

RICHTLIJN Chronische Myeloïde Leukemie
Initiatiefnemer: HOVON MPN werkgroep

In samenwerking met: Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Versiedatum: 14-04-2018

Autorisatiedatum: 06-06-2018

Samenstelling werkgroep:

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

dr. P.A.W. Te Boekhorst

dr. E.F.M. Posthuma

dr. S.K. Klein

dr. M. Hoogendoorn

prof.dr. J.H.F. Falkenburg

dr. B. Van der Reijden

dr. B.J. Biemond

prof.dr. G.M.J. Bos

dr. E.J. Petersen

prof.dr. N. Blijlevens

dr. W.M. Smit

prof. dr. G.E.G. Verhoef

prof.dr. E. Vellenga

dr. N. Thielen

prof.dr. J.J. Cornelissen

prof.dr. G.J. Ossenkoppele

dr. P.E. Westerweel

Colofon

RICHTLIJN CHRONISCHE MYELOIDE LEUKEMIE

©2018

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

HOVON centraal bureau

VU medisch centrum

PK 5X 172

Postbus 7057 MB Amsterdam

Tel: 020 44 42958

www.hovon.nl

jjwm.janssen@vumc.nl

Algemeen

Inleiding

Sinds 2001 hebben tyrosinekinaseremmers (TKIs) de vooruitzichten van patiënten met CML sterk verbeterd. Chronische fase patiënten die een diepe moleculaire respons bereiken hebben inmiddels een overleving die die van de normale bevolking evenaart.¹ Voor hen is echter het omgaan met bijwerkingen regelmatig een zware opgave.

Aan de andere kant is er voor een steeds groeiend deel van hen een mogelijkheid voor het staken van de behandeling, een fase waarin overigens ook belangrijke problemen kunnen spelen en strikte controle geïndiceerd is. Helaas zijn de resultaten voor patiënten in verder gevorderde stadia van de behandeling nog steeds teleurstellend, maar gelukkig betreft dit slechts een beperkte groep.

Hoewel CML een lage incidentie heeft van ongeveer 1 per 100.000 is door de toegenomen overleving de prevalentie sterk aan het toenemen waarbij verschillende modellen een prevalentie rond 2050 van ongeveer 30 tot 45 per 100.000 in de bevolking voorspellen². Dat betekent dat zelfs huisartsen steeds vaker CML-patiënten in hun populatie zullen tegenkomen en ook bij hen kennis betreffende de ziekte en de behandeling ervan relevanter wordt.

CML valt per 2017 onder het werkveld van de HOVON MPN-werkgroep. De MPN-werkgroep is evenals in eerdere richtlijnen gemeld, van mening dat de behandeling van CML plaats moet vinden in centra waar aantoonbare affiniteit bestaat met CML-behandeling, 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. In alle andere gevallen wordt geadviseerd patiënten naar centra te verwijzen waar de ervaring en interesse wel aanwezig is en ten minste te wijzen op CMyLife met betrouwbare en onafhankelijke informatie over diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met CML.

In deze richtlijn zullen de gegevens zoals reeds bekend ten tijde van het opstellen van de vorige richtlijnen niet uitputtend worden herhaald, maar worden vooral de nieuwste gegevens betreffende effectiviteit en veiligheid van de behandeling van CML beschreven. Veel aandacht wordt geschonken aan de noodzaak tot goede monitoring, het omgaan met bijwerkingen van de verschillende TKI's en het staken van de behandeling.

Aanleiding

In de afgelopen jaren heeft de leukemiewerkgroep tweemaal eerder richtlijnen voor de behandeling van CML gepubliceerd waarvan de laatste versie in 2014.³ Nieuwe gegevens betreffende effectiviteit en bijwerkingen van de beschikbare middelen, belangrijke gegevens uit "population-based" registries, nieuwe studies, onder andere met nieuwe middelen, het beschikbaar komen van generiek imatinib en bovenal de gegevens over het stoppen van de behandeling met tyrosinekinaseremmers maken een update van de richtlijnen nu noodzakelijk.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling van CML bij volwassenen. Hier wordt beschreven hoe optimale diagnostiek en vervolgonderzoeken dienen te worden verricht en welke behandelkeuzes gemaakt kunnen of moeten worden op basis van verschillende overwegingen ten tijde van het stellen van de diagnose en tijdens behandeling van de ziekte.

De richtlijn beoogt niet een volledig leerboek te zijn, maar beoogt aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een optimale overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal. Op de website www.hematologienederland wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

Doelgroep

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

Overzicht uitgangsvragen

Voorafgaande 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 verschillende modules van deze richtlijn.

1. Welke diagnostiek dient te worden verricht bij een verdenking op CML?
2. Hoe dient een nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase te worden behandeld?
3. Welke therapiedoelen worden bij de behandeling van CML in de chronische fase nagestreefd?
4. Hoe wordt het effect van de behandeling gecontroleerd?
5. Welke behandeling moet worden gegeven bij onvoldoende respons of intolerantie op eerstelijnsbehandeling in de chronische fase van CML?
6. Welke behandeling moet worden gegeven bij onvoldoende respons of intolerantie op tweedelijnsbehandeling in de chronische fase van CML?
7. Hoe moet omgegaan worden met bijwerkingen van de behandeling?

8. Hoe moet CML in acceleratiefase of blastencrisis worden behandeld?
9. Onder welke voorwaarden kan de behandeling met CML gestaakt worden en hoe dient follow-up in die setting te geschieden?
10. Hoe moet omgegaan worden met zwangerschap(svens) tijdens de behandeling van CML?

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

Diagnostiek en definities

Aanbevelingen bij diagnose:

- Anamnese: o.a. klachten van hyperviscositeit en constitutionele symptomen. Voorgeschiedenis (lever- en pancreasproblematiek, long- en luchtwegziekten en cardiovasculaire ziekten).
- Miltgrootte (lichamelijk onderzoek en/of echografie).
- Cardiovasculair risicoprofiel inclusief bloeddruk, glucose en cholesterolspectrum
- Lab: Hb, trombo's, leukocyten differentiatie, kreatinine, Na, K, fosfaat, LDH, urinezuur.
- Beenmerg: morfologie, PA bij dry tap, cytogenetica (t(9;22) of variant-translocaties en/of additionele cytogenetische afwijkingen). Optioneel FISH.
- Berekening prognostische risicoscores, Sokal, Euro, ELTS.
- 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).
- Indien acceleratie-/blastenfase bij presentatie: mutatie-analyse.
- Optioneel: opslag celpellets ("snaps") bij diagnose ten behoeve van latere sequentieanalyse van het specifieke DNA-breukpunt voor (digitale) DNA-PCR.

Overwegingen:

Op basis van de voorgenoemde gegevens wordt de diagnose "Chronische myeloïde leukemie (CML) BCR-ABL1+" conform de WHO –classificatie van 2016 definitief gesteld en vastgesteld of de ziekte zich in chronische, acceleratie- of blastfase ("blastencrisis") bevindt (zie Tabel 1). Meestal presenteert de ziekte zich in de chronische fase, maar bij $\pm 5\%$ is er bij diagnose al een acceleratiefase en bij $<1\%$ is de CML reeds in blastencrisis. Er bestaan duidelijke verschillen in de definities voor acceleratiefase (AP) en blastencrisis (BC) tussen die van de WHO en die van het European Leukemia Net (ELN).⁴ (zie Tabel 1). De WHO-criteria komen meer overeen met de ziekte-definitie voor acute myeloïde leukemie: bij een percentage blasten $\geq 20\%$ wordt gesproken van een blastencrisis, terwijl dit volgens de ELN pas bij $\geq 30\%$ het geval is. De leukemiewerkgroep geeft de voorkeur aan de ELN-criteria omdat alle grote klinische studies hiervan gebruik hebben gemaakt. Voor de diagnose acceleratiefase wordt

derhalve een blastenpercentage van meer dan 15% aangehouden en voor die van blastencrisis $\geq 30\%$.

Voor het voorspellen van CML-gerelateerde dood van patienten met CML in chronische fase die behandeld worden met een TKI is de ELTS-score gevalideerd.⁵ De Sokal- en Euro-scores zijn niet gevalideerd voor CML patienten die een TKI-behandeling krijgen, maar zijn redelijke alternatieven gezien hun veelvuldige toepassing in klinische trials.

Bij 5-10 % van de patiënten wordt bij diagnose niet een standaard translocatie tussen de chromosomen 9 en 22 gevonden, maar is er een derde, vierde of soms zelfs vijfde chromosoom in de translocatie 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.

Patiënten kunnen echter naast de translocatie tussen 9 en 22 nog andere afwijkingen hebben in de Philadelphia-chromosoom-positieve cellen. Trisomie 8, trisomie 19, deletie 7/del(7q), verdubbeling van het Philadelphia chromosoom, isochromosoom 17 en afwijkingen aan 3q26.2, waar het EVI1 locus zich bevindt, worden in totaal bij ongeveer 7% gezien.⁸ Een deel van deze afwijkingen wordt frequent gezien bij progressie van chronische naar acceleratie- of blastenfase en als ze bij diagnose aanwezig zijn is het risico op ziekteprogressie groter.⁸ Het lijkt hier vooral te gaan om isochromosoom 17, deletie 7/del(7q) en de 3q26.2 afwijkingen terwijl trisomie 8, een verdubbeling van het Ph-chromosoom en -Y waarschijnlijk onschuldig zijn.⁹

Indien chromosomaal onderzoek gebruikt wordt voor responsmonitoring kunnen bij 9% van de patiënten ook afwijkingen gezien worden in de Philadelphia-*negatieve* cellen.¹⁰ 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%.¹¹ Ondanks deze bevindingen lijkt het routinematig controleren van het cytogenetisch onderzoek van het beenmerg niet geïndiceerd.

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. Centra die deelnemen aan de HOVON 142 studie worden aangemoedigd nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase in deze studie te includeren. (SORT C)
3. *Buiten studieverband* kan gekozen worden uit één van de twee volgende strategieën. De eerste is om iedere patiënt imatinib te geven. Verandering van therapie naar een

tweede- of derdegeneratie TKI vindt plaats op basis van falen van de therapie (zoals gedefinieerd in Tabel 2) wanneer er geen twijfel is over therapietrouw of farmacokinetische problemen en dient gestuurd te worden door het eventuele aanwezigheid van mutaties in het ABL-kinasedomein. De tweede strategie is risicogestuurde behandeling: patiënten met een lage ELTS- of Sokalscore worden behandeld met imatinib 1 dd 400 mg. In de intermediaire- en hoogrisicogroepen worden patiënten behandeld met een 2G-TKI. (SORT A)

Overwegingen

Bij de beslissing welke strategie voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde CML te volgen en welk middel te kiezen kunnen de volgende factoren worden meegenomen: kosten van de behandeling, individuele voorkeuren en wensen van de patiënt, leefpatroon, beroep (bijvoorbeeld in ploegendienst) en bijkomende medicatie (in verband met interacties). De mogelijkheid om eerder te kunnen stoppen met de behandeling door gebruik van 2G-TKIs kan eveneens meegewogen worden en dit kan bij zwangerschapswens van groot belang zijn.

Patiënten met longziekten, perifeer of centraal vaatlijden, of ongecontroleerde risicofactoren daarvoor, worden bij voorkeur **niet** met een 2G-TKI behandeld. Wanneer dasatinib gegeven wordt dient men alert te zijn op het ontstaan van pleuravocht en pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Bij nilotinib is agressief cardiovasculair risicomanagement noodzakelijk. Onafhankelijk van het voorgeschreven middel dient roken krachtig ontraden te worden, omdat roken de kans op progressie naar blastencrisis sterk verhoogt.¹³

De maximale dosis nilotinib is 2 dd 300 mg zowel in de 1^e als in de 2^e lijn in de chronische fase gezien de verhoogde kans op vasculaire bijwerkingen bij de hoge dosis. De dosis dasatinib in de chronische fase bedraagt 1 dd 100 mg. De dosis bosutinib is, conform de recent gepubliceerde BFORE-studie, 1 dd 400 mg.¹⁴

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 2). (SORT A)
2. Als de patiënt reeds een tweedelijnsbehandeling krijgt dient de desbetreffende ELN-responsmijlpalentabel gehanteerd te worden (zie Tabel 3). (SORT A)

Overwegingen

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 2. 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 co-medicatie. 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.

Voor het beoordelen van het resultaat van de behandeling zijn door de ELN responsmijlpalen gedefinieerd. Deze staan voor de eerstelijnsbehandeling vermeld in Tabel 2. 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 niet geïndiceerd. Bij falen van de therapie is echter onverwijld actie noodzakelijk. Dat betekent dat onderzoek gedaan moet worden naar de oorzaak van het falen van de therapie, waarbij zoals bij elk consult speciale aandacht moet bestaan voor therapietrouw, eventueel een bloedspiegelbepaling¹ kan worden verricht om farmacokinetische oorzaken van het gebrek aan respons vast te stellen en mutatieanalyse. Bij een subtherapeutische bloedspiegel van imatinib (zie Tabel 4) is een verhoging van de dosis mogelijk en goedkoper dan een overschakeling naar een 2G-TKI. Als de bloedspiegel goed is dient de patiënt in afwachting van de resultaten van het mutatieonderzoek op een ander middel overgezet te worden.

De aangepaste responsmijlpalen voor de tweedelijnsbehandeling houden verband 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 huidige tweedelijns therapie. De diepte van de vereiste respons in de tweede lijn is daarom wat minder strikt dan bij de eerstelijns therapie waarbij een BCR-ABL-niveau van <1% na 12 maanden behandeling als optimaal wordt beschouwd maar uiteindelijk ook een waarde van <0,1% de voorkeur heeft. Falen van tweedelijns therapie bestaat pas bij BCR-ABL-niveaus boven 10% na één jaar.⁴

Hoe wordt het effect van de behandeling gecontroleerd?

Aanbevelingen

1. Responsbepaling na diagnose wordt verricht middels BCR-ABL-metingen in perifere 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. (SORT A)
3. Bij een niet meetbaar BCR-ABL-sigitaal dient de gevoeligheid van de test te worden weergegeven. (SORT A)

¹ Bloedspiegelbepalingen van de verschillende TKI's worden verricht in het laboratorium van de apotheek van het VU medisch centrum te Amsterdam.
adres: VU medisch centrum, Laboratorium KFA (ZH0 D 111); Postbus 7057; 1007 MB Amsterdam

4. Nauwgezette responsmonitoring moet bij een CML in de chronische fase in het eerste jaar elke 3 maanden plaats te vinden. 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 2. (SORT A)
5. 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 acceleratiefase of blastencrisis uit te sluiten⁴. Als het BCR-ABL-niveau in het perifere bloed rond 1% blijft fluctueren en het beenmerg een complete cytogenetische respons toont, dan kan dit beschouwd worden als een acceptabele (weliswaar niet-optimale) respons en is er geen reden de huidige behandeling te veranderen. (SORT A)
6. Als eenmaal een stabiele MMR bereikt is, kunnen in de chronische fase de “face-to-face” contacten vervangen worden door telefonische of video-consulten. (SORT C)

Overwegingen

De meest gebruikte kwantitatieve PCR-methode berust op het Taqman principe. Hierbij wordt, naast het aantal kopieën BCR-ABL, parallel ook het aantal kopieën van een controle-gen meegemeten. Dit betreft bij voorkeur GUSB of ABL. De resultaten van deze test 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 anno 2018 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. Een MR⁴ betekent een meetbaar BCR-ABL-niveau onder 0,01%, of een onmeetbaar niveau bij tenminste 10.000 ABL-transcripten of tenminste 32.000 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 MR⁵ 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 recente publicatie.¹⁵

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 major moleculaire respons hebben behaald terug naar eens per 4-6 maanden. Voor patiënten die op de genoemde tijdstippen 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.⁴ Beenmerganalyse wordt geadviseerd bij diagnose, bij aanhoudende graad 3-4 hematologische toxiciteit en in geval van falen van de therapie, teneinde progressie naar acceleratiefase of blastencrisis uit te sluiten⁴. Daarnaast kan 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.

Videoconsulten 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?

1. Bij onvoldoende respons op eerstelijnsbehandeling moet controle van de terapietrouw en resorptie door middel van een bloedspiegelbepaling plaatsvinden. (SORT B) (Zie Tabel 4). Bij therapeutische spiegels dient de TKI bij falen van de behandeling direct te worden vervangen door een ander middel. Overschakelen van imatinib naar 2G-TKI en van 2G-TKI naar 3G-TKI is het meest kansrijk voor succes. (SORT B) De keuze tussen de verschillende 2G-TKIs moet worden gebaseerd op comorbiditeiten. (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 5). (SORT A)
3. Bij diagnose dient geen mutatieanalyse verricht te worden. Dit moet wel gebeuren 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 kan de dosis verlaagd worden tot 1 dd 30 of 1 dd 15 mg, op geleide van nauwgezette responscontrole. (SORT B) Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan een startdosis van 30 mg overwogen worden. (SORT B) Bij tolerantieproblemen kan de dosis ponatinib reeds bij een BCR-ABL-percentages van 1%, (overeenkomend met een complete cytogenetische respons) verlaagd worden. (SORT B) Bij gebruik van ponatinib is strikt cardiovasculair risicomanagement geïndiceerd. (SORT A)

Overwegingen

Zie hiervoor “**Hoe moet omgegaan worden met bijwerkingen van de behandeling?**”.

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

1. Bij intolerantie voor 2G-TKIs in de tweede lijn kan een andere 2G-TKI geprobeerd worden. (SORT B) Bij intolerantie voor twee 2G-TKIs in respectievelijk de eerste en de tweede lijn kan imatinib als derde lijn overwogen worden. (SORT B)
2. Bij onvoldoende respons op tweedelijsbehandeling moet de therapietrouw en resorptie gecontroleerd worden door middel van een bloedspiegelbepaling. (SORT B)
3. De responsmijlpalen zoals vermeld in Tabel 3 moeten gehanteerd worden bij het beoordelen van de respons op tweedelijsbehandeling. (SORT C)
4. Bij falen van de tweedelijsbehandeling dient in afwachting van het resultaat van de BCR-ABL-mutatie-analyse, overgeschakeld te worden van een 2G-TKI naar een 3G-TKI. (SORT B)
5. Bij falen van de therapie moet alleen overgeschakeld worden tussen 2G-TKIs als er een mutatie aantoonbaar is waarbij de alternatieve 2G-TKI wel activiteit zou moeten hebben (Zie Tabel 5). (SORT A)
6. Mutatieanalyse dient ook verricht worden indien bij herhaling een respons in de categorie “waarschuwing” wordt behaald. (SORT B)
7. 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 30 mg of 1 dd 15 mg, op geleide van nauwgezette responscontrole. (SORT B) Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan een startdosis van 30mg overwogen worden (SORT B). Bij tolerantieproblemen kan de verlaging al bij een BCR-ABL-percentages van 1% (overeenkomend met een complete cytogenetische respons) overwogen worden. (SORT B)
8. Strikt cardiovasculair risicomangement is noodzakelijk bij gebruik van ponatinib. (SORT A)
9. Als onvoldoende respons een reden is om naar derdelijnstherapie over te gaan moet bij geschikte patiënten HLA-typing 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)
10. Bij derdelijsbehandeling moet vooral in het begin van de behandeling eens per 6 weken een RQ-PCR verricht worden om een inadequate respons snel genoeg te kunnen vaststellen. (SORT B)

Overwegingen

In het algemeen bestaat er voor non-hematologische toxiciteit weinig kruisintolerantie. Moeheid is echter een uitzondering op deze regel. Aanhoudende hematologische toxiciteit onder een TKI verbetert vaak niet op veranderen van middel.

Wanneer de patiënt reeds een tweedelijsbehandeling heeft gekregen zijn de responsmijlpalen anders gedefinieerd (zie Tabel 3). Dit houdt verband 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 huidige tweedelijns therapie. De diepte van de vereiste respons in de tweede lijn is daarom wat minder strikt dan bij de eerstelijns therapie waarbij een BCR-ABL-niveau van <1% na 12 maanden behandeling als optimaal wordt beschouwd maar uiteindelijk ook een waarde van <0,1% de voorkeur heeft. Falen van tweedelijns therapie bestaat pas bij BCR-ABL-niveaus boven 10% na een jaar.⁴

Hoe moet omgegaan worden met bijwerkingen van de behandeling?

1. Bij een graad 3 of 4 hematologische toxiciteit (ANC < 1,0 x 10⁹/l; trombocyten <50 x 10⁹/l) moet de behandeling onderbroken worden en pas hervat bij ANC > 1,5 x 10⁹/l en trombo's >75 x 10⁹/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 filgrastim. Bij aanhoudende diepe trombopenie kan suppletie met trombocytenconcentraten nodig zijn om een trombopene periode te overbruggen. (SORT B)
4. Een allogene stamceltransplantatie dient overwogen te worden bij patiënten die door diepe cytopenieën niet adequaat behandeld kunnen worden met een TKI. (SORT C)
5. Suppletie met calcium- of magnesiumzouten of kinine-bevattende dranken (tonic, "bitter lemon") kan helpen bij spierkrampen tijdens imatinibgebruik. (SORT C)
6. Bij hypofosfatemie tijdens imatinibgebruik moet een vitamine D-deficiëntie worden uitgesloten en zo nodig behandeld worden. (SORT B)
7. Strikt cardiovasculair risicomanagement met adequate behandeling van diabetes, hypercholesterolemie en hypertensie is noodzakelijk bij patiënten die nilotinib of ponatinib gebruiken. (SORT A)
8. Bij patiënten die dasatinib gebruiken en dyspnoisch zijn dient pleuravocht en pulmonale hypertensie uitgesloten te worden. (SORT A)
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 doorgedaan 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 patiënten die kortademig zijn tijdens gebruik van dasatinib dienen de volgende onderzoeken verricht te worden:
 - a. Lichamelijk onderzoek
 - b. X-thorax
 - c. Serum NT-proBNP
 - d. Afhankelijk van bovenstaande resultaten zo nodig een echo cor
 - e. Bij afwijkingen die wijzen op PAH dient een a. pulmonalisangiografie te geschieden.
 - f. Routinematig het NT-proBNP gehalte meten wordt niet aanbevolen. (SORT B)
12. Bij het ontstaan van pulmonale arteriële hypertensie tijdens dasatinibgebruik dient dit middel definitief gestaakt te worden en de behandeling naar een andere TKI overgezet te worden. (SORT A)
13. 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)
14. Bij gebruik van bosutinib moeten de gehalten van transaminases vooral in de eerste drie maanden van de behandeling maandelijks gecontroleerd worden. (SORT A)
15. Voor alle patiënten die 2G-TKIs gebruiken, met name bij gebruik van ponatinib en nilotinib, 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. (SORT A)
16. Bij alle patiënten die worden behandeld met ponatinib of nilotinib dient jaarlijks een enkelarmindex te worden gemeten ter vroegtijdige diagnostiek van stenoses in de beenarteriën. Bij een enkel-armindex van $\leq 0,90$ dient indien mogelijk de behandeling met ponatinib of nilotinib gestaakt te worden. (SORT B)

Overwegingen

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 recent overzichtsartikel.¹⁶ 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 die beschikbaar is in de Apple App store en Google Play

store. (<https://itunes.apple.com/nl/app/hematology-app/id1192670085?mt=8> en <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.everywhereim.Hematology&hl=nl>)

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 trombocytentel getal stijgt boven $75 \times 10^9/l$ of de neutrofielen boven $1,5 \times 10^9/l$ 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. Dan biedt in feite alleen een allogene stamceltransplantatie een kans op aanhoudend herstel van de Ph-negatieve hematopoëse.

Veranderen van medicatie kan soms leiden tot verbetering van het hemogram, maar meestal valt het effect daarvan tegen. Voor anemie kan dan epoetine gegeven worden en voor neutropenie filgrastim. Bij aanhoudende diepe trombopenie kan suppletie met trombocytconcentraten nodig zijn om een trombopene periode te overbruggen.

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.¹⁷ 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 auteurs van dit artikel 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 tot 40% gastro-intestinale klachten in de vorm van misselijkheid en/of diarree.¹⁸ Daarnaast heeft vrijwel iedere patiënt in ieder geval enige mate van periorbitaal oedeem. Ondanks eerdere alarmerende berichten lijkt het ontstaan van hartfalen erg zeldzaam¹⁹. 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.²⁰

Nilotinib induceert geregeld hyperglycemie (rond 7% graad 3-4; $>13,9$ mmol/l) en hypercholesterolemie (vrijwel alleen graad 1-2 verhoging ($<10,34$ mmol/l)).^{21,22} Mogelijk hierdoor is er een verhoogde incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van het middel. In een meta-analyse, gebaseerd op 29 studies met in totaal meer dan 15.000 patiënten, waarin arteriële bijwerkingen tijdens TKI-gebruik werden geanalyseerd was de geschatte incidentie van vaatproblemen 2,8 per 100 patiëntjaren bij nilotinib-gebruik, tegenover slechts 0,1/100 voor imatinib, hetgeen lager was dan alle andere TKIs en dan behandeling met een niet-TKI.²³ Dit betrof zowel perifeer vaatlijden als myocardinfarcten en CVA's. In de ENESTnd studie was er bij afwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren

vrijwel geen verschil tussen imatinib en nilotinib in het voorkomen van vasculaire problemen, maar een sterk verhoogde kans daarop bij aanwezigheid van pre-existente risicofactoren in de nilotinib-behandelde patiëntengroep.^{24 25 26} Mogelijk betreft het hier dus een snelle progressie van al bestaande atherosclerose. Of het risico erop zou worden verminderd door goede behandeling van eventueel ontstane hyperglycemie en/of hypercholesterolemie is niet onderzocht, maar wel aannemelijk.

Bij nilotinibgebruik komt tevens geregeld 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).²⁵

Dasatinib gaf bij 28 % van de patiënten pleuravocht, hoewel daarvan slechts 3% graad 3-4 betrof.²⁷ Dit pleuravocht is een exsudaat en kan ook na enkele jaren gebruik nog optreden en is geassocieerd met een betere CML respons.²⁸ 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.²⁹⁻³¹ Ondanks het ontstaan van pleuravocht kan 85% van de patiënten met de behandeling doorgaan, eventueel na aanpassing van de dosis.²⁷

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een levensbedreigende bijwerking van dasatinib dat bij 1-5% voorkomt.^{27,32} Na het staken van het middel treedt bijna altijd verbetering op, maar compleet herstel is niet gegarandeerd.³³

Arteriële doorbloedingsstoornissen komen bij dasatinib ook vaker voor dan bij imatinib. In de DASISION-studie was het percentage hiervan 5% in de dasatinib-arm en 2% in de imatinib-arm. In een meta-analyse werd de incidentie bij dasatinib op 1,1 per 100 patiëntenjaren geschat.²³ In een andere meta-analyse was het risico bij dasatinib slechts iets lager dan bij nilotinib, waarbij dat vooral veroorzaakt werd door het vrij ruime verschil in de DASISION-studie, die in de eerste meta-analyse niet was meegenomen.³⁴ Van belang is dat in deze studie de exclusiecriteria voor wat betreft pre-existente cardiovasculaire ziekten duidelijk minder strikt waren dan in de ENESTnd studie.

Bosutinib geeft in de eerste tijd na het starten van de behandeling vaak diarree (12% graad 3-4 versus 1% bij imatinib in de BELA-trial).³⁵ Dit kan voorkómen 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 recent gepubliceerde resultaten is de geadviseerde dosis bosutinib 1 dd 400 mg, ook als tweedelijnsbehandeling, ondanks het gebrek aan harde data in die setting.¹⁴ Graad 3 ALAT- en ASAT-verhogingen (>5x ULN) komen bij dit middel geregeld voor (respectievelijk 19% en 9,7%). Deze verhoging verdwijnt meestal snel na staken en recidiveert niet of is minder uitgesproken bij hervatting. De commissie adviseert daarom bosutinib in een dosering van 400 mg per dag voor te schrijven,

Bij bosutinibgebruik lijken weinig arteriële bijwerkingen voor te komen. In de 2-jaars update van de BELA-trial was de frequentie hiervan niet hoger dan met imatinib. In de eerdergenoemde meta-analyse was de incidentie 0,4/100 patiëntenjaren.²³ Wel is verergering van pre-existente pulmonale hypertensie beschreven.³⁶

Ponatinib induceert geregeld hypertensie (9%, graad 3-4 in 2%).^{37,38} 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.³⁹ De genoemde meta-analyse meldt een incidentie van 10,6/100 patientenjaren.²³ 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, vooral omdat deze patiënten meestal geen alternatieve medicamenteuze behandelmogelijkheid hebben.

Monitoring van cardiovasculaire risicofactoren is geïndiceerd bij de start van behandeling, na 3 maanden en vervolgens minimaal jaarlijks. Daarnaast wordt geadviseerd om in ieder geval bij nilotinib en bij ponatinib tenminste jaarlijks een enkel-armindexmeting te verrichten. Hierbij wordt met een dopplerapparaatje en een bloeddrukband 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.

De commissie acht het van belang dat bij elk consult eventuele bijwerkingen van de medicatie met de patiënt besproken worden zodat zo nodig aanpassingen aan de behandeling gedaan kunnen worden.

Hoe moet CML in acceleratiefase of blastencrisis worden behandeld?

1. De diagnose acceleratiefase of blastencrisis moet gebaseerd worden op de ELN-definities. (SORT B)
2. Een acceleratiefase die vastgesteld wordt ten tijde van de diagnose CML moet bij voorkeur behandeld met een 2G-TKI. (SORT A) De geadviseerde dosis voor behandeling van een acceleratiefase is voor nilotinib 2 dd 400 mg en voor dasatinib 1 dd 140 mg. Als alternatief kan imatinib 2 dd 400 mg gebruikt worden (SORT B).
3. Bij een de-novo gediagnosticeerde acceleratiefase moet extra zorgvuldige responsmonitoring verrichten met 6-8-weekse intervallen totdat een optimale respons is bereikt, waarna reguliere monitoring plaats kan vinden. (SORT B)
4. Bij het vaststellen van een acceleratiefase 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)
5. Bij het ontstaan van een acceleratiefase *onder behandeling* met 2G-TKIs moet overgegaan worden naar ponatinib indien geen richtinggevende mutatie gevonden

wordt. Tevens moet een donorsearch gestart worden zodat bij uitblijven van een acceptabele respons een allogene stamceltransplantatie verricht kan worden. (SORT B)

6. Bij een de novo CML in blastencrisis moet gestart worden met dasatinib 1 dd 140 mg. Bij hyperleukocytose of onvoldoende snelle respons: overweeg chemotherapie toe te voegen. Zodra complete remissie bereikt is dient zo snel mogelijk overgegaan te worden tot een allogene stamceltransplantatie, indien mogelijk. (SORT B)
7. Bij patiënten die een BC 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 alloSCT te worden uitgevoerd. (SORT A)
8. Het gewenste responsniveau voor alloSCT is onbekend maar tenminste een complete cytogenetische respons (overeenkomend met een BCR-ABL-niveau van 1%) lijkt wenselijk, een major moleculaire respons optimaal. (SORT B)
9. 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. (SORT C)
10. Bij patiënten met een CML-BC waarvoor een allogene stamceltransplantatie geen optie is dient de TKI voortgezet te worden tot progressie. (SORT B)

Overwegingen

De ELN-criteria voor het vaststellen van een acceleratiefase of blastencrisis zijn klinisch beter gevalideerd dan de WHO-criteria en hebben dan ook de voorkeur (zie Tabel 1).⁴⁰ Wanneer er bij diagnose reeds een acceleratiefase 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 heeft in dergelijke gevallen de voorkeur van de commissie.

Het is zeer ongewoon dat een acceleratiefase 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 acceleratiefase 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 acceleratie zeker opnieuw te gebeuren aangezien sequentiële mutaties geregeld voorkomen, als uiting van genetische instabiliteit van een niet goed onderdrukte CML-kloon (zie Tabel 5). 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. 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. 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 2016 update van de classificatie van hematologische neoplasmata ook de voorlopige 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.⁴⁰

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.⁴¹⁻⁴³ 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 is er een grote retrospectieve serie gepubliceerd waarin er een trend ($p=0,06$) voor betere overleving werd gevonden bij patiënten die initieel met dasatinib werden behandeld ten opzichte van imatinib. Daarnaast induceren dasatinib en nilotinib alsnog 60-80% complete remissies van CML-BC bij eerdere imatinibresistentie, hoewel deze meestal niet duurzaam zijn.^{44,45} Dasatinib passeert bovendien beter de bloed-hersenbarrière dan imatinib.^{46,47} De commissie geeft daarom de voorkeur aan initiële behandeling met dasatinib (1 dd 140 mg) voor een nieuw geconstateerde en niet eerder behandelde CML-BC. Nilotinib is niet geregistreerd voor behandeling van CML-BC.

Er is mogelijk een voordeel voor het combineren van TKI-behandeling met chemotherapie, en zeker bij patiënten die zich presenteren met zeer hoge leukocytengetallen, dan wel niet snel lijken te reageren op de ingestelde TKI-behandeling, moet combinatietherapie overwogen worden. De combinatie verhoogt 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.

Als er eenmaal een complete remissie bereikt is dient, bij daartoe geschikte patiënten, zo snel mogelijk overgegaan te worden tot een allogene stamceltransplantatie. Bij patiënten waarvoor een allogene stamceltransplantatie geen optie is dient de TKI voortgezet te worden tot progressie. 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.^{48,49}

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. Het gewenste responsniveau voor transplantatie is onbekend maar tenminste een complete cytogenetische respons (overeenkomend met een BCR-ABL-niveau van 1%) lijkt wenselijk, een major moleculaire respons optimaal.

In alle situaties moet beoordeeld worden of de patiënt in aanmerking kan komen voor een studie, zoals bijvoorbeeld die met asciminib.

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.⁵⁰ 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.⁵¹

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

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.
2. Elke stoppoging dient besproken te worden in het reguliere overleg met het consultverlenend centrum. (SORT C)
3. Stoppogingen na minder dan 6 jaar worden bij voorkeur begeleid in een centrum met specifieke ervaring met CML-behandeling. (SORT C)
4. 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-sigitaal 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)

5. Patiënten die na staken terugvallen worden bij voorkeur geïnccludeerd in een van de “tweede stop” studies die in 2017 van start zijn gegaan. (SORT C)
6. Buiten studieverband is er geen plaats voor een tweede stoppoging. (SORT A)
7. Patiënten moeten voor het staken van de behandeling geïnformeerd worden over het “TKI-onthoudingssyndroom”. (SORT C)

Overwegingen

In de Franse STIM-studie konden patiënten die een langdurig niet-detecteerbaar BCR-ABL-sigitaal 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).⁵² 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).⁵³ 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. In andere landen zijn inmiddels soortgelijke, minder grote stoponderzoeken verricht. Allen tonen globaal hetzelfde beeld. Zie hiervoor Tabel 6A. 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 6B). 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.⁵² 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.⁵³

Stoppen van de behandeling blijkt zeer veilig. 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. 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.⁵⁴ 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.

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.⁵⁵

Patiënten die na een 1^e mislukte poging een 2^e stoppoging willen doen kunnen in daarvoor lopende studies worden geïncludeerd, maar buiten studieverband wordt dit afgeraden.

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

1. Vrouwelijke CML-patiënten dienen adequate 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 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.
 - i. 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)
 - ii. 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)
 - b. Bij patiëntes die niet aan de criteria voor het staken van de behandeling voldoen kunnen een aantal strategieën gevolgd worden:
 - i. de behandeling wordt overgezet naar 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.

- ii. de behandeling kan gestaakt worden en het BCR-ABL beloop kan afgewacht worden. 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.
4. Bij een zwangere met een de-novo CML in CP in de eerste 12 weken kan met leukaferese de leukocytose symptomatisch behandeld worden. Hierbij kan een bovengrens van $100 \times 10^9/l$ aangehouden worden. (SORT C) Als leukaferese onvoldoende werkzaam is kan interferon gegeven worden. Indien dat niet werkt is hydroxycarbamide een alternatief of een TKI. In het laatste geval is er een voorkeur voor nilotinib gezien de geringe placentapassage. (SORT C)
5. 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)
6. Bij onvoldoende of te trage respons op TKI-behandeling bij aanwezigheid van een CML-BC dient intensieve chemotherapie (bijgegeven) te worden.

Overwegingen

Ongeveer 14% van de patiënten is bij diagnose in de fertiele levensfase tussen 20 en 40 jaar.² 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.⁵⁶

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.⁵⁷

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 eerdergenoemde 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 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. 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 interferonbehandeling. 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 waarmee de leukocytose meestal onder controle gehouden kan worden. Een pragmatisch gekozen bovengrens van $100 \times 10^9/l$ lijkt veilig voor de placentadoorbloeding. 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.⁵⁸

Ook in het tweede en derde trimester heeft qua medicamenteuze behandeling interferon ook de voorkeur, maar is 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. Vanzelfsprekend dient ook een abortus provocatus in deze situatie besproken te worden.

Tabel 1. Definities acceleratie- en blastenfase volgens European LeukemiaNet (ELN) en Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

Acceleratiefase:
<u>ELN criteria:</u>
Blasten in bloed of merg 15-29%, of blasten plus promyelocyten in bloed of merg >30%, met blasten <30%
Basofielen in bloed $\geq 20\%$
Persisterende trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/L$) niet gerelateerd aan therapie
Clonale chromosomale afwijkingen in Ph-positieve cellen (CCA/Ph+), major route, ontstaand tijdens therapie
<u>WHO criteria:</u>
Blasten in bloed of merg 10-19%
Basofielen in bloed $\geq 20\%$
Persisterende trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/L$) niet gerelateerd aan therapie
CCA/Ph+ tijdens therapie
Trombocytose ($> 1000 \times 10^9/L$) niet reagerend op therapie
Toenemende miltgrootte en toenemend leukocytenaantal in bloed, niet reagerende op therapie
Blastenfase
<u>ELN criteria:</u>
Blasten in bloed of merg $\geq 30\%$
Extramedullaire blastenproliferatie, buiten de milt
<u>WHO criteria:</u>
Blasten in bloed of merg $\geq 20\%$
Extramedullaire blastenproliferatie, buiten de milt
Grote foci of clusters van blasten in het beenmergbipt
De ELN-criteria worden in de meeste grote TKI studies gebruikt. Het gebruik van TKI vereist mogelijk een verandering van de grenzen tussen chronische-, acceleratie- en blastenfase en veranderen tot op zekere hoogte de klassieke onderverdeling van CML in 3 fasen, maar de gegevens zijn nog niet voldoende voor een revisie.
CCA/Ph+, clonale chromosoomafwijkingen in Ph+ cellen

Tabel 2. Beoordeling van de respons op tyrosinekinaseremmers als eerstelijnsbehandeling.⁴

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Bij diagnose	n.v.t.	hoogrisicosokal/euroscore of additionele chromosomale afwijkingen in Ph+ cellen behorend tot de 'major route'*	n.v.t.
3 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph+ ≤35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ 36-95%	non-CHR en/of Ph+ >95%
6 maanden	<i>BCR-ABL</i> <1% en/of Ph+ 0%	<i>BCR-ABL</i> 1-10% en/of Ph1 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ >35%
12 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	<i>BCR-ABL</i> 0,1-1%	<i>BCR-ABL</i> >1% en/of Ph+ > 0%
Daarna, onafhankelijk van tijdstip	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	klonale chromosomale afwijkingen in Ph- cellen (-7 of 7q-)	verlies van CHR verlies van CCyR bevestigd verlies van MMR** mutaties additionele chromosomale afwijkingen in Ph+ cellen

N.v.t.=niet van toepassing, Ph+=philadelphiapositieve metafasen, CHR=complete hematologische respons, CCyR=complete cytogenetische respons, MMR=majeure moleculaire respons.

*Chromosoomafwijkingen die vaak voorkomen bij progressie naar acceleratiefase en blastencrisis, namelijk trisomie 8, trisomie Ph+, isochromosoom 17, (i(17)(q10)), trisomie 19 en ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

**In 2 opeenvolgende testen.

Tabel 3. Responsdefinities bij tweedelijns therapie in geval van falen op imatinib.⁴

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Uitgangssituatie	n.v.t.	geen CHR of verlies van CHR op imatinib of niet bereiken van cytogenetische respons op eerstelijns-TKI of hoogrisicosokal/euroscore	n.v.t.
3 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph+ <65%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ 65-95%	geen CHR of Ph+ >95% of nieuwe mutaties
6 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ >65% en/of nieuwe mutaties
12 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤1% en/of Ph+ 0%	<i>BCR-ABL</i> 1-10% en/of Ph+ 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph+ >35% en/of nieuwe mutaties
Daarna, en op elk moment	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	CCA/Ph- (-7 of 7q-) of <i>BCR-ABL</i> >0,1%	verlies van CHR of verlies van CCyR of PCyR nieuwe mutaties bevestigt verlies van MMR* CCA/Ph+

Deze definities zijn gebaseerd op gegevens die zijn gerapporteerd voor nilotinib of dasatinib bij falen van de eerstelijnsbehandeling met imatinib. Zij kunnen ook voor falen van nilotinib en dasatinib als eerstelijnsbehandeling worden gebruikt en zijn voorlopig ook geldig bij gebruik van bosutinib en ponatinib, totdat meer gegevens beschikbaar zijn. Deze definities dienen niet te worden gebruikt bij de evaluatie van de respons op derdelijns therapie.

n.v.t.=niet van toepassing, MMR=*BCR-ABL* ≤0,1% = MR3,0 of beter, CCA/Ph+=klonale chromosomale afwijkingen in Ph+-cellen, CCA/Ph-=klonale chromosomale afwijkingen in Ph-cellen.

*In 2 opeenvolgende onderzoeken, waarvan 1 met een *BCR-ABL*-niveau van ≥1%.

CCyR=complete cytogenetische respons, PCyR=partiële cytogenetische respons, MMR=majeure moleculaire respons.

Tabel 4. Streefwaarden en afnamemomenten voor bloedspiegelbepalingen van TKIs.

	afnamemoment	streefwaarde (ug/L)
imatinib	vlak voor volgende gift	>1000
nilotinib	vlak voor volgende gift	829-1500
dasatinib	vlak voor volgende gift	1,4-3,4
	2 uur na gift	>50

NB spiegelmetingen van bosutinib en ponatinib volgen in 2018.

Tabel 5. In-vitro-gevoeligheid van ongemuteerd *BCR-ABL* en van enkele frequent voorkomende *BCR-ABL*-kinasedomeinmutaties voor imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib en ponatinib.*

<i>BCR-ABL</i>	Imatinib IC50 range (nM)	Bosutinib IC50 range (nM)	Dasatinib IC50 range (nM)	Nilotinib IC50 range (nM)	Ponatinib IC50 range (nM)
ongemuteerd	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.

Referenties

1. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(7):553-561.
2. 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.
3. Janssen JJWM CJ, Posthuma EF, Falkenburg JH, Biemond BJ, Bos GM, Petersen EJ, Schattenberg AV, Smit WM, Verhoef GE, Vellenga E, Westerweel PE, Ossenkoppele GJ. . Richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2014. . *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2014;11:185-98. 2014;11:14.
4. 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.
5. 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.
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. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood.* 2011;118(26):6760-6768.
9. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood.* 2016;127(22):2742-2750.
10. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood.* 2007;110(8):2991-2995.
11. Issa GC, Kantarjian H, Noguera Gonzalez G, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia negative metaphases during CML treatment. *Blood.* 2017.
12. Lauseker M, Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R. The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2014;123(16):2494-2496.
13. 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.
14. 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.
15. Cross NC, 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med.* 2006;12(8):908-916.

20. Jonsson S, Standal T, Olsson B, Mellstrom 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.
21. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood.* 2008;111(8):4022-4028.
22. Rea D GJ, Breccia M, Saglio G, Hughes TP, Kantarjian HM 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. Vol. *Blood* 2012; 120: 1686; 2012.
23. 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.
24. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753.
25. 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.
26. 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.
27. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-2340.
28. Eskazan AE, Eyice D, Kurt EA, et al. Chronic myeloid leukemia patients who develop grade I/II pleural effusion under second-line dasatinib have better responses and outcomes than patients without pleural effusion. *Leuk Res.* 2014;38(7):781-787.
29. 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.
30. 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.
31. Quintas-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.
32. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012;125(17):2128-2137.
33. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J.* 2017;50(1).
34. Haguët H, Douxfils J, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogne JM. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):5-12.
35. 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.
36. Hickey PM, Thompson AA, Charalampopoulos A, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1514-1516.
37. de Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Moslehi J, Humphreys BD. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension.* 2012;60(3):607-615.
38. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1783-1796.
39. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Evaluation of the Benefit/Risk Profile of Ponatinib in CP-CML Patients over Time: 4-Year Follow-up of the Phase 2 PACE Study. *Blood.* 2015;126(23):5142-5142.

40. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer*. 2006;106(6):1306-1315.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan 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.
47. 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.
48. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880-1885.
49. 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.
50. 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.
51. 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*. 2011;118(5):1208-1215.
52. Mahon FX, Rea 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.
53. Mahon F-x, Richter J, Guilhot J, et al. Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response: Results of the Euro-Ski Trial. *Blood*. 2016;128(22):787-787.
54. Richter J, Soderlund S, Lubking 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.
55. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e310-e316.
56. Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S167-176.
57. 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.
58. Chelysheva E, Turkina A, Polushkina E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma*. 2017:1-6.

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: HOVON echelon A t/m C ziekenhuizen.

Verantwoording

Initiatief en autorisatie:

Initiatief: HOVON MPN werkgroep

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum en geldigheid:

Uiterlijk in 2022 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.

Algemene gegevens:

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door HOVON en ontving geen financiering.

Totstandkoming richtlijnwerkgroep

CML valt per 2017 onder het werkveld van de HOVON MPN-werkgroep. De MPN-werkgroep heeft een CML-richtlijncommissie aangewezen die bestaat uit experts werkzaam in academische en niet-academische ziekenhuizen.

De verschillende paragrafen van deze richtlijnen zijn in eerste instantie in ruwe versie geschreven door de eerste auteur en vervolgens na verschillende discussierondes welke voornamelijk per e-mail plaatsvonden door aanpassingen door de leden van de werkgroep aangepast op geleide van de discussies. Hiermee is uiteindelijk de definitieve tekst vastgesteld.

De tekst is gebaseerd op gegevens zoals beschreven in de literatuur en op resultaten van onderzoek zoals gepresenteerd op verschillende wetenschappelijke congressen, zoals op de jaarlijkse ASH en ESH-CML-bijeenkomsten. De tekst van dit artikel is gebruikt om de richtlijnen volgens gebruikelijk NVVH-format vast te leggen.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn. In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Hematon.

Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen volgens KNMG format ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan kunt u bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen. Belangenconflict met betrekking tot deze richtlijn en genoemde producten:

Dr. JJWM Janssen: researchondersteuning: BMS en Novartis; Honoraria advisory board: Pfizer en Novartis; Sprekersvergoeding: Incyte, Celgene, Roche, BMS en Pfizer; Consultancy: EverywhereIM (i.v.m. HematologyApp)

Overige leden:

Dr. P.A.W. te Boekhorst: Advisory board: Novartis; Sprekervergoeding: Novartis.

Dr. E.F.M. Posthuma: geen belangenconflicten gemeld.

Dr. S.K. Klein: geen belangenconflicten.

Dr. M. Hoogendoorn: Advisory board: Novartis; Sprekersvergoeding: Roche

Drs. T.T. de Waal: geen belangenconflicten gemeld.

Prof. Dr. J.H.F. Falkenburg: geen belangenconflicten gemeld.

Dr. B.J. Biemond: geen belangenconflicten gemeld.

Dr. B. Van der Reijden: geen belangenconflicten.

Prof. Dr. G.M.J. Bos: geen belangenconflicten

Dr. E.J. Petersen: geen belangenconflicten gemeld.

Prof. Dr. NMA Blijlevens: researchondersteuning: geen; Honoraria advisory board: geen; Sprekersvergoeding: geen. Opstartgrant CMyLife: BMS, Incyte, Novartis en Pfizer (in alfabetische volgorde en gelijke bijdrage) met bijdrage HEMATON voor kwaliteit van leven onderzoek.

Dr. W.M. Smit: consultancy: Roche, Novartis.

Prof. Dr. G.E.G. Verhoef: geen belangenconflicten.

prof. dr. E. Vellenga: geen belangenconflicten gemeld.

Dr. N. Thielen: geen belangenconflicten.

Prof. Dr. J.J. Cornelissen: geen belangenconflicten gemeld.

Prof. Dr. G.J. Ossenkoppele: Researchondersteuning: Johnson&Johnson en Novartis;
Advisory board: Johnson&Johnson, Sunesis, Novartis, Celgene, Seattle Genetics, Roche, Jazz
Pharmaceuticals, Servier; Sprekersvergoeding: Novartis, Johnson&Johnson, Celgene, Jazz
Pharmaceuticals, Daichii-Sanyko; Consultancy: BMS, Roche Genentech

Dr. P.E. Westerweel: researchondersteuning: BMS en Novartis; honoraria advisory board:
Novartis

Werkwijze richtlijnwerkgroep:

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 werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria.

Procedure voor commentaar en autorisatie

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.

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.