

Aanbevelingen voor de behandeling van mensen met CML

Een patiëntvriendelijke samenvatting van aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie volgens de Europese LeukemiaNet 2020.

Gepubliceerd door de



Inhoud

Voorwoord door de Werkgroep	2
Introductie	3
Diagnostische procedures	3
CML in verschillende bevolkingsgroepen (epidemiologie)	4
Prognostische factoren bij de diagnose	4
Definities van reacties	4
Controle, reactie op de behandeling en mijlpalen	5
Huidige beschikbare CML behandelingen	6
Eerste lijn behandeling	6
Imatinib (Glivec® of Gleevec® of merkloze Imatinib)	7
Dasatinib (Sprycel®)	7
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	8
Radotinib (Supect®)	8
Interferon alpha (IF Nα)	8
Merkloos geneesmiddel	8
TKI kosten en kostenefficiëntie	8
Tweede lijn behandeling	9
Behandeling na de tweede lijn	9
Ponatinib (Iclusig®)	9
Toxiciteit, bijverschijnselen en complicaties	10
Behandelingsmogelijkheden voor resistente <i>BCR-ABL</i> mutaties	11
Behandeling voor gevorderde fase CML	12
Stamceltransplantatie	12
Kwaliteit van het leven	13
Behandelingsvrije remissie	13
Zwangerschap en ouderschap	13

Voorwoord door de Werkgroep

Chronische Myeloïde Leukemie (CML) is een zeldzame kanker van het bloed en beenmerg. CML is een leukemiesoort die in de stamcellen van het beenmerg begint. Stamcellen ontwikkelen zich normaal gesproken in één van de drie belangrijkste bloedcellen: witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes. Als stamcellen abnormaal worden en er teveel witte bloedcellen worden geproduceerd begint CML. Na verloop van tijd vervangen CML cellen de normale cellen in het beenmerg waardoor het beenmerg geen gezonde bloedcellen meer kan aanmaken. Met het vorderen van de ziekte neemt het aantal normale witte bloedcellen af.

Er bestaan 3 CML fasen:

Chronische fase (CP) – Dit is de eerste fase waarbij het lichaam teveel witte bloedcellen produceert. Deze fase kan maanden of zelfs jaren duren. Als er al symptomen worden waargenomen dan zijn ze voornamelijk mild en kunnen gemakkelijk over het hoofd worden gezien.

Versnelde fase (AP) – Als er in deze fase niet wordt behandeld dan kunnen de CML cellen meer biologische veranderingen ondergaan en kan de ziekte zich verder ontwikkelen.

Blastaire fase (BP) – in dit stadium bevinden zich 20% of meer onrijpe leukemie (kanker)cellen in het bloed of beenmerg die 'blasts' (ontploffingen) worden genoemd, de ziekte verergert en de patiënt voelt zich in het over het algemeen niet lekker.

De menselijke cel bevat normaal gesproken 22 paren chromosomen en 2 sex chromosomen (XX of XY). Elk chromosoom bevat duizenden genen. In CML cellen komt een deel van chromosoom 9 samen met een deel van chromosoom 22. Dit leidt tot de formatie van het zg. Philadelphia (Ph) chromosoom. Hierdoor verenigt een deel van het *ABL1* gen, dat normaal gesproken op chromosoom 9 ligt, zich met een deel van het *BCR* gen dat op chromosoom 22 ligt. Daardoor wordt er een abnormaal gen *BCR-ABL* op chromosoom 22 gevormd. Dit gen regelt de productie van een eiwit dat de functie van een tyrosine-kinase heeft. Tyrosine kinases helpen de cellen normaal gesproken om zich te delen en te vermenigvuldigen. Echter het abnormale gen maakt een tyrosine-kinase dat teveel witte bloedcellen produceert. De behandeling die zich richt op het blokkeren van deze abnormale tyrosine-kinase activiteit, heeft een revolutie voor de behandeling van CML teweeggebracht.

Het **Europese LeukemiNet (ELN)**, een publiekelijk gefinancierd onderzoeksnetwerk, heeft in 2006 voor het eerst **aanbevelingen voor de behandeling van CML** gegeven en deze daarna bewerkt in 2009, 2013 en in 2020. De huidige aanbevelingen voor volwassen CML patiënten zijn door 34 CML experts uit Europa, Amerika en Azië-de Pacific overeengekomen. Zij zijn gebaseerd op de beste beschikbare wetenschappelijke gegevens op het moment van publicatie. ELN heeft de aanbevelingen opgesteld voor artsen en patiënten om zo het begrip van CML te verbeteren.

De versie van de ELN aanbevelingen uit 2020 toont dat er nieuwe behandelingsopties beschikbaar zijn. En wel in het bijzonder dat de eerste algemene formulatie van een tyrosine kinaseremmer (TKI) voor de behandeling van CML is goedgekeurd. Er is bovendien ook een nieuwe lange termijn overlevingsscore (ELTS) geïntroduceerd en zijn er nieuwe risicofactoren geïdentificeerd. Diagnostische onderzoeken zijn nu gedetailleerder beschreven. Het controleren van de reactie op de behandeling door middel van een kwantitatieve polymerase kettingreactie (PCR) wordt, als dit mogelijk is, aanbevolen. Het stoppen van de behandeling en het bereiken van behandelingsvrije remissie (TFR) kan worden beschouwd als een doel voor de daarvoor in aanmerking komende patiënten die de mogelijkheid hebben om herhaaldelijke, hoogwaardige moleculaire controles te ondergaan. Er zijn nu ook nieuwe aanbevelingen beschikbaar voor gezinsplanning.

We hebben de ELN aanbevelingen hier voor u samengevat zodat u die kunt gebruiken om uw ziekte en behandelingskeuzes met uw arts te bespreken. De samenvatting is opgesteld door de volgende werkgroep van patiënten belangbehartigers:

- **Denis Costello**, (Werkgroep Voorzitter), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network / LeukaNET, Duitsland
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patients Organisation, Israël
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Tsechische Republiek
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italië
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Duitsland
- **Rita Christensen**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, Denemarken
- **Jelena Cugurovic**, CML Association of Serbia, Servië
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Verenigd Koninkrijk

De samenvatting is door de volgende specialisten herzien:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Duitsland
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, University of Bordeaux and Bergonié Institute, Frankrijk
- **Prof. Guiseppe Saglio**, University of Turin, Italië
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Amerika
- **Prof. Pia Ra'anani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israël

Introductie

De behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) is de afgelopen jaren veranderd. CML heeft zich van een levensbedreigende kanker tot een beheersbare ziekte geëvolueerd. De meeste patiënten hebben baat bij de zeer effectieve geneesmiddelen die tyrosinekinaseremmers (TKI) worden genoemd. Er zijn tegenwoordig verschillende TKI's beschikbaar. De behandeling is echter duur en kan tot complicaties leiden. Daarom moet de ziekte worden behandeld door artsen die speciaal zijn opgeleid om de specifieke behoeften van elke patiënt te behandelen.

Veel patiënten met CML in de chronische fase reageren goed op de behandeling en hebben een bijna normale levensverwachting. Sommige patiënten kunnen een stabiele, diepe moleculaire reactie (DMR) bereiken. Deze patiënten kunnen ook in aanmerking komen om te stoppen met het gebruik van de TKI's en verder zonder medicatie leven. Dit wordt behandelingsvrije remissie (TFR) genoemd. Het doel van deze behandeling is mogelijk alleen beschikbaar voor een aantal patiënten die effectieve medicijnen en kwaliteitstoezicht kunnen krijgen. Voor de meeste patiënten zijn de belangrijkste doelen van de behandeling het bereiken van een goede moleculaire reactie (MMR) en een normale overlevingskans.

Diagnostische procedures

Er worden onder meer de volgende testen en onderzoeken uitgevoerd om te bevestigen dat een patiënt CML heeft:

- **Lichamelijk onderzoek** – De arts onderzoekt u en met name de grootte van de milt en lever. Indien u CML heeft kan uw milt vergroot zijn.
- **Compleet bloedbeeld** – Er wordt bloed uit een ader in uw arm genomen om de verschillende bloedcellen en hun aantal te bepalen.
- **Cytologische- en cytogenetische testen** - Een beenmergcelmonster (**beenmergaspiraats**) wordt met een holle naald verwijderd. Met deze test kan de arts de vorm en functie van bloedcellen in uw beenmerg en het stadium waarin de CML zich bevindt, bepalen. Uw arts kan ook een klein stukje bot afnemen om deze op blastcellen te onderzoeken (**beenmergbiopsie**). De aanwezigheid van blastcellen in dit botmonster geeft aan dat de patiënt mogelijk een groter risico loopt. Beenmergcellen worden onderzocht met behulp van cytogenetische testen. **Chromosoomband-analyse (CBA)** wordt aanbevolen om het Philadelphia-chromosoom en andere chromosoomafwijkingen te vinden die duiden dat de patiënten een groter risico lopen. Een andere test die bekend staat als **fluorescentie in situ hybridisatie (FISH)** moet worden uitgevoerd als *BCR-ABL* (het gen voor CML) is geïdentificeerd, maar het Philadelphia-chromosoom niet door andere cytogenetische testen is gevonden en wanneer kwalitatieve PCR niet beschikbaar is.
- **Kwalitatieve polymerase kettingreactie (PCR)** - Deze zeer gevoelige test kan het *BCR-ABL* in uw bloed of beenmerg vinden. Deze test moet worden uitgevoerd op het moment van de CML-diagnose. Daarna wordt de kwantitatieve PCR-test gebruikt. De kwantitatieve testresultaten dienen als referentiewaarden en worden gebruikt om veranderingen in de hoeveelheid *BCR-ABL* te beoordelen met het oogmerk ervoor te zorgen dat uw behandeling effectief is.
- **Electrocardiogram (ECG)** – Uw elektrische hartsignalen worden geregistreerd om te controleren of u geen hartaandoeningen en/of -afwijkingen bij de signaaltransductie van uw hart heeft.
- **Biochemisch bloedprofiel** – Standaardtesten worden op het bloed uit uw ader uitgevoerd. De resultaten worden vervolgens vergeleken met de standaardwaarden waarmee uw gezondheid bepaald kan worden.

Uw arts kan u ook vragen om andere diagnostische procedures te ondergaan. Dit hangt af van uw medische achtergrond, medische geschiedenis en eventuele andere ziektes die u mogelijk heeft.

CML in verschillende bevolkingsgroepen (epidemiologie)

CML kan iedereen in elke leeftijdsgroep treffen. In westerse landen zijn de patiënten gemiddeld wat ouder (ouder dan 50 jaar). In Afrika of Azië komt CML vaker voor in jongere leeftijdsgroepen, waaronder kinderen en jongvolwassenen.

Leeftijd speelt een belangrijke rol bij de behandeling van CML en hier moet dan ook rekening mee gehouden worden bij de beslissing over de behandeling. Oudere patiënten krijgen vaker al een behandeling voor andere ziekten. Bij jongere patiënten zijn gezinsplanning en zaken met betrekking tot zwangerschap de belangrijkste overwegingen bij de behandeling.

Prognostische factoren bij de diagnose

Op het moment dat de CML-diagnose wordt gesteld, kunnen uw leeftijd, de grootte van uw milt en andere metingen, zoals het aantal bloedcellen, uw reactie op een behandeling met TKI's beïnvloeden. Deze prognostische factoren moeten worden beoordeeld voordat u medicijnen gaat nemen. Prognostische factoren worden gebruikt om de relatieve risico-score van een patiënt te berekenen. Als uw risico-score bekend is, kunnen u samen met uw arts de beste behandeling kiezen.

Er zijn drie prognostische systemen gebruikt om het risico op ziekteprogressie te berekenen en om de overleving met CML in te schatten, nl. Sokal, Euro en EUTOS. Een vierde systeem, de meer specifieke ELTS-score voor langdurige overleving is in 2016 ontwikkeld. De ELN-experts raden aan om de nieuwe score te gebruiken in plaats van de oudere. De ELTS-score houdt geen rekening met sterfgevallen die geen verband houden met CML, maar is gericht op het overlijdensrisico door CML. Dit komt doordat de meeste patiënten tegenwoordig een bijna normale levensverwachting hebben en niet aan CML overlijden.

Andere prognostische factoren die aanwezig zijn als u de CML-diagnose krijgt, kunnen ook het verloop van de ziekte beïnvloeden en moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Deze factoren omvatten het fibrose-gehalte in uw beenmerg-aspiraatsmonster en andere chromosoomveranderingen (zogenaamde aanvullende chromosoomafwijkingen oftewel 'ACA') in cellen met het Philadelphia-chromosoom

Definities van reacties

Het doel van de TKI behandeling is het bereiken van remissie van de ziekte. Bij CML wordt de reactie op de behandeling geëvalueerd door de hoeveelheden *BCR-ABL*kopieën (ook wel transcripten genoemd) te meten. Er zijn verschillende reactieniveaus:

- **Volledig hematologische reactie (CHR)** – Het aantal bloedcellen is weer normaal. Bloedonderzoeken laten geen onrijpe witte bloedcellen meer zien. En verder is de milt, als die vergroot was, weer op normale grootte.
- **Volledig cytogenetische reactie (CCyR)** – Cytogenetische analyse van beenmergcellen toont geen cellen met het Philadelphia chromosoom in ten minste 20 metafasen (een metaphase is een fase in het celdelingsproces).
- **Groot moleculaire reactie (MMR)** - De kwantitatieve PCR-test kan nog steeds de aanwezigheid van *BCR-ABL*aantonen, maar op een lager niveau (minder dan 0,1%). Dit wordt als een uitstekende reactie beschouwd.
- **Diepe moleculaire reactie (MR4 of MR4.5)** - De PCR-test kan nog steeds *BCR-ABL*aantonen, maar op een zeer laag niveau, dicht bij de laagste detectielimiet (*BCR-ABL* lager dan 0,01% voor MR4 en lager dan 0,0032% voor MR4.5). Sommige laboratoria die *BCR-ABL* op deze lage niveaus niet kunnen aantonen, beschrijven de ziekte als moleculair onaantoonbaar. De laboratoria die de test uitvoeren dienen de gevoeligheid van hun PCR-test te vermelden. *BCR-ABL* niveau's kunnen zo laag als ≤ 0,001% worden aangetoond (zie tabel 1).

Moleculaire reacties worden op een gestandaardiseerde manier volgens de Internationale Schaal (IS) gemeten. Het testlaboratorium zal het aantal *BCR-ABL*kopieën vergelijken met het aantal kopieën van een referentie-gen zoals weergegeven in tabel 1 (het ABL1 als controle-gen of andere internationaal aanvaarde controle-gen kopieën zoals het GUSB gen).

Tabel 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Minimum aantal referentiegeng-kopieën in het monster	10,000 ABL1 of 24,000 GUSB	10,000 ABL1 of 24,000 GUSB	32,000 ABL1 of 77,000 GUSB	100,000 ABL1 of 240,000 GUSB
<i>BCR-ABL</i> referentiegeng-kopieën op de Internationale Schaal in procenten	≤ 0.1%	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

≤ betekent minder dan of gelijk aan.

Controle, reactie op de behandeling en mijlpalen

Uw arts zal uw reactie op een behandeling met een TKI controleren door middel van onderzoeken (zoals weergegeven in Tabel 2). Sommige patiënten reageren op de behandeling waardoor deze kan worden voortgezet. Andere patiënten reageren niet optimaal op de behandeling of kunnen resistent worden tegen hun TKI en moeten anders worden behandeld. Ten slotte kunnen sommige patiënten een verandering van behandeling nodig hebben omdat ze het medicijn niet kunnen verdragen.

In veel landen zijn moleculaire onderzoeken van hoge kwaliteit beschikbaar. Cytogenetische onderzoeken zijn niet meer nodig om de reactie te controleren nadat een volledige cytogenetische remissie is bereikt. Kwantitatieve PCR moet waar mogelijk worden gebruikt om de hoeveelheden *BCR-ABL* in het bloed vast te tellen.

Tabel 2.

Bloedonderzoek	Elke 2 weken tot een volledige hematologische reactie bereikt is. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn om vaker te moeten testen.
Moleculaire onderzoeken	Kwantitatieve PCR: Minstens elke 3 maanden, zelfs nadat MMR is bereikt en bevestigd. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn om vaker te moeten testen.
Cytogenetische onderzoeken	Chromosoomband-analyse (CBA): Moet alleen worden uitgevoerd bij patiënten met een ongebruikelijke uitwisseling van genetisch materiaal tussen chromosomen (zogenaamde atypische translocaties), met zeldzame of ongebruikelijke <i>BCR-ABL</i> kopieën die niet kunnen worden beoordeeld met kwantitatieve PCR; om extra chromosomale afwijkingen uit te sluiten bij patiënten die niet reageren of resistent zijn tegen de behandeling; of bij patiënten die overgaan naar de versnelde fase of de blastfase. Fluorescentie in situ hybridisatie (FISH): Kan nodig zijn bij patiënten met ongebruikelijke <i>BCR-ABL</i> fusie transcripten.

Patiënten die de MMR fase hebben bereikt, hebben een uitstekende reactie verkregen. Echter, in remissie zijn is niet hetzelfde als genezen zijn. Zelfs als de onderzoeken geen spoor van CML meer in uw cellen kunnen vinden, kan de ziekte terugkeren. Daarom is het erg belangrijk om naar de controles te gaan. Het kan zijn dat u door moet gaan met uw behandeling of dat deze moet worden gewijzigd.

De volgende controle mijlpalen worden gebruikt om de effectiviteit van uw behandeling te beoordelen:

- **Optimale reactie** wil zeggen dat uw behandeling tot een vermindering van het aantal *BCR-ABL* leidt zoals weergegeven in tabel 3. Uw huidige behandeling moet worden voortgezet.
- **Waarschuwingen** zijn tekenen dat uw ziekte niet, zoals verwacht, op de behandeling reageert. Het kan zijn dat uw arts u vaker wilt onderzoeken om te zien of u een andere behandeling moet ondergaan.
- **Behandeling slaat niet aan** wil zeggen dat het er niet op lijkt dat uw behandeling effectief is. U zult samen met uw arts de mogelijke opties voor het veranderen van de behandeling moeten bespreken.

Tabel 3 geeft de controle mijlpalen en reactie niveau's in CML weer.

Tabel 3.

Tijd	Optimale reactie	Waarschuwingen	Behandeling slaat niet aan
Bij de diagnose	Is in dit stadium niet van toepassing	Groot risico op aanvullende chromosoomafwijkingen (ACA) in cellen met het Philadelphia chromosoom Groot risico volgens ELTS-score	Is in dit stadium niet van toepassing
Na 3 maanden	$BCR-ABL \leq 10\%$ bij PCR onderzoek	$BCR-ABL > 10\%$ bij PCR onderzoek	$BCR-ABL > 10\%$ bij PCR onderzoek indien bevestigd binnen 1 tot 3 maanden
Na 6 maanden	$BCR-ABL \leq 1\%$ bij PCR onderzoek	$BCR-ABL > 1-10\%$ bij PCR onderzoek	$BCR-ABL > 10\%$ bij PCR onderzoek
Na 12 maanden	$BCR-ABL \leq 0.1\%$ bij PCR onderzoek	$BCR-ABL > 0.1-1\%$ bij PCR onderzoek	$BCR-ABL > 1\%$ bij PCR onderzoek
Op elk moment tijdens de behandeling	$BCR-ABL \leq 0.1\%$ bij PCR onderzoek*	$BCR-ABL > 0.1-1\%$ bij PCR onderzoek Verlies van $\leq 0.1\%$ (MMR)*	$BCR-ABL > 1\%$ bij PCR onderzoek Resistentie-mutaties Groot risico op aanvullende chromosoomafwijkingen (ACA) in cellen met het Philadelphia chromosoom

* Verlies van MMR ($BCR-ABL$ niveau $> 0.1\%$) wijst er ook op dat de behandeling na TFR niet is aangeslagen.

Bij patiënten die TFR proberen, is de optimale reactie (op elk moment) $BCR-ABL \leq 0,01\%$ (MR^4).

Een verandering van behandeling kan worden overwogen als u na 36 tot 48 maanden behandeling geen MMR heeft bereikt.

Huidige beschikbare CML behandelingen

Het ELN maakt specifieke aanbevelingen voor de behandeling van CML. De keuze van de behandeling is gebaseerd op uw persoonlijke ziekte en hangt af van uw CML bij de diagnose. Uw arts beoordeelt ook uw risicoscore, uw algehele gezondheid en eventueel andere medische aandoeningen. Het doel van uw behandeling wordt in overweging genomen bij het bepalen van de beste behandeling voor u, maar dit kan afwijken van de ELN-aanbevelingen. Uw arts moet mogelijk ook overwegen of sommige medicijnen beschikbaar zijn en of de medicijnen betaalbaar zijn.

De behandelingsdoelen kunnen in de loop van de tijd veranderen. Voor sommige patiënten kan een normaal leven of een goede kwaliteit van leven met slechts weinig of milde bijwerkingen het doel van de behandeling zijn. Bij andere patiënten zou het bereiken van een stabiele, diep moleculaire reactie en het stoppen van de medicatie het gewenste doel kunnen zijn.

CML-behandelingen worden gedefiniëerd in de volgorde waarin ze gewoonlijk worden voorgeschreven: eerste lijn (gegeven als eerste behandeling, d.w.z. na de diagnose), tweede lijn, derde lijn, vierde lijn en vijfde lijn.

Eerste lijn behandeling

Patiënten met CML symptomen of hoge witte bloedcellspiegels kunnen voor een korte tijd, totdat de diagnose CML door genetische onderzoeken wordt bevestigd, met hydroxyureum worden behandeld. Hydroxyureum is een chemotherapie die oraal wordt ingenomen en dat het aantal witte bloedcellen vermindert. Hydroxyureum kan worden gebruikt voordat de eerste lijn behandeling voor CML met een TKI wordt begonnen.

TKI's werken door de activiteit van $BCR-ABL$ tyrosine kinase te blokkeren. $BCR-ABL$ is het gen dat CML veroorzaakt. TKI's kunnen de ziekte tot een minimum beperken, de gezondheid herstellen en een goede

kwaliteit van leven bewerkstelligen. Sommige patiënten bereiken zelfs niet meer aantoonbare *BCR-ABL*niveaus waardoor ze de TKI-behandeling kunnen stoppen.

Verschillende TKI's zijn goedgekeurd als eerste lijn behandeling en zijn in de meeste landen verkrijgbaar. De optimale keuze voor een TKI is afhankelijk van het gezondheidsprofiel van de patiënt en het doel van de behandeling op basis van de beslissing die de patiënt en arts samen zijn overeengekomen. TKI's mogen niet tijdens de zwangerschap worden ingenomen (zijn gecontra-indiceerd).

Imatinib (Glivec® of Gleevec® of merkloze Imatinib)

Imatinib was de eerste TKI die werd gebruikt om CML te behandelen. Daarom wordt het een eerste generatie TKI genoemd. Imatinib is ook een eerste lijn behandeling van CML. Behandeling met Imatinib geeft een goede reactie op de behandeling en een normale levensverwachting bij de meeste CML-patiënten. Na 1 jaar behandeling bereikte ongeveer 20% tot 60% van de patiënten een MMR en na 5 jaar behandeling bereikte ongeveer 60% tot 80% een MMR. Ongeveer 35% tot 70% van de patiënten zal waarschijnlijk na 5 jaar een DMR (MR⁴ of dieper) bereiken. In totaal overleefde tussen de 90% en 95% van de patiënten de eerste 5 jaar en 85% de eerste 10 jaar.

De standaarddosis bij CML in de chronische fase is 1 x 400 mg per dag, maar kan worden verlaagd tot 300 mg als een optimale reactie is bereikt en Imatinib niet goed wordt verdragen. Een dosis van 2 x 400 mg per dag kan worden overwogen bij patiënten die in de versnelde fase van de ziekte zitten. Patiënten die een meer gevorderde fase van de ziekte ontwikkelen terwijl ze Imatinib gebruiken, moeten met een tweede generatie TKI behandeld worden. Bij patiënten die met Imatinib een MMR bereiken, kan de dosis worden verlaagd (zie tabel 4).

Er zijn geen meldingen van patiënten die werden behandeld met Imatinib en die het gebruik ervan contra-indiceren en er zijn geen levensbedreigende complicaties als gevolg van het gebruik met Imatinib bekend. Patiënten met een slechte hart- of nierfunctie moeten echter nauwlettend worden gecontroleerd. Spierkrampen en een moe gevoel (vermoeidheid) kunnen bij sommige patiënten die Imatinib gebruiken voorkomen. Waterophoping in het lichaam, darm-maag problemen, gewrichtspijn en huiduitslag zijn ook gemeld. Deze symptomen kunnen na enige tijd, of nadat patiënten het gebruik van Imatinib een tijdje hebben onderbroken, verdwijnen.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib is na Imatinib ontwikkeld, heeft een ander biochemisch profiel en wordt daarom een tweede generatie TKI genoemd. Dasatinib kan worden gebruikt als eerste lijn behandeling voor CML. Het is sterker dan Imatinib en kan leiden tot een snellere en diepere reactie terwijl de kans op overleving van de patiënt vergelijkbaar is. Dasatinib is ook effectief tegen bepaalde mutaties die resistent zijn tegen Imatinib.

De goedgekeurde dosis is 1 x 100 mg per dag in de chronische fase van CML en 2 x 70 mg per dag in de gevorderde fase van CML. Sommige patiënten hebben zelfs een goede reactie op de behandeling bereikt met dosis van slechts 50 mg die ook minder bijwerkingen geeft.

Dasatinib kan de longen en het slijmvlies van de longen beschadigen (pleuropulmonale toxiciteit) en mag niet worden gebruikt als eerste lijn behandeling bij patiënten met long- of hartaandoeningen. Deze complicaties kunnen ook optreden na langdurige behandeling met Dasatinib. Andere bijwerkingen van Dasatinib zijn over het algemeen vergelijkbaar met die van Imatinib.

Nilotinib (Tasigna®)

Uw arts kan ook Nilotinib voorschrijven, een andere tweede generatie TKI die als eerste lijn behandeling wordt gebruikt. Net als Dasatinib leidt Nilotinib tot een sneller en dieper respons dan Imatinib, terwijl de overleving van de patiënt vergelijkbaar is. Nilotinib is ook effectief tegen sommige mutaties die resistent zijn tegen Imatinib.

Nilotinib is goedgekeurd voor een dosis van 2 x 300 mg per dag als eerste lijn behandeling. In tweede lijns en meer geavanceerde behandelingslijnen na resistentie tegen eerste lijn behandeling is de dosis 2 x 400 mg per dag. Deze hogere doses hebben tot cardiovasculaire bijwerkingen geleid en moeten voorzichtig worden gebruikt.

U mag Nilotinib niet als eerste lijn behandeling gebruiken als u een hartaandoening, cardiovasculaire problemen of een ontsteking van de alveesklier heeft. Patiënten met een hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte of diabetes mellitus (suikerziekte) dienen Nilotinib voorzichtig te gebruiken. Cardiovasculaire bijwerkingen treden vaker op bij Nilotinib dan bij Imatinib.

Bosutinib (Bosulif®)

Een andere optie voor eerste lijn CML-behandeling met een tweede generatie TKI is Bosutinib. Net als Dasatinib en Nilotinib heeft Bosutinib een sterkere werking dan Imatinib en kan het daarom leiden tot een snellere en diepere respons. Bosutinib kan ook worden voorgeschreven aan patiënten met mutaties die resistent zijn tegen Imatinib.

De goedgekeurde dosis Bosutinib is 1 x 400 mg per dag als eerste lijn behandeling en 1 x 500 mg per dag indien gebruikt als tweede lijn behandeling. Hogere doses worden niet aanbevolen. Lagere doses kunnen worden gebruikt als patiënten bijwerkingen ervaren en de reactie op de behandeling optimaal is.

Diarree komt voor bij bijna één op de drie patiënten die met Bosutinib beginnen maar gaat in het algemeen na verloop van tijd weer over. Teken van leverontsteking kunnen aan het begin van de behandeling toenemen.

Radotinib (Supect®)

Radotinib, een tweede generatie TKI, is alleen beschikbaar als eerste lijn behandeling in Zuid-Korea. Bij een dosis van 2 x 300 mg Radotinib per dag werd een significant hogere moleculaire respons gezien dan werd bereikt met Imatinib. Leverfunctie waarden zijn vaak verhoogd als Radotinib wordt genomen.

Interferon alpha (IFN α)

Voordat Imatinib werd gebruikt was Interferon-alfa (IFN α) de beste beschikbare behandeling voor CML. Interferon -alfa activeert het immuunsysteem tegen CML-cellen. Tegenwoordig zijn verbeterde formuleringen van Interferon -alfa, bekend als gepegyleerd Interferon (PEG-IFN α), beschikbaar. Verschillende combinaties van PEG-IFN α met een TKI worden aan patiënten gegeven om een snellere en diepere moleculaire reactie te krijgen en om zo het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor het stoppen van de behandeling, te vergroten.

Merkloos geneesmiddel

Een algemene formulering van Imatinib is nu wereldwijd beschikbaar en naar verwachting zal ook algemene Dasatinib binnenkort beschikbaar komen. Merkloze TKI's (zonder patentrecht) zijn goedkoper dan de originele TKI-producten en daarom makkelijker betaalbaar voor de patiënten. Lagere medicijnkosten kunnen het trouw volgen van de behandeling verbeteren; met name voor patiënten wier medicatie niet wordt vergoed.

Merkloze TKI's zijn een acceptabel alternatief voor de originele TKI indien dezelfde kwaliteit is aangetoond. De dosering van het merkloze geneesmiddel moet hetzelfde zijn als voor de originele TKI. Een patiënt die overschakelt van een origineel naar een merkloos geneesmiddel moet vaker moleculaire controles ondergaan en de bijwerkingen moeten gedurende maximaal 6 maanden worden beoordeeld. Dit is om ervoor te zorgen dat de behandeling effectief en veilig is. Daarna zou de controle van de reactie hetzelfde moeten zijn als voor de oorspronkelijke TKI. Als het enigszins mogelijk is wordt het afgeraden dat CML-patiënten wisselen tussen de verschillende merkloze producten met dezelfde werkzame stof.

TKI kosten en kostenefficiëntie

Het merendeel van de CML patiënten zullen levenslang een TKI moeten blijven gebruiken. Kosteneffectiviteit van de behandeling is een belangrijke overweging bij het kiezen van de juiste TKI. Studies hebben aangetoond dat merkloze Imatinib een kosteneffectieve eerste behandeling is voor CML in de chronische fase.

Tweede lijn behandeling

Tweede lijn behandeling is de behandeling van een ziekte of aandoening na toepassing van de eerste behandeling (eerste lijn behandeling). U en uw arts kunnen besluiten om uw eerste lijn TKI te veranderen in een andere, tweede lijn TKI. Dit is niet ongebruikelijk en een dergelijke beslissing kan om de volgende redenen worden genomen:

- Behandeling slaat niet aan of ondervindt weerstand: uw huidige behandeling moet worden gewijzigd en de aanwezigheid van mutaties moet worden gecontroleerd.
- Intolerantie en behandelingsgerelateerde complicaties: om deze redenen en ook verband houdend met de reactie op de behandeling, kan een verandering van behandeling worden overwogen.
- Waarschuwing: voortzetting of verandering van uw behandeling dient te worden overwogen op basis van onvoldoende respons op de medicatie, individueel functioneren van de patiënt en medicijntolerantie.

Imatinib, Dasatinib, Nilotinib en Bosutinib kunnen allemaal worden gebruikt als tweede lijn behandelingsopties na intolerantie bij de hierboven beschreven doses. Voor behandeling na resistentie kan de juiste dosis weer anders zijn. Dezelfde definities van behandelingsreacties worden ook gebruikt. Er zijn geen onderzoeken die de TKI's met elkaar vergelijken en de keuze voor TKI is patiëntgebonden. Daarom raadt het ELN geen specifiek, tweede generatie TKI aan, tenzij patiënten een *BCR-ABL* mutatie hebben. Behandelingsopties in het geval van specifieke mutaties worden weergegeven in Tabel 5. Voor tweede lijn behandeling dienen alle patiënten in de acute, blastaire of chronische fasen van CML de behandeling met een TKI voortzetten. Patiënten in de chronische fase die geen cytogenetische reactie bereiken, moeten hun TKI blijven gebruiken als er geen andere opties beschikbaar zijn. Voortgezette behandeling lijkt de kans op overleving bij deze patiënten te verbeteren.

Behandeling na de tweede lijn

Er zijn nog meer behandelingsmogelijkheden beschikbaar voor patiënten die niet op twee of meer TKI's reageren. Leven met de ziekte is echter mogelijk niet optimaal bij patiënten met een *BCR-ABL1*-niveau van > 1% of bij degenen die geen volledige cytogenetische reactie bereiken. De keuze van een TKI hangt af van de *BCR-ABL* mutaties in de patiënt. Ponatinib is de enige TKI die effectief is voor één specifieke mutatie (T315I). Stamceltransplantatie moet worden overwogen als CML patiënten niet voldoende reageren op een behandeling met twee of meer TKI's.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib is het sterkste medicijn van alle goedgekeurde *BCR-ABL* TKI's. U kunt Ponatinib, een TKI van de derde generatie, als derde lijn behandeling voorgeschreven krijgen als u niet op twee andere TKI's reageert. U kunt Ponatinib ook voorgeschreven krijgen als u de genetische T315I mutatie heeft. Deze mutatie kan resistentie veroorzaken tegen alle andere geneesmiddelen maar niet tegen Ponatinib. Uw arts kan echter beslissen u geen Ponatinib te geven als u cardiovasculaire problemen heeft.

De goedgekeurde eerste dosering van Ponatinib is 1 x 45 mg per dag. Er zijn cardiovasculaire bijwerkingen na het nemen van Ponatinib zijn beschreven die vaker optreden naarmate de dosis wordt verhoogd. Het ELN adviseert daarom om bij patiënten met cardiovasculaire risico's de behandeling met een lagere dosis van 30 mg of 15 mg te beginnen. De dosis zal alleen verhoogd worden als dit dringend nodig is. Voor patiënten die op de behandeling reageren, is de dagelijkse dosis ook wel verlaagd tot 15 mg per dag.

Een korte samenvatting van de TKI keuze voor CML in de chronische fase, wordt in Tabel 4 weergegeven.

Tabel 4.

Behandelingslijn	Voor welke patiënten?	Welke behandeling?
1 ^e lijn*	Alle patiënten	Imatinib 1 x 400 mg per dag of minder als MMR is bereikt 1 x 300 mg per dag als het slecht wordt verdragen Dasatinib 1 x 100 mg per dag of indien mogelijk een lage dosis van 50 mg per dag Nilotinib 2 x 300 mg per dag Bosutinib 1 x 400 mg per dag of een lagere dosis als het niet wordt verdragen Radotinib 2 x 300 mg per dag (alleen in Zuid Korea)
2 ^e lijn	Behandeling slaat niet aan of resistentie	Elke TKI die niet in de 1 ^e lijn wordt gebruikt, naar aanleiding van een <i>BCR-ABL</i> mutatie analyse**: bijvoorbeeld F317L/V/I/C, T315A met Nilotinib 2 x 400 mg per dag of Bosutinib 1 x 500 mg per dag
	Intolerantie en bijwerkingen	Elke TKI die niet in de 1 ^e lijn wordt gebruikt, de keuze hangt van de patiënt af en de reactie op de behandeling. Dosis worden waar nodig aangepast.
3 ^e lijn en verdere lijnen	Behandeling slaat niet aan of resistentie	Elke TKI die niet in de 1 ^e lijn wordt gebruikt, naar aanleiding van een <i>BCR-ABL</i> mutatie analyse: bijvoorbeeld, T315I met Ponatinib 1 x 45 mg per dag of een lagere dosis als het niet goed wordt verdragen; een lagere dosis na een eerste reactie; de voorkeur wordt ook aan Ponatinib gegeven als de 1 ^e en 2 ^e lijn niet aanslaan en er geen specifieke mutaties aanwezig zijn.
	Weinig reactie op 2 of meerdere TKI's	Overweeg stamcel transplantatie

* Hydroxyureum wordt aan symptomatische patiënten gegeven die wachten op de bevestiging dat ze CML hebben, IFNα in combinatie met TKI's is een recente benadering van de eerste lijn CML-behandeling.

** Zie tabel 5 voor alle specifieke mutaties

Toxiciteit, bijverschijnselen en complicaties

Net als vrijwel alle andere geneesmiddelen geeft een behandeling met TKI's ongewenste bijwerkingen en complicaties. Uw arts zal deze bijwerkingen, uw algehele gezondheid en mate van CML in overweging nemen bij het kiezen van een TKI voor u. Volgens ELN moeten de volgende soorten bijwerkingen in acht worden genomen:

- Hematologische bijwerkingen zoals abnormale verlagingen van het bloedbeeld (neutropenie, trombocytopenie en anemie). Deze veranderingen treden voornamelijk op tijdens de eerste behandelingsfase. Het kan zijn dat u de dosis een tijdje moet verlagen maar het is meestal niet nodig om uw TKI te veranderen.
- Niet-hematologische bijwerkingen:
 - "Bijwerkingen" die van invloed zijn op hoe u de behandeling verdraagt en die uw kwaliteit van leven verminderen. Ongeveer 30% van de patiënten moet vanwege deze bijwerkingen van behandeling veranderen.
 - Veranderingen die uw gezondheid en kwaliteit van leven beïnvloeden of zelfs tot de dood leiden, kunnen "complicaties" worden genoemd. Maar liefst 15% van de patiënten heeft vanwege deze complicaties een andere behandeling nodig.

Zoals bij alle medicijnen, kan het gebruik van elke TKI leiden tot toxiciteit (vergiftiging) die echter niet vergelijkbaar is met die van chemotherapie. Toxiciteit veroorzaakt complicaties waar voor elke patiënt rekening mee gehouden moet worden bij het kiezen van de juiste TKI. Als u een bepaalde ziekte of aandoening heeft of heeft gehad, kan dit een reden zijn om u een bepaalde TKI niet te geven.

Ziekte van de slagaders (hart- en vaatziekten) is bijvoorbeeld een sterke contra-indicatie voor het gebruik van Nilotinib eerste lijn en Ponatinib tweede of derde lijn, tenzij er geen andere behandelingsoptie is. Slechte zuurstoftoevoer (respiratoir falen) en longziekte (pleuropulmonale ziekte) zijn sterke contra-indicaties voor eerste lijn Dasatinib. Imatinib mag niet worden gegeven aan patiënten met ernstige nierproblemen (nierfunctiestoornis). Er zijn momenteel geen andere sterke contra-indicaties voor Imatinib of Bosutinib bekend.

Het risico op verstopping van de slagaders (arteriële occlusieve ziekte) is het hoogst bij Ponatinib, gevolgd door Nilotinib, en een stuk lager bij de andere TKI's.

Waterophoping rond de longen (pleurale effusie) komt voornamelijk voor bij een behandeling met Dasatinib.

Bij elke TKI kan diarree of obstipatie optreden. Diarree komt vooral voor bij Bosutinib, maar dit gaat meestal vanzelf over. De problemen kunnen minder zijn met een dosis van 1 x 400 mg Bosutinib per dag en het middel loperamide kan de symptomen helpen voorkomen of behandelen.

Het bloedsuiker kan verhoogd worden (hyperglycemie) met voornamelijk Nilotinib en moet nauwlettend in de gaten worden gehouden. Nilotinib kan ook een hoog cholesterolgehalte in het bloed veroorzaken.

Toxiciteit van de lever (hepatotoxiciteit) kan door elke TKI worden veroorzaakt, maar treedt voornamelijk op bij het gebruik van Bosutinib en Nilotinib. Gewoonlijk worden alleen de aanduidingen dat er sprake is van een leverontsteking verhoogd zonder dat er echt sprake is van leverbeschadiging.

Bloedcelverlagingen (cytopenie) treden tijdens de eerste weken van de therapie met alle TKI's op. Deze effecten kunnen meestal worden geregeld met ondersteunende zorg.

Nilotinib en Bosutinib kunnen een toename van het eiwit lipase met zich meebrengen. Dit kan soms leiden tot een ontsteking van de alvleesklier waardoor een andere TKI zal moeten worden voorgeschreven.

Behandelingsmogelijkheden voor resistente *BCR-ABL* mutaties

Ervaring met eerste lijn behandeling bij patiënten met CML laat zien dat 10% tot 15% van de patiënten resistent is tegen Imatinib en minder dan 10% van de patiënten resistent is tegen een tweede generatie TKI. Resistentie betekent dat er geen goede reactie op de behandeling wordt bereikt. Resistentie kan optreden doordat patiënten hun medicatie niet volgens het voorschrift innemen of doordat ze een specifieke *BCR-ABL* mutatie hebben die niet op de TKI reageert. Mutaties zijn de oorzaak van resistentie bij één van de drie resistente patiënten in de chronische fase en bij twee van de drie resistente patiënten in de versnelde of blastaire fase.

Tabel 5 toont de aanbevolen TKI's in geval van *BCR-ABL* resistentiemutatie en geldt voor elke behandelingslijn:

Tabel 5.

Welke mutaties?	Welke behandeling?
Patiënten met de T315I mutatie	Ponatinib
Patiënten met de F317L/V/I/C, T315A mutatie	Nilotinib, Bosutinib* of Ponatinib
Patiënten met de V299L mutatie	Nilotinib of Ponatinib
Patiënten met de Y253H, E255V/K, F359V/I/C mutatie	Dasatinib, Bosutinib* of Ponatinib

* Het moet nog bevestigd worden of Bosutinib patiënten met mutaties, waaronder E255V of E255K effectief kan behandelen.

Behandeling voor gevorderde fase CML

Heel weinig patiënten komen in de CML gevorderde fase. De ELN-experts bevelen artsen aan om de stappen in Tabel 6 te volgen om de eindfase van de ziekte te behandelen.

Tabel 6.

Aanbevolen behandeling voor CML in de gevorderde fase	
Voorkomen van ziekte progressie door <i>BCR-ABL</i> te elimineren	<ul style="list-style-type: none"> Zorg ervoor dat de TKI behandeling goed werkt
Verschijsing van risicovolle aanvullende chromosomale afwijkingen (ACA) als teken van vroege progressie	<ul style="list-style-type: none"> Hou goed in de gaten, overweeg om de behandeling te versterken met Ponatinib of door stamceltransplantatie
Primaire blastaire fase	<ul style="list-style-type: none"> Begin met Imatinib, verander vervolgens naar een tweede generatie TKI gebaseerd op de aanwezigheid van specifieke mutaties
Resistentie tegen een tweede generatie TKI in de eerste lijn of tweede lijn	<ul style="list-style-type: none"> Gebruik Ponatinib tenzij er sprake is van cardiovasculaire risicofactoren of gebruik een geneesmiddel dat in klinische onderzoeken wordt getest Overweeg stamceltransplantatie
Ponatinib slaat niet aan	<ul style="list-style-type: none"> Vroege stamceltransplantatie wordt aanbevolen aangezien het risico dat de ziekte vordert, hoog is
Versnelde fase	<ul style="list-style-type: none"> Behandel de patiënt als groot risico; doe een stamceltransplantatie als er geen optimale reactie wordt verkregen
Ontwikkeling naar blastaire fase	<ul style="list-style-type: none"> Probeer om de ziekte naar een tweede chronische fase terug te brengen Resultaat met momenteel beschikbare TKI is slecht (korter dan 1 jaar) Overweeg om chemotherapie toe te voegen De keuze van TKI moet gebaseerd zijn op eerdere behandeling en van <i>BCR-ABL</i> mutatie status Nadat de tweede chronische fase is bereikt, voert u meteen een stamceltransplantatie uit

Stamceltransplantatie

Als geen van de geneesmiddelen die voor CML worden aanbevolen effectief of beschikbaar is, kan uw arts u aanraden om stamcellen van een gezonde donor te krijgen. Deze procedure wordt allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) genoemd en kan genezing bieden.

Stamceltransplantatie kan een mogelijkheid zijn voor CML patiënten in de chronische fase die niet reageren op, of intolerant zijn voor, twee of meerdere TKI's. In landen waar levenslange TKI-behandeling te duur is, kan stamceltransplantatie een goedkopere behandelingsoptie zijn voor patiënten in de chronische fase van CML. Stamceltransplantatie blijft een mogelijkheid voor patiënten in de versnelde fase die geen optimale respons bereiken en voor patiënten in de blastaire fase van de ziekte. Voordat patiënten een stamceltransplantatie krijgen, worden ze behandeld met TKI. In de ongecontroleerde, resistente blastaire fase wordt stamceltransplantatie afgeraden. Voor deze patiënten is chemotherapie en/of palliatieve zorg wellicht geschikter.

Kwaliteit van het leven

Door het succes van de TKI-behandeling leven veel patiënten nu bijna net zo lang als mensen zonder CML. Kwaliteit van het leven is steeds belangrijker geworden en de door de patiënt ingevulde en verwerkte vragenlijsten zijn van groot belang voor het begrijpen van de uitdagingen waarmee CML patiënten op de langere termijn worden geconfronteerd. Aanvullend onderzoek is nodig om de levenskwaliteit van alle CML patiënten in de toekomst nog verder te verbeteren.

Behandelingsvrije remissie

Patiënten die goed hebben gereageerd op behandeling met TKI's en die gedurende een lange periode een diepe moleculaire reactie hebben behouden, hebben mogelijk geen TKI-behandeling meer nodig. Sommige van deze patiënten komen in aanmerking om te proberen de behandeling onder medisch toezicht te staken. Het op deze manier stoppen van de behandeling staat bekend als behandelingsvrije remissie (TFR). Er moet opgemerkt worden dat sommige patiënten die in aanmerking komen voor TFR, er de voorkeur aan geven de behandeling voort te zetten.

Volgens de aanbevelingen van ELN **moet** aan de volgende criteria worden voldaan voordat de behandeling kan worden gestopt:

- Patiënt bevindt zich in de eerste chronische CML fase.
- Patiënt is gemotiveerd om de behandeling te stoppen en communiceert goed.
- De patiënt heeft toegang tot kwantitatieve PCR van hoge kwaliteit met onderzoeksresultaten die snel beschikbaar zijn.
- Patiënt vindt het goed dat hij/zij na het stoppen van de behandeling vaker wordt gecontroleerd. Dit betekent maandelijks gedurende de eerste 6 maanden, elke 2 maanden in de 6 tot 12 maanden erna en vervolgens elke 3 maanden.

Bovendien moet aan de volgende **minimale criteria** worden voldaan voordat de behandeling kan worden gestopt:

- De patiënt neemt de huidige TKI in de eerste of tweede lijn aangezien intolerantie tegen de TKI de enige reden was om deze te veranderen.
- De patiënt heeft typische *BCR-ABL*transcripties.
- Patiënt heeft langer dan 5 jaar TKI ontvangen (of een tweede generatie TKI voor langer dan 4 jaar).
- De patiënt heeft al langer dan 2 jaar DMR (MR⁴ of beter).
- De patiënt heeft niet eerder een behandeling gehad die niet aansloeg.

De aanvullende criteria voor het stoppen van de behandeling worden als **optimaal** beschouwd wanneer:

- Patiënt heeft langer dan 5 jaar een TKI-behandeling ondergaan.
- Patiënt is langer dan 3 jaar in DMR als MR⁴.
- Patiënt is langer dan 2 jaar in DMR als MR^{4,5}.

Zelfs als aan alle bovengenoemde criteria is voldaan kunnen niet alle patiënten na het stoppen van de behandeling, TFR behouden. In klinische onderzoeken kwam de ziekte bij ongeveer 50% van de patiënten na stopzetting van TKI terug. Dit gebeurde meestal binnen de eerste 6 tot 8 maanden. Daarom zijn frequente, moleculaire onderzoeken in het eerste jaar nadat de behandeling gestopt is erg belangrijk. Hoewel de ziekte na een jaar TFR zelden terugkomt, kan dit toch na vele jaren weer gebeuren. Patiënten moeten daarom levenslang om de 3 maanden worden gecontroleerd om te voorkomen dat de ziekte zich onopgemerkt manifesteert. Patiënten met een moleculair recidief kunnen de TKI-behandeling meestal hervatten. De meeste van deze patiënten (90% tot 95%) bereiken dan opnieuw een niet-aantoonbaar niveau van de ziekte.

Als u TFR overweegt bespreek dit dan met uw arts. Uw arts dient de mogelijke risico's en voordelen samen met u te bespreken. De uiteindelijke beslissing om de TKI-behandeling te stoppen, moet samen door u en uw arts worden genomen.

Zwangerschap en ouderschap

U bevindt zich misschien in een stadium van uw leven waarin u van plan bent een gezin te stichten. En misschien wilt u weten hoe uw ziekte en behandeling deze plannen kunnen beïnvloeden.

Het is gebleken dat mannen die een TKI van de eerste of tweede generatie gebruiken, geen grotere kans hebben op afwijkingen bij hun kinderen dan mannen die het niet gebruiken. Daarom hoeven mannen die van plan zijn een kind te verwekken niet te stoppen met het gebruik van Imatinib, Bosutinib, Dasatinib of Nilotinib. Er zijn momenteel weinig of geen gegevens over de effecten van andere TKI's op sperma of kinderen.

Bij vrouwen zijn alle TKI's tijdens de zwangerschap verboden en moet inname worden stopgezet omdat TKI's schadelijk kunnen zijn voor ongeboren kinderen. Vrouwen wordt aangeraden om de mogelijkheden van voortzetting of stopzetting van de behandeling en eventueel voortzetting of stopzetting van de zwangerschap met hun arts te bespreken; dit geldt vooral bij vrouwen in een verder gevorderd stadium van de ziekte. Indien nodig kan IFNa worden gebruikt om CML tijdens de zwangerschap onder controle te houden. Vrouwen mogen geen TKI's gebruiken als zij borstvoeding geven omdat kleine hoeveelheden ervan in de moedermelk terecht komen.

Vrouwen die zwanger willen worden en in aanmerking komen voor TFR kunnen de TKI-behandeling stopzetten. Vrouwen die tijdens de zwangerschap MMR verliezen, hoeven de behandeling meestal niet opnieuw te starten voordat ze gaan bevallen. Vrouwen die MMR verliezen voordat ze zwanger worden, moeten de behandeling hervatten. Zodra ze weer duurzame DMR hebben bereikt, kunnen ze proberen een tweede behandeling te stoppen en vervolgens proberen zwanger te raken.

Dankwoord

Deze samenvatting is gebaseerd op het artikel *European LeukemiaNet 2020-aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie* dat werd gepubliceerd in het medische tijdschrift *Leukemia* in 2020 (volledige referentie: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, RT et al. European LeukemiaNet 2020-aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie. *Leukemie* **34**, 966-984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). U kunt het originele artikel openen en downloaden op <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

De werkgroep wil Lidija Pecova voor de ondersteuning van het projectmanagement en Marion Alzer voor het opstellen en bewerken van deze samenvatting bedanken.

Dit document is het resultaat van een echt patiëntgestuurd project. De volledige en definitieve redactionele inhoud valt in het geheel en volledig onder de verantwoordelijkheid van het CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), gepresenteerd door de Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Zwitserland.

Het project, inclusief vertalingen, werd gefinancierd via een onbeperkte educatieve subsidie van Pfizer aan het CML Advocates Network.

Auteurschap en eigendom van dit document berusten uitsluitend bij het CML Advocates Network.

Dit document is in meerdere talen beschikbaar op <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Versie: 15 September 2020 (v1. 0/2020)