

Aanbevelingen voor de behandeling van mensen met CML

Een patiëntvriendelijke samenvatting van de aanbevelingen van het European LeukemiaNet (2013) voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie

Uitgegeven door



Inhoud

Voorwoord van de werkgroep	2
Huidige behandelingen van CML	3
Doelen van de behandeling van CML	5
Risicoscores na het stellen van de diagnose	5
Belangrijke mijlpalen in de behandeling van CML	6
Definities van het begrip "respons"	6
Reacties en waarschuwingen tijdens een eerstelijnsbehandeling	8
Reacties en waarschuwingen tijdens een tweedelijnsbehandeling	9
Keuze van de behandeling in de chronische fase	10
Keuze van de behandeling in de geaccelereerde fase	11
Staken van de behandeling	11
Bijwerkingen	11
Blijf actief	12
Een aantal tips	12
Hoe vind ik een CML-steungroep?	13
Dankbetuigingen	13

Voorwoord van de werkgroep

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een chronische ziekte van het bloed en het beenmerg die het gevolg is van de verandering van een stamcel. Stamcellen kunnen worden beschouwd als zaadjes in het beenmerg, die uitgroeien tot een van de drie belangrijke soorten bloedcellen: witte bloedcellen, rode bloedcellen of bloedplaatjes. CML-stamcellen zijn abnormaal en zorgen ervoor dat een overmatige hoeveelheid witte bloedcellen wordt geproduceerd, die in de bloedstroom terechtkomen en door het lichaam circuleren. Meestal, maar niet altijd, wordt de milt groter. Uiteindelijk nemen de CML-cellen de plaats in van alle normale cellen in het beenmerg, en blokkeren ze op deze manier de aanmaak van normale bloedcellen. Naarmate het ziekteproces zich uitbreidt neemt het aantal gezonde witte bloedcellen af. Bovendien kan een overmatige productie bestaan van onrijpe leukemiecellen, de zogenaamde blasten.

In CML-cellen is een gedeelte van een chromosoom (nummer 9) van plaats verwisseld met een gedeelte van een ander chromosoom (nummer 22), wat leidt tot de vorming van het zogenaamde Philadelphia-chromosoom. Het gevolg hiervan is dat het gen dat ABL heet en gewoonlijk op chromosoom 9 wordt aangetroffen zich verplaatst naar het gen dat BCR heet en dat onder normale omstandigheden op chromosoom 22 wordt gevonden. De fusie van het BCR- en het ABL-gen leidt tot het ontstaan van een abnormaal gen met een toegenomen activiteit van tyrosinekinase, die niet goed gereguleerd kan worden. Dit leidt tot een toename van het aantal witte bloedcellen, en aangenomen wordt dat dit de oorzaak van CML is. De behandeling die erop is gericht de tyrosinekinase-activiteit van BCR-ABL te blokkeren heeft de afgelopen 15 jaar een revolutie veroorzaakt in de behandeling van CML.

Het European LeukemiaNet (ELN), een onderzoeksorganisatie op topniveau, die financieel wordt gesteund door de Europese Unie, heeft in 2006, 2009 en 2013 aanbevelingen voor de behandeling van deze ziekte gedaan. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op een consensus van 32 experts op het gebied van CML uit Europa, Amerika en Azië, en gaan uit van de beste wetenschappelijke gegevens die op het moment van publicatie beschikbaar waren. Ze zijn ontwikkeld om artsen te helpen CML-patiënten zoals u de beste behandeling te bieden en dienen door artsen die zich met CML bezighouden te worden beschouwd als dé richtlijnen van dit moment.

De adviezen voor de behandeling van CML zijn waarschijnlijk moeilijk te begrijpen voor patiënten. Wij hebben dit document ten behoeve van CML-patiënten opgesteld in lektaal als vereenvoudigde samenvatting van de aanbevelingen van de ELN.

De herziening van de ELN-aanbevelingen uit 2013 houdt rekening met het feit dat er nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van CML op de markt zijn gekomen. Belangrijke criteria voor het controleren van de effectiviteit van de behandeling en informatie over de rol van diagnostische tests ter verbetering van de controle zijn ook opgenomen. Dit document heeft alleen betrekking op de publicatie uit 2013 en blijft geldig tot de ELN een nieuwe en/of geactualiseerde versie van de Aanbevelingen voor de Behandeling van CML heeft gepubliceerd.

Wij hopen dat deze samenvatting een nuttig hulpmiddel zal zijn wanneer u met uw arts de behandeling van uw CML bespreekt. Het kan zinvol zijn om dit document mee te nemen tijdens het volgende controlebezoek aan uw arts.

Deze samenvatting is opgesteld door onderstaande leden van de werkgroep van patiëntenvertegenwoordigers en experts op het gebied van CML, en is uitgegeven door het CML Advocates Network:

- **Jan Geissler** (voorzitter van de werkgroep), CML Advocates Network/LeukaNET, Duitsland
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italië
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Frankrijk
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polen
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Verenigd Koninkrijk
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Tsjechië
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network/Israeli CML Patient's Organisation, Israël
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Nederland

Deze samenvatting is beoordeeld door de volgende experts:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, St. Orsola Universiteitsziekenhuis, Bologna, Italië
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Universiteit van Bordeaux, Frankrijk
- **Prof. Giuseppe Saglio**, Universiteit van Turijn, Italië
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israël

Dit document is het resultaat van een volledig door patiënten geleid project. Het auteurschap berust volledig bij CML Advocates Network. Dit document is in verschillende talen beschikbaar op <http://www.cmladvocates.net/cmisummary>

Huidige behandelingen van CML

Chronische myeloïde leukemie (CML) is veranderd van een levensbedreigende ziekte in een aandoening die bij de meeste patiënten goed onder controle kan worden gehouden. CML vormt voor patiënten die goed worden behandeld en die goed reageren op de behandeling niet meer de bedreiging die deze ziekte vroeger was. Sinds imatinib in 2001 op de markt is gekomen hebben artsen grote vooruitgang geboekt bij de behandeling van CML. Veel patiënten hebben niet alleen een lange overleving, maar ook een goede kwaliteit van leven.

Het European LeukemiaNet (ELN) heeft in 2006, 2009 en 2013 aanbevelingen voor de behandeling van deze ziekte gedaan. Het is mogelijk dat er patiënten zijn die op een andere manier worden behandeld dan wordt beschreven in de aanbevelingen in dit document. Deze verschillen kunnen het gevolg zijn van de gezondheidstoestand van de patiënt. U kunt naar aanleiding van deze samenvatting met uw arts uw behandeling bespreken. Als uw arts de aanbevelingen van de ELN niet opvolgt kunt u om een verklaring voor deze handelwijze vragen.

Behandelingen worden in een bepaalde volgorde voorgeschreven en worden eerstelijns-, tweedelijns- en derdelijns therapieën genoemd. De behandeling van een patiënt zal waarschijnlijk bestaan uit toediening van een BCR-ABL-remmer. BCR-ABL-remmers worden ook tyrosinekinaseremmers of TKI's genoemd. Deze middelen werken doordat ze de activiteit van BCR-ABL, het gen dat CML veroorzaakt, remmen. Ze verminderen de ernst van de ziekte tot het minimum en zorgen voor een verbetering van de gezondheid, maar we weten niet zeker of ze CML ook volledig kunnen genezen.

Gedurende de afgelopen jaren hebben CML-patiënten baat gehad bij betere behandelingen met geneesmiddelen als:

1. **Imatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

De geneesmiddelen die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van CML worden hieronder beschreven.

1. Imatinib en combinaties met dit middel

Imatinib is de eerste BCR-ABL-tyrosinekinaseremmer die is gebruikt bij de behandeling van CML. De meeste patiënten reageren gunstig op een behandeling met dit middel. Na 5 jaar is volgens de literatuur nog 92 tot 97% van de patiënten in leven. Er zijn echter patiënten die totaal niet of niet voldoende reageren op de behandeling. Dit zijn de zogenaamde resistente patiënten. Andere patiënten verdragen het middel niet. De meeste van deze resistente patiënten en patiënten die het middel niet verdragen worden behandeld met andere tyrosinekinaseremmers. Imatinib is ook gebruikt in combinatie met cytarabine en interferon-alfa maar deze combinaties leidden niet tot een betere overleving dan bij gebruik van imatinib als enige middel. Imatinib wordt in de regel gebruikt als eerstelijnsbehandeling maar kan in speciale gevallen ook als tweedelijns- en zelfs als derdelijnsbehandeling worden toegepast. De gebruikelijke dosering is 400 mg per dag, maar ook andere doseringen zijn met succes gebruikt.

2. Dasatinib of nilotinib

Uw arts kan u ook een andere BCR-ABL-tyrosinekinaseremmer voorschrijven, zoals dasatinib of nilotinib, middelen die vaak worden aangeduid als tyrosinekinaseremmers van de tweede generatie. Redenen om u dergelijke middelen voor te schrijven kunnen zijn uw huidige medische toestand of het feit dat er veranderingen in uw leukemiecellen zijn ontstaan. Leukemiecellen kunnen in biologisch opzicht veranderen door mutaties, die ze resistent maken tegen de behandeling die nu wordt toegepast. Sommige resistente cellen reageren mogelijk niet

goed op dasatinib of nilotinib, of op beide middelen. Dasatinib en nilotinib kunnen ook in plaats van imatinib worden toegepast als eerstelijnsbehandeling. De eerste resultaten van klinische onderzoeken bij patiënten die deze middelen als eerstelijnsbehandeling kregen geven aan dat ze een sneller en sterker effect hebben dan imatinib. Welk middel in uw geval wordt gekozen is afhankelijk van de bijwerkingen van het middel en van andere middelen die u gelijktijdig gebruikt, van de aanwezigheid van resistentie door specifieke mutaties en van andere medische aandoeningen die u mogelijk heeft. Dasatinib of nilotinib kan worden gebruikt bij de tweedelijnsbehandeling als de patiënt resistent is tegen imatinib of dit middel niet verdraagt, of meteen als eerstelijnsbehandeling. In specifieke gevallen kan het ook als derdelijnsmiddel worden gebruikt.

3. **Bosutinib**

Als u bent behandeld met een van de eerder genoemde BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers zonder dat een gunstig effect optrad, of als u resistent werd tegen de eerdere behandeling of deze niet kon verdragen kunt u mogelijk behandeld worden met bosutinib (een tyrosinekinaseremmer van de tweede generatie). De BCR-ABL-tyrosinekinaseremmer bosutinib kan als tweedelijnsbehandeling worden voorgeschreven aan patiënten die niet in aanmerking komen voor een behandeling met imatinib, nilotinib en dasatinib.

4. **Ponatinib**

Sommige patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met de BCR-ABL-tyrosinekinaseremmer ponatinib (een tyrosinekinaseremmer van de tweede generatie). U kunt worden behandeld met ponatinib als tweedelijnsbehandeling als u niet reageert op een eerstelijnsbehandeling met imatinib, dasatinib of nilotinib. U kunt ook worden behandeld met ponatinib als derdelijnsmiddel als u niet reageert op twee andere tyrosinekinaseremmers of deze middelen niet verdraagt. De aanwezigheid van een specifieke genetische mutatie, die bekend staat als T315I, kan de oorzaak zijn van resistentie tegen alle middelen behalve ponatinib. Wanneer u hart- of vaatziekten heeft of ooit heeft gehad moet uw arts nagaan of u wel in aanmerking komt voor een behandeling met ponatinib.

5. **Stamceltransplantatie**

Een stamceltransplantatie is een mogelijke behandeling voor patiënten met CML in de chronische fase, die resistent zijn tegen minimaal één tyrosinekinaseremmer van de tweede generatie of dergelijke middelen niet kunnen verdragen. Voor patiënten met CML in de geacceleerde fase is stamceltransplantatie een mogelijkheid wanneer een behandeling met medicijnen geen optimaal effect heeft. Patiënten met CML in de blastische fase komen alleen in aanmerking voor een stamceltransplantatie als ze in een tweede chronische fase kunnen worden gebracht met behulp van intensieve chemotherapie, al of niet in combinatie met een tyrosinekinaseremmer.

Stamceltransplantatie houdt in dat de patiënt gezonde stamcellen krijgt van een donor. Dit is een zogenaamde allogene stamceltransplantatie. De getransplanteerde stamcellen helpen uw lichaam bij het aanmaken van rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. Als de transplantatie succesvol is kan uw ziekte genezen. Een transplantatie kan echter ook ernstige gevolgen voor de gezondheid hebben, tot overlijden toe. Daarom is transplantatie in de meeste gevallen niet de eerste keuze bij de behandeling.

Er zijn nog niet genoeg gegevens over het gebruik van tyrosinekinaseremmers bij patiënten met CML voorafgaand aan een beenmergtransplantatie en/of erna. Er zijn echter geen meldingen over specifieke veiligheidsproblemen. Patiënten krijgen deze medicijnen voor en/of na een beenmergtransplantatie, wanneer het risico voor het terugkeren van de ziekte als hoog wordt beschouwd.

6. **Interferon-alfa en combinaties**

Vóór de introductie van imatinib kort na het jaar 2000 was toediening van interferon-alfa de voorkeursbehandeling als een stamceltransplantatie niet mogelijk was. Interferon-alfa leidt tot het afsterven van CML-cellen. Wanneer het als enige middel in hoge doseringen wordt toegediend zal slechts bij een gering aantal patiënten een goede reactie op het middel optreden. Bovendien veroorzaken de hoge doseringen bij toediening als enige middel veel bijwerkingen. Op dit moment wordt interferon-alfa in klinische studies onderzocht in combinatie met BCR-ABL-tyrosinekinaseremmers, om op die manier te proberen een extra immuunwerking tegen CML-cellen te veroorzaken. Tyrosinekinaseremmers mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap omdat deze middelen schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind. In plaats daarvan kan interferon-alfa worden gebruikt om de ziekte tot na de bevalling onder controle te houden.

7. Hydroxyureum

Hydroxyureum is een chemotherapiemiddel in tabletvorm dat gedurende korte tijd kan worden gebruikt voorafgaand aan het starten van een behandeling met tyrosinekinaseremmers, dat wil zeggen tot de diagnose CML is bevestigd, of wanneer het aantal witte bloedcellen op het moment dat de diagnose wordt gesteld zeer hoog is. Het middel vermindert het aantal witte bloedcellen.

Doelen van de behandeling van CML

Mensen met CML reageren verschillend op een behandeling, maar er zijn algemene doelen die kunnen worden nagestreefd en signalen waaruit u en uw arts kunnen opmaken dat de behandeling aanslaat. Dit zijn onder andere:

- normalisatie van de bloedwaarden (hematologische respons)
- verdwijnen van de leukemiecellen of vermindering van het aantal, blijkend uit het verdwijnen van het Philadelphia-chromosoom (complete cytogenetische respons) en
- uit het afnemen van de hoeveelheid BCR-ABL (wisselende mate van moleculaire respons)

De volgende paragrafen en tabellen vormen een samenvatting van de meest recente aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie, die zijn opgesteld door 32 experts op het gebied van CML die samenwerken in het European LeukemiaNet (ELN).

Dit zijn algemene aanbevelingen. Het doel van uw behandeling kan in de loop van de tijd veranderen, afhankelijk van de ernst van de CML op het moment dat deze bij u is vastgesteld, uw leeftijd, de bijwerkingen die zich bij u voordoen, uw reactie op de behandeling en uw algemene gezondheidstoestand. Tijdens de behandeling zal uw arts uw CML controleren door middel van bloed- en beenmergonderzoek. Deze onderzoeken helpen uw arts te bepalen of het doel van de behandeling wordt bereikt. Onderstaande tabellen geven u inzicht in de uitkomsten van het onderzoek en in de behandelingsmogelijkheden.

Risicoscores na het stellen van de diagnose

Bepaalde kenmerken, zoals uw leeftijd, de afmetingen van uw milt en de uitkomsten van specifieke bloedonderzoeken, kunnen invloed hebben op de manier waarop u reageert op een behandeling met tyrosinekinaseremmers en op het resultaat van de behandeling. Deze kenmerken moeten worden beoordeeld voordat met een behandeling wordt begonnen en worden voorspellende uitgangsfactoren genoemd. Aan de hand daarvan wordt uw relatieve risicoscore berekend, die aangeeft of uw risico na het stellen van de diagnose CML laag of hoog is. Als bekend is hoe hoog uw risico is kan dat u en uw arts helpen bij het kiezen van de juiste behandeling.

Er bestaan drie voorspellende systemen waarmee u de risicoscore kunt berekenen: Sokal, Hasford en EUTOS. Deze drie systemen worden beschouwd als gelijkwaardig.

Er zijn andere kenmerken die, als ze aanwezig zijn op het moment dat de diagnose wordt gesteld, gepaard gaan met een minder gunstige prognose. Dit zijn aanvullende specifieke chromosomale veranderingen in cellen met het Philadelphia-chromosoom, zoals trisomie 8 en 19, en deze worden beschouwd als belangrijke chromosomale veranderingen.

Belangrijke mijlpalen in de behandeling van CML

Definities van het begrip "respons"

Het woord "respons" omschrijft hoe uw CML reageert op de behandeling.

Optimale respons

wil zeggen dat de reactie op de behandeling zodanig gunstig is dat de overleving waarschijnlijk hetzelfde zal zijn als bij de algemene bevolking. Er zijn geen aanwijzingen dat de behandeling moet worden aangepast.

Falen

wil zeggen dat een bepaalde behandeling op lange termijn waarschijnlijk niet zal werken. De behandeling moet dan ook worden aangepast. U moet met uw arts bespreken welke mogelijkheden bestaan voor het wijzigen van de behandeling.

Waarschuwingen

zijn tekenen dat uw ziekte niet op de gewenste manier reageert op een bepaalde behandeling. Uw arts kan het noodzakelijk achten u vaker te controleren en kan deze waarschuwingen gebruiken om te bepalen of uw behandeling moet worden gewijzigd.

Het doel van de behandeling van CML is het bereiken van een remissie van de ziekte. In het geval van CML wordt een remissie gedefinieerd als:

- **Een complete hematologische respons (CHR)** – Het aantal bloedcellen is genormaliseerd, en bij onderzoek worden geen onrijpe witte bloedcellen gevonden. De milt heeft weer een normaal formaat gekregen, als deze voorheen vergroot was.
- **Complete cytogenetische respons (CCyR)** — In de beenmergcellen kunnen met behulp van cytogenetische analyse geen cellen met het Philadelphia-chromosoom worden gevonden.
- **Sterke moleculaire respons (MMR)** — Met de PCR-test (een bloedtest waarmee zeer kleine hoeveelheden van specifieke delen van een gen kunnen worden aangetoond en gemeten) kan nog steeds BCR-ABL worden aangetoond, maar de concentratie is laag (BCR-ABL-concentratie minder dan 0,1%). Artsen beschouwen dit als een uitstekende reactie op de behandeling.
- **Diepe moleculaire respons (MR4 of MR4.5)** – Met de PCR-test kan nog steeds CML worden aangetoond maar op een zeer laag niveau, dicht bij de grens van de technische detectiemogelijkheid (BCR-ABL-ratio lager dan 0,01% voor MR4 en lager dan 0,0032 voor MR4.5).
- **Ziekte is op moleculair niveau niet aantoonbaar** – Met de PCR-test kan geen BCR-ABL in het bloed of het beenmerg worden aangetoond. De meeste mensen met CML hebben echter nog een minimale hoeveelheid van het BCR-ABL-gen, die technisch niet aantoonbaar is.

Anders dan bij patiënten met andere vormen van kanker zijn patiënten met CML die in remissie zijn niet genezen, en volgens de huidige inzichten kan niet worden aangeraden de behandeling te staken, tenzij dit gebeurt in het kader van een klinische studie bij individuele patiënten die maandelijks zorgvuldig worden gecontroleerd. Zelfs wanneer bij onderzoek geen enkel spoor van CML meer in uw cellen kan worden gevonden kan de ziekte toch nog terugkomen.

Uw arts zal regelmatig onderzoek bij u laten uitvoeren om na te kunnen gaan hoe uw lichaam reageert op de ziekte en op de behandeling. Tabel 1 geeft aan wat de uitkomsten van het laboratoriumonderzoek zijn als u in remissie bent en hoe vaak u zich moet laten onderzoeken. Dit onderzoek kan worden uitgevoerd door middel van een moleculaire test of een cytogenetische test, of allebei.

Tabel 1.

	Remissie	Onderzoek
Hematologisch Compleet (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Bloedplaatjes < 450.000/μL • Witte bloedcellen < 10.000/μL • Geen onrijpe granulocyten en <5% basofielen bij differentiaal bloedonderzoek • Milt niet palpabel 	Bloedonderzoek na het stellen van de diagnose. Vervolgens elke 15 dagen tot een complete hematologische respons is opgetreden en bevestigd. Onderzoek minimaal elke 3 maanden herhalen, indien nodig vaker.
Cytogenetisch Geen	95% van de cellen met Philadelphia-chromosoom	Cytogenetisch onderzoek van het beenmerg na het stellen van de diagnose, en vervolgens na 3, 6 en 12 maanden tot een complete cytotogenetische respons is bereikt en bevestigd. Indien na 12 maanden uit moleculair onderzoek blijkt dat een MMR is bereikt hoeft cytotogenetisch onderzoek op beenmerg alleen plaats te vinden als standaard moleculair onderzoek niet beschikbaar is. Herhaal alle cytotogenetische en moleculaire onderzoeken maandelijks als er waarschuwingssignalen zijn. Als de behandeling faalt of progressie naar de geaccelereerde of de blastische fase plaatsvindt, moet cytotogenetisch onderzoek van de beenmergcellen, moleculair onderzoek (PCR) en mutatieanalyse plaatsvinden.
Minimaal	66-95% van de cellen met Philadelphia-chromosoom	
Beperkt	36-65% van de cellen met Philadelphia-chromosoom	
Gedeeltelijk (PCyR)	1-35% van de cellen met Philadelphia-chromosoom	
Compleet (CCyR)*	Geen cellen met Philadelphia-chromosoom (minimaal 20 cellen onderzocht)	
Moleculair Belangrijk (MMR)	$\leq 0,1\%$ BCR-ABL op de internationale schaal (IS)	Moleculair onderzoek (PCR): Iedere 3 maanden, tot MMR (BCR-ABL $\leq 0,1\%$) is bereikt en bevestigd. Vervolgens minstens eenmaal per 3-6 maanden.
Sterke moleculaire remissie MR ^{4.0}	Aantoonbare ziekte met < 0,01% BCR-ABL (IS) of niet aantoonbare ziekte met > 10.000 ABL-genkopieën in het monster	
MR ^{4.5}	Aantoonbare ziekte met < 0,0032% BCR-ABL (IS) of niet aantoonbare ziekte met > 32.000 ABL-genkopieën in het monster	
Niet aantoonbaar	Met de PCR-test kan geen BCR-ABL-gen in het bloed worden gevonden	
Mutatie-analyse	Geen mutaties aanwezig	Mutatieanalyse met Sanger-sequencing (een specifieke techniek om mutaties aan te tonen) wordt alleen aanbevolen in geval van progressie, falen van de behandeling en bij waarschuwingen

\leq betekent kleiner dan of gelijk aan; > betekent meer dan

*Dit kan worden bepaald met Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) – een andere methode om de aanwezigheid van het Philadelphia-chromosoom in bloedcellen aan te tonen.

Reacties en waarschuwingen tijdens een eerstelijnsbehandeling

Hebt u chronische CML en gebruikt u 400 mg imatinib per dag of 100 mg dasatinib per dag dan wel 300 mg nilotinib tweemaal per dag als eerstelijns tyrosinekinasebehandeling sinds de diagnose is gesteld? Zie Tabel 2 voor een beschrijving van de doelen van de behandeling.

Tabel 2.

Tijdstip	Optimale respons	Waarschuwingen	Falen
Ten tijde van het stellen van de diagnose	(Niet van toepassing in deze fase)	Hoog risico volgens de Sokal/EUTOS/ Hasford score, of aanvullende belangrijke chromosomale veranderingen in cellen met het Philadelphia-chromosoom*	(Niet van toepassing in deze fase)
Na 3 maanden	BCR-ABL \leq 10% in de PCR-test, en/of \leq 35% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL $>$ 10% in de PCR-test, en/of 36-95% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	Geen complete hematologische respons, en/of $>$ 95% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test
Na 6 maanden	BCR-ABL $<$ 1% in de PCR-test, en/of geen cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL 1-10% in de PCR-test, en/of 1-35% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL $>$ 10% in de PCR-test, en/of $>$ 35% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test
Na 12 maanden	BCR-ABL \leq 0,1% in de PCR-test	BCR-ABL 0,1-1% in de PCR-test	BCR-ABL $>$ 1% in de PCR-test, en/of minstens 1 cel met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test
Daarna, en op elk tijdstip tijdens de behandeling	BCR-ABL \leq 0,1% in de PCR-test	Bijkomende belangrijke chromosomale veranderingen in cellen die niet het Philadelphia-chromosoom hebben (bijv. afwijkingen in chromosoom 7 zonder veranderingen in chromosomen 9 en 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Verdwijnen van de complete hematologische respons, complete cytogenetische respons of MMR** • Mutaties • Aanvullende belangrijke chromosomale veranderingen in cellen met het Philadelphia-chromosoom

*Cellen met het Philadelphia-chromosoom worden ook Ph-positieve of Ph+-cellen genoemd; cellen zonder het Philadelphia-chromosoom worden ook Ph-negatieve of Ph- cellen genoemd.

**Verlies van MMR moet worden bevestigd door twee achtereenvolgende moleculaire tests, waarbij er één een BCR-ABL-concentratie van \geq 1% heeft.

Reacties en waarschuwingen tijdens een tweedelijnsbehandeling

Gebruikt u dasatinib, nilotinib, bosutinib of ponatinib als behandeling nadat u eerder een andere tyrosinekinaseremmer heeft gebruikt? Zie Tabel 3 voor een beschrijving van de doelen van de behandeling. Deze definities zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens betreffende nilotinib en dasatinib en gelden, tot meer gegevens beschikbaar zijn, voorlopig ook voor bosutinib en ponatinib. Deze definities mogen niet worden gebruikt voor een behandeling na het mislukken van een behandeling met twee andere tyrosinekinaseremmers.

Tabel 3.

Tijdstip	Optimale respons	Waarschuwingen	Falen
Na het stellen van de diagnose (vlak voor het starten van de tweedelijns-behandeling)	(Niet van toepassing in deze fase)	Geen of verdwijnen van de complete hematologische respons, of ontbreken van een complete cytogenetische respons op eerstelijns-tyrosinekinaseremmers, of hoog risico volgens de Sokal/EUTOS/ Hasford score	(Niet van toepassing in deze fase)
Na 3 maanden	BCR-ABL \leq 10% in de PCR-test, en/of <65% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL > 10% in de PCR-test, en/of 66-95% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	Geen complete hematologische respons, en/of >95% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test, of nieuwe mutaties
Na 6 maanden	BCR-ABL \leq 10% in de PCR-test, en/of <35% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	35-65% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL > 10% in de PCR-test, en/of <65% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test, en/of nieuwe mutaties
Na 12 maanden	BCR-ABL < 1% in de PCR-test, en/of geen cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL 1-10% in de PCR-test, en/of 1-35% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test	BCR-ABL > 10% in de PCR-test, en/of >35% cellen met het Philadelphia-chromosoom in de cytogenetische test, en/of nieuwe mutaties
Daarna, en op elk tijdstip tijdens de behandeling	BCR-ABL \leq 0,1% in de PCR-test	Bijkomende belangrijke chromosomale veranderingen in cellen die niet het Philadelphia-chromosoom hebben (bijv. afwijkingen in chromosoom 7, of BCR-ABL >0,1% in de PCR-test	<ul style="list-style-type: none"> • Verdwijnen van de complete hematologische respons • Verdwijnen van de complete/gedeeltelijke cytogenetische respons • Nieuwe mutaties • Verdwijnen van MMR* • Aanvullende belangrijke chromosomale veranderingen in cellen met het Philadelphia-chromosoom •

* Verlies van MMR moet worden bevestigd met twee achtereenvolgende moleculaire tests, waarbij er één een BCR-ABL-concentratie van \geq 1% heeft.

Keuze van de behandeling in de chronische fase

Hebt u CML in de chronische fase? In Tabel 4 is aangegeven welke opties er bestaan voor de eerstelijns-, tweedelijns- en derdelijnsbehandeling, inclusief een stamceltransplantatie. De keuze van het middel is afhankelijk van de kenmerken van de ziekte, van uw algemene toestand, de bijwerkingen van elk middel en van andere factoren.

Tabel 4.

Chronische fase	Welke patiënten?	Welke behandeling?
Eerstelijns	Alle patiënten	Imatinib 400 mg eenmaal daags, nilotinib 300 mg tweemaal daags of dasatinib 100 mg eenmaal daags Bepaling van het HLA-type* van de patiënten en hun broers en zussen moet alleen worden uitgevoerd als er waarschuwingstekenen zijn (hoog risico, belangrijke bijkomende chromosomale veranderingen in cellen met het Philadelphia-chromosoom)
Tweedelijns (na imatinib, nilotinib of dasatinib)	Patiënten bij wie toxiciteit optreedt en die het middel niet kunnen verdragen	<i>Bij patiënten met intolerantie:</i> ga over naar een van de andere tyrosinekinaseremmers die zijn goedgekeurd voor de eerstelijnsbehandeling, in standaard dosering. <i>Bij patiënten die resistent zijn:</i> een verhoogde dosering (imatinib 400 mg tweemaal daags, nilotinib 400 mg tweemaal daags, dasatinib 70 mg tweemaal daags of 140 mg eenmaal daags), maar houd rekening met mogelijke mutaties, bijwerkingen van eerdere behandelingen en bijkomende ziekten die van belang kunnen zijn. Veranderen van middel verdient de voorkeur boven het verhogen van de dosering van imatinib.
Tweedelijns (na imatinib)	Patiënten bij wie de behandeling geen effect heeft.	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg eenmaal daags) of ponatinib (45 mg eenmaal daags). Bepaal het HLA-type bij de patiënten en hun broers en zussen
Tweedelijns (na nilotinib)	Patiënten bij wie de behandeling geen effect heeft.	Dasatinib, bosutinib of ponatinib Bepaal het HLA-type bij de patiënten en hun broers en zussen Overweeg stamceltransplantatie
Tweedelijns (na dasatinib)	Patiënten bij wie de behandeling geen effect heeft.	Nilotinib, bosutinib of ponatinib Bepaal het HLA-type bij de patiënten en hun broers en zussen Overweeg stamceltransplantatie
Derdelijns (na twee tyrosinekinaseremmers)	Patiënten die niet reageren op twee tyrosinekinaseremmers en/of die niet kunnen verdragen Alle patiënten die in aanmerking komen	Een van de resterende tyrosinekinaseremmers Aanbevolen wordt om, indien mogelijk, een stamceltransplantatie uit te voeren
Elke lijn	Patiënten met de T315I-mutatie	Ponatinib Bepaal het HLA-type bij de patiënten en hun broers en zussen Overweeg stamceltransplantatie

* Antigenen tegen humane leukocyten (HLA) zijn specifieke markeringen die op de meeste cellen in uw lichaam aanwezig zijn. Uw immuunsysteem gebruikt deze markeringen om te weten welke cellen tot uw lichaam behoren en welke niet. Door middel van HLA-typering kan worden vastgesteld in hoeverre de markeringen van de patiënt overeenkomen met de markeringen op de donorstamcellen. Hoe beter deze overeenkomst is, des te minder zullen de gedoneerde immuuncellen de cellen van de patiënt aanvallen.

Keuze van de behandeling in de geaccelereerde fase

Als u in de geaccelereerde of de blastische fase van uw ziekte verkeert, kunt u in Tabel 5 zien welke behandelmogelijkheden er voor u bestaan.

Tabel 5.

Geaccelereerde fase en blastische fase	Welke patiënten?	Welke behandeling?
Geaccelereerde fase en blastische fase, recent gediagnosticeerd	Patiënten die nooit een BCR-ABL-remmer hebben gebruikt	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400 mg tweemaal daags, dasatinib 70 mg tweemaal daags of 140 mg eenmaal daags • Stamceltransplantatie voor alle patiënten in de blastische fase, en voor patiënten in de geaccelereerde fase die geen optimale respons bereiken • Het kan nodig zijn om voorafgaand aan de stamceltransplantatie chemotherapie te geven
Geaccelereerde fase en blastische fase, als progressie na een chronische fase	Patiënten die eerder een BCR-ABL-remmer hebben gebruikt maar bij wie progressie heeft plaatsgevonden	<ul style="list-style-type: none"> • Een van de tyrosinekinaseremmers die niet zijn gebruikt voordat progressie optrad (ponatinib in geval van een T315I-mutatie), al of niet met gelijktijdige chemotherapie, gevolgd door een stamceltransplantatie bij alle patiënten die daarvoor in aanmerking komen • In het geval van een onbeheersbare, resistente blastische fase wordt een allogene stamceltransplantatie niet aanbevolen. Deze patiënten komen mogelijk in aanmerking voor chemotherapie en/of palliatieve zorg

Staken van de behandeling

Experts van ELN adviseren patiënten met CML die optimaal reageren op de behandeling, om de aanbevolen dosering levenslang te blijven innemen. Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd waarbij de toediening van imatinib aan sommige patiënten, die tenminste twee jaar een diepe moleculaire respons toonden, werd gestaakt. Bij ongeveer 40% van deze patiënten bleef de respons op hetzelfde niveau bestaan. Deze toestand wordt "remissie zonder behandeling" genoemd. Deze patiënten werden gedurende een tot vier jaar gecontroleerd. Er zijn op dit moment echter onvoldoende gegevens op grond waarvan de patiënten kan worden aanbevolen de behandeling te staken als ze niet deelnemen aan goed opgezette, gecontroleerde onderzoeken. Dergelijke onderzoeken worden op dit moment uitgevoerd, en er wordt ook onderzoek gedaan naar alternatieve behandelingen, zoals het niet continu gebruiken van imatinib.

Het staken van de behandeling kan worden overwogen bij individuele patiënten (ook wanneer ze niet deelnemen aan klinische onderzoeken) als maandelijks zorgvuldige moleculaire controles kunnen worden uitgevoerd. Dit is vooral van belang voor vrouwen die kinderen willen krijgen, omdat nadrukkelijk wordt geadviseerd om niet zwanger te worden als tyrosinekinaseremmers worden gebruikt.

Bijwerkingen

Verschillende geneesmiddelen gaan gepaard met verschillende bijwerkingen. Dit geldt ook voor tyrosinekinaseremmers. Uw arts zal dit mee laten wegen bij de keuze van het middel waarmee u behandeld gaat worden, en hij zal rekening houden met uw specifieke CML en met andere aspecten van uw gezondheid die niet samenhangen met uw CML.

De bijwerkingen van tyrosinekinaseremmers kunnen worden onderverdeeld in drie groepen.

1. De eerste groep wordt gevormd door ernstige bijwerkingen die gewoonlijk tijdens de eerste fase van de behandeling optreden. Deze bijwerkingen zijn beheersbaar, maar het kan nodig zijn dat de behandeling wordt onderbroken of dat de dosering van de medicatie tijdelijk wordt verlaagd. Bij ongeveer 1 op de 10 patiënten moet de behandeling permanent worden gestaakt.
2. De tweede groep omvat minder ernstige bijwerkingen die in het begin van de behandeling ontstaan en kunnen blijven bestaan, dus chronisch worden. Ze zijn beheersbaar en kunnen worden verdragen, maar hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Ze leiden er vaak toe dat patiënten hun medicijnen niet volgens voorschrift innemen, en dat is een belangrijke oorzaak van het mislukken van de behandeling. Veel van deze bijwerkingen komen bij alle tyrosinekinaseremmers voor, waarbij de frequentie en de ernst kunnen verschillen. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij het overgaan op een andere tyrosinekinaseremmer.
3. De derde groep bestaat uit late complicaties (bijvoorbeeld complicaties die niet direct gerelateerd zijn aan het effect van het middel) die op lange termijn een negatieve invloed kunnen hebben op uw hart en bloedvaten, de luchtwegen en longen, organen als de lever en het pancreas, het afweersysteem en de stofwisseling.

Alle tyrosinekinaseremmers kunnen invloed hebben op uw hart en mogen alleen zeer voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met hartfalen. Als u ooit eerder hartproblemen heeft gehad moet u dat zeker aan uw arts vertellen.

Nilotinib is in verband gebracht met het ontstaan van aandoeningen van de slagaderen. Het gebruik van dasatinib lijkt samen te hangen met het ontstaan van afwijkingen van de longen en de pleura (de dunne laag weefsel die de buitenkant van de longen en de binnenzijde van de borstkaswand bekleedt). Toen de geactualiseerde aanbevelingen van de ELN in 2013 werden gepubliceerd waren er nog maar weinig gegevens over de bijwerkingen van bosutinib en ponatinib, maar sindsdien is nieuwe informatie beschikbaar gekomen over de bijwerkingen en de toepassing van deze middelen.

De bijwerkingen op lange termijn en de complicaties van tyrosinekinaseremmers van de tweede generatie zijn nog niet volledig bekend. Alle patiënten moeten continu worden gecontroleerd.

Blijf actief

Een aantal tips

Deze aanbevelingen zijn niet bedoeld als vervanging van het advies van uw arts, maar om u een beter inzicht te geven in de behandeling van CML, de onderzoeken en de uitkomsten daarvan. Het beste resultaat krijgt u als u een actieve patiënt bent. Hieronder staat een aantal nuttige tips.

1. **Vind een arts die veel weet over uw ziekte** en die veel patiënten met CML heeft behandeld. Dit is met name van belang als u CML in een gevorderd stadium heeft, als de uitkomsten van alle onderzoeken niet duidelijk zijn of als u ernstige of ongebruikelijke bijwerkingen van de behandeling heeft of heeft gehad. Ervaring is belangrijk.
2. **Houdt steeds contact met uw behandelend arts**, met name voorafgaand aan het stoppen of veranderen van de behandeling. Blijf vragen tot u een antwoord heeft gekregen dat u begrijpt.
3. **Weet wat het doel van de behandeling is**. Noteer zelf welke medicijnen u gebruikt en wat de uitkomsten van alle onderzoeken zijn.
4. **Zorg ervoor dat uw arts in de gaten houdt of de behandeling goed werkt**. Kom regelmatig op controle, want CML is een levensbedreigende ziekte als die niet goed wordt behandeld.
5. **Hebt u last van bijwerkingen?** Schrijf op waar u last van heeft en bespreek dat tijdens het volgende bezoek aan uw arts. Uw arts kan u wellicht helpen, maar alleen als u de bijwerkingen bespreekt.
6. **Vraag aan uw arts of u kunt deelnemen aan klinische onderzoeken**. Niet alleen kunt u daar mogelijk zelf baat bij hebben, maar ook toekomstige CML-patiënten.
7. **Geef de behandeling tijd om te gaan werken**. De keuze om over te gaan op een nieuwe behandeling moet gebaseerd zijn op betrouwbare gegevens. Als de resultaten van uw onderzoeken niet duidelijk zijn kan het zinvol zijn om het onderzoek te herhalen.
8. **Medicijnen werken alleen als ze worden ingenomen**. Zorg ervoor dat u uw medicijnen volgens voorschrift inneemt. Als de behandeling van CML niet volgens voorschrift wordt uitgevoerd kan dat het succes van de behandeling verminderen. Praat met uw arts voordat u uw behandeling staakt of verandert.

9. **Zoek steun en deel uw ervaringen.** Neem contact op met andere mensen die deze ziekte hebben, en met steungroepen voor CML-patiënten – er zijn CML-groepen in meer dan 70 landen. Ga naar CML Advocates Network om een CML-steungroep in uw omgeving te vinden:
www.cmladvocates.net/members
10. **Vertel uw familieleden en vrienden hoe zij kunnen helpen.** Overweeg om een familielid of vriend mee te nemen als u voor controle naar uw arts gaat, al was het alleen maar om te luisteren en aantekeningen te maken. Denk eraan: u hoeft deze last niet alleen te dragen.

Hoe vind ik een CML-steungroep?

Steungroepen voor patiënten kunnen u helpen in contact te komen met andere patiënten met CML, meer te weten te komen over uw ziekte, nuttige informatie te verzamelen of een ervaren arts voor een second opinion te vinden. Ga naar de website van CML Advocates Network om een groep in uw land te vinden:

www.cmladvocates.net/members

Dankbetuigingen

Deze samenvatting van CML Advocates Network is gebaseerd op het artikel *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. Dit artikel is gepubliceerd in het medische vakblad *Blood* in 2013 (Baccarani, M et al: *Blood*, 2013; Vol. 122: 872-84). Uw arts, universiteitsbibliotheek of patiëntenvereniging kan u helpen om een kopie van het oorspronkelijke artikel te verkrijgen.

De werkgroep dankt Marion Alzer voor het opstellen en de eindredactie van deze samenvatting.

De inhoud van dit artikel staat volledig onder verantwoordelijkheid van CML Advocates Network (www.cmladvocates.net), dat ondergebracht is bij de Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Zwitserland. Voor de organisatie van het project en de vertaal- en drukkosten heeft CML Advocates Network financiële steun van Bristol-Myers Squibb ontvangen.

Versie: 22 september 2014 (v3.4/2014)