.
18. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome–negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic …. Blood, The Journal. 2007;
19. Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome–negative metaphases during CML treatment. Blood. 2017;130(19):2084–2091.
20. Marum JE, Yeung DT, Purins L, et al. ASXL1 and BIM germ line variants predict response and identify CML patients with the greatest risk of imatinib failure. Blood Adv. 2017;1(18):1369–1381.
21. Kim T, Tyndel MS, Zhang Z, et al. Exome sequencing reveals DNMT3A and ASXL1 variants associate with progression of chronic myeloid leukemia after tyrosine kinase inhibitor therapy. Leuk. Res. 2017;59:142–148.
22. Schönfeld L, Rinke J, Hinze A, et al. ASXL1 mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2022;36(9):2242–2249.
23. Bidikian A, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Prognostic impact of ASXL1 mutations in chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2022;12(10):144.
24. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966–984.
25. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–884.
26. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM, et al. Influence of WHO versus ELN advanced phase chronic myeloid leukemia definitions on overall survival. Eur. J. Haematol. 2017;99(4):381–382.
27. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(1):48–56.
28. Bruford EA, Antonescu CR, Carroll AJ, et al. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) recommendations for the designation of gene fusions. Leukemia. 2021;35(11):3040–3043.
29. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5):1044–1054.
30. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J. Clin. Oncol. 2016;34(20):2333–2340.
31. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib (BOS) Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Final 5-Year Results from the Bfore Trial. Blood. 2020;136:41–42.
32. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021;35(2):440–453.
33. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. Ann. Intern. Med. 2016;165(3):161–166.
34. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, et al. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016;2(5):625–632.
35. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. Leuk. Lymphoma. 2016;57(6):1300–1310.
36. Zelmat Y, Conte C, Noize P, et al. Incidence of heart failure following exposure to a protein kinase inhibitor, a French population-based study. Br. J. Clin. Pharmacol. 2023;89(4):1338–1348.
37. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. Haematologica. 2019;104(1):93–101.
38. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. Am. J. Hematol. 2014;89(10):947–953.
39. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia. 2022;36(7):1825–1833.
40. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia. 2012;26(10):2197–2203.
41. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. Cancer. 2017;123(22):4391–4402.
42. Radich JP, Kopecky KJ, Kamel-Reid S, 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. Blood. 2010;116(21):LBA–6.
43. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J. Clin. Oncol. 2018;36(3):231–237.
44. Lauseker M, Hasford J, Saussele S, et al. Smokers with chronic myeloid leukemia are at a higher risk of disease progression and premature death. Cancer. 2017;123(13):2467–2471.
45. Archimbaud E, Maupas J, Lecluze-Palazzolo C, Fiere D, Viala JJ. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of chronic myelogenous leukemia. Cancer. 1989;63(10):2060–2065.
46. Lübking A, Dreimane A, Sandin F, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. Bone Marrow Transplant. 2019;54(11):1764–1774.
47. Cross NCP, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2015;29(5):999–1003.
48. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A, et al. Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. Leukemia. 2018;32(5):1222–1228.
49. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? Cancer. 2008;112(4):837–845.
50. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood. 2009;113(22):5401–5411.
51. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood. 2011;117(14):3733–3736.
52. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. Cancer. 2011;117(4):688–697.
53. Niederwieser C, Morozova E, Zubarovskaya L, et al. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. Bone Marrow Transplant. 2021;56(11):2834–2841.
54. Bidikian A, Jabbour E, Issa GC, et al. Chronic myeloid leukemia without major molecular response after 2 years of treatment with tyrosine kinase inhibitor. Am. J. Hematol. 2023;98(4):639–644.
55. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021;138(21):2031–2041.
56. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. Blood Adv. 2020;4(3):530–538.
57. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016;30(8):1648–1671.
58. Shoukier M, Borthakur G, Jabbour E, et al. The effect of eltrombopag in managing thrombocytopenia associated with tyrosine kinase therapy in patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. Haematologica. 2021;106(11):2853–2858.
59. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. Blood. 2011;118(17):4554–4560.
60. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2003;348(11):994–1004.
61. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nat. Med. 2006;12(8):908–916.
62. Jönsson S, Standal T, Olsson B, Mellström D, Wadenvik H. Secondary hyperparathyroidism but stable bone-mineral density in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. Am. J. Hematol. 2012;87(5):550–552.
63. Hagihara M, Iriyama N, Yoshida C, et al. Association of pleural effusion with an early molecular response in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: Results of a D-First study. Oncol. Rep. 2016;36(5):2976–2982.
64. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients

with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. Haematologica. 2011;96(10):1457–1461.
65. 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(2):103–109.
66. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. J. Clin. Oncol. 2007;25(25):3908–3914.
67. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012;125(17):2128–2137.
68. Weatherald J, Chaumais M-C, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. Eur. Respir. J. 2017;50(1.):
69. Delphine R, Gautier J-F, Breccia M, et al. Incidence of Hyperglycemia by 3 Years in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Nilotinib (NIL) or Imatinib (IM) in ENESTnd. Blood. 2012;120(21):1686.
70. Müller MC, Cervantes F, Hjorth-Hansen H, et al. Ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML): Consensus on patient treatment and management from a European expert panel. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017;120:52–59.
71. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):612–621.
72. Mauro MJ, Minami Y, Rea D, et al. Efficacy and safety results from ascembl, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥2 prior tyrosine kinase inhibitors: Update after 48 weeks. Blood. 2021;138(Supplement 1):310–310.
73. Nakamae M, Nakamae H, Hashimoto M, et al. Predictive value of clinical examination parameters for cardiovascular adverse events during treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors. Int. J. Hematol. 2022;115(3):329–335.
74. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. Leukemia. 2013;27(6):1316–1321.
75. Startpagina – Perifeer Arterieel Vaatlijden (PAV) – Richtlijn – Richtlijnendatabase.
76. Ochi Y, Yoshida K, Huang Y-J, et al. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. Nat. Commun. 2021;12(1):2833.
77. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336–1343.
78. Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. Ann. Hematol. 2016;95(8):1211–1221.
79. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood. 2002;99(10):3530–3539.
80. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. Blood. 2002;99(10):3547–3553.
81. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N. Engl. J. Med. 2001;344(14):1038–1042.
82. Saxena K, Jabbour E, Issa G, et al. Impact of frontline treatment approach on outcomes of myeloid blast phase CML. J. Hematol. Oncol. 2021;14(1):94.
83. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. N. Engl. J. Med. 2006;354(24):2531–2541.
84. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. Leukemia. 2012;26(5):959–962.
85. Cortes J, Kim D-W, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia. 2008;22(12):2176–2183.
86. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome–positive leukemia. Blood. 2008;112(4):1005–1012.
87. Bornhauser M, Jenke A, Freiberg-Richter J, et al. CNS blast crisis of chronic myelogenous leukemia in a patient with a major cytogenetic response in bone marrow associated with low levels of imatinib mesylate and its N-desmethylated metabolite in cerebral spinal fluid. Ann. Hematol. 2004;83(6):401–402.
88. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim D-W, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Am. J. Hematol. 2015;90(9):755–768.
89. Cortes J, Rousselot P, Kim D-W, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. Blood. 2007;109(8):3207–3213.
90. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. Cancer. 2010;116(16):3852–3861.
91. Copland M, Slade D, Byrne J, et al. FLAG-IDA and Ponatinib in Patients with Blast Phase Chronic Myeloid Leukaemia: Results from the Phase I/II UK Trials Acceleration Programme Matchpoint Trial. Blood. 2019;134:497.
92. Senapati J, Jabbour E, Kantarjian H, Short NJ. Pathogenesis and management of accelerated and blast phases of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37(1):5–17.
93. Morita K, Kantarjian HM, Sasaki K, et al. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in lymphoid blastic phase and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with hyper-CVAD and dasatinib. Cancer. 2021;127(15):2641–2647.
94. Chen Z, Medeiros LJ, Kantajian HM, et al. Differential depth of treatment response required for optimal outcome in patients with blast phase versus chronic phase of chronic myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2017;7(2):e521.
95. Niederwieser C, Kröger N. Transplantation in CML in the TKI era: who, when, and how? Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2022;2022(1):114–122.
96. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N. Engl. J. Med. 2020;383(17):1613–1623.
97. Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(1):e24–e34.
98. Wright MP, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. Response to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myelogenous leukemia relapsing in chronic and advanced phase following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010;16(5):639–646.
99. 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(10):1477–1486.
100. 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, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;118(5):1208–1215.
101. Mahon F-X, Réa 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(11):1029–1035.
102. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018;19(6):747–757.
103. Richter J, Lübking A, Söderlund S, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR—final report from AFTER-SKI. Leukemia. 2021;35(8):2416–2418.
104. Papalexandri A, Saloum R, Touloumenidou T, et al. Blast Crisis of CML After TKI Discontinuation in a Patient With Previous Stable Deep Molecular Response: Is It Safe to Stop? Hemasphere. 2018;2(6):e157.
105. Dulucq S, Bauduer F, Cayuela J-M, et al. Onset of Blast Crises in CML Patients in Treatment-Free Remission: Descriptive Analysis of 4 Cases. Blood. 2021;138(Supplement 1):2556–2556.
106. Richter J, Söderlund S, Lübking A, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? J. Clin. Oncol. 2014;32(25):2821–2823.
107. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2019;6(7):e375–e383.
108. Kockerols CCB, Valk PJM, Levin M-D, et al. Digital PCR for BCR-ABL1 Quantification in CML: Current Applications in Clinical Practice. Hemasphere. 2020;4(6):e496.
109. Thielen N, Visser O, Ossenkoppele G. Chronic myeloid leukemia in the Netherlands: a population-based study on incidence, treatment, and survival in 3585 patients from 1989 to 2012. European Journal of. 2016;
110. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. Ann Hematol. 2015 Apr;94 Suppl 2:S167-76.
111. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. J. Clin. Oncol. 2006;24(7):1204–1208.
112. Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, et al. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(3):100159.
113. Lund KP, Larsen MT, Haastrup EK, et al. Apheresis principles in a patient with chronic myeloid leukemia during pregnancy: challenges in cell separation and assessing transcript levels. Transfusion . 2019;59(1):39–45.
114. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood. 2014;123(7):974–984.
115. Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. Leuk. Lymphoma. 2018;59(3):733–738.
116. Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(4):302–310.
117. Dulucq S, Nicolini FE, Rea D, et al. Kinetics of early and late molecular recurrences after first-line imatinib cessation in chronic myeloid leukemia: updated results from the STIM2 trial. Haematologica. 2022;107(12):2859–2869.
118. Ross DM, Pagani IS, Shanmuganathan N, et al. Long-term treatment-free remission of chronic myeloid leukemia with falling levels of residual leukemic cells. Leukemia. 2018;32(12):2572–2579.
119. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J. Clin. Oncol. 2014;32(5):424–430.
120. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. Am. J. Hematol. 2015;90(10):910–914.
121. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. Blood. 2017;129(7):846–854.

122. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. Leukemia. 2021;35(5):1344–1355.
123. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. Leukemia. 2021;35(6):1631–1642.
124. Rea D, Rosti G, Cross NCP, et al. Enestpath: A phase III study to assess the effect of nilotinib treatment duration on treatment-free remission (TFR) in chronic phase-chronic myeloid leukemia (CP-CML) patients (pts) previously treated with imatinib: Interim analysis from the first year of induction phase. Blood. 2015;126(23):4040–4040.
125. Mahon F-X, Baccarani M, Mauro MJ, et al. Treatment-free remission (TFR) following nilotinib (NIL) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTfreedom, ENESTop, ENESTgoal, and ENESTpath. J. Clin. Orthod. 2014;32(15_suppl):TPS7124–TPS7124.
126. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. Leuk. Lymphoma. 2020;61(3):650–659.
127. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2015;2(12):e528–e535.
128. Hochhaus A, Saussele S, Baerlocher GM, et al. Nilotinib Vs Nilotinib Plus Pegylated Interferon-alpha2b Induction and Nilotinib or Pegylated Interferon-alpha2b Maintenance Therapy for Newly Diagnosed BCR-ABL+ Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase: Interim Analysis of the Tiger (CML V)-Study. Blood. 2018;132(Supplement 1):460–460.

Bijlagen

diagnCML (206 KB) 0

ELTS (203 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-15.21.55 (160 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-15.23.58 (157 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-15.25.52 (53 KB) 0

ELTS-1 (322 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-15.55.05 (138 KB) 0

Meerdere (70 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-16.24.07 (288 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-16.26.07 (487 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-16.31.07 (102 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-16.39.28 (282 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-04-om-16.41.52 (175 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-05-om-19.52.28 (94 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-05-om-19.52.58 (95 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-05-om-19.54.01 (78 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-05-om-20.03.51 (604 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-05-om-20.03.51-1 (604 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-05-om-20.03.51-2 (604 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-06-om-17.44.01 (186 KB) 0

Schermafbeelding-2023-12-13-om-17.28.51 (485 KB) 0

Schermafbeelding-2024-05-16-om-11.56.01 (146 KB) 0