

# Chronische myeloïde leukemie en zwangerschap

Chronic myeloid leukemia and pregnancy

J.J.W.M. Janssen, N. Thielen en G.J. Ossenkoppele

## Samenvatting

Door de sterk verbeterde overleving van patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) worden behandelers toenemend geconfronteerd met vragen over zwangerschap. In dit artikel worden gegevens betreffende de teratogeniciteit van tyrosinekinaseremmers besproken en adviezen gegeven voor de behandeling van zwangeren met CML.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:268-72)

## Summary

Due to the greatly improved survival of chronic myeloid leukemia (CML) patients hematologists are increasingly faced with questions about pregnancy. In this article, data on the teratogenicity of tyrosine kinase inhibitors are discussed and recommendations for the treatment of pregnant women with CML are given.

## Inleiding

Hoewel chronische myeloïde leukemie (CML) vaker voorkomt bij ouderen, is ongeveer 20% van de patiënten in de fertile levensperiode (20-44 jaar) wanneer de ziekte wordt geconstateerd.<sup>1</sup> In het pre-imatinib-tijdperk was een zwangerschap voor fertile vrouwen met CML vaak praktisch onmogelijk of ongewenst: de behandeling bestond bij voorkeur uit een myeloablatieve stamceltransplantatie die meestal leidde tot infertiliteit. Voor patiënten die geen donor hadden was interferon, al of niet in combinatie met lage dosis cytarabine, beschikbaar. Hiermee ontstond slechts bij een kleine minderheid van de patiënten een goede cytogenetische respons en alleen dan was er een kans op langeretermijnoverleving. Door de onzekere toekomstverwachtingen was een kinderwens daarom meestal niet aan de orde.

Met de introductie van tyrosinekinaseremmers, zoals imatinib, werd de situatie echter geheel anders. De overleving van patiënten met CML die een 'major' moleculaire respons bereiken ligt mogelijk op hetzelfde niveau als die van de normale bevolking.<sup>2,3</sup> Met een dergelijk vooruitzicht is het logisch dat vragen omtrent zwanger-

schap regelmatig en toenemend voorkomen. De gevolgen van behandeling met tyrosinekinaseremmers voor een voorgenomen of bestaande zwangerschap zijn bij mannelijke en vrouwelijke CML-patiënten nogal uiteenlopend en worden hierna besproken.

## Proefdiergegevens

Bij jonge mannelijke ratjes veroorzaakte imatinib een afname van het gewicht van de testes en epididymis. Mogelijk houdt dit verband met de rol van PDGFR- $\alpha$  (dat door imatinib wordt geremd) bij de proliferatie en migratie van gonocyten in de vroege postnatale periode. Bij volwassen mannelijke ratten had imatinib hierop echter geen enkel effect. Hun fertiliteit bleek normaal en de frequentie van congenitale afwijkingen bij hun nakomelingen niet toegenomen. Ook bij vrouwtjesratten bleek imatinib de fertiliteit niet te beïnvloeden. Intra-uteriene vruchtdood en neonatale sterfte traden echter vaker op en bovendien werden bij de geboren jongen schedeldefecten, exencefalie en encefalocèle gezien.<sup>4</sup>

De fertiliteit van vrouwtjesratten werd ook door nilotinib niet verminderd en net als bij imatinib was er geen ef-

**Auteurs:** dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, mw. drs. N. Thielen, internist-hematoloog, dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: j.janssen@vumc.nl  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** CML, tyrosinekinaseremmers, zwangerschap

**Key words:** CML, pregnancy, tyrosine kinase inhibitors

fect op het aantal spermatozoa of de motiliteit daarvan wanneer volwassen mannetjesratten aan deze middelen werden blootgesteld; zelfs niet in het hoogste dosisniveau dat equivalent was aan ongeveer vijfmaal de standaarddagdosis bij de mens.<sup>5</sup> In normale doses was nilotinib niet teratogeen, maar wel bij doses die voor de volwassen ratten toxisch waren. Naast een verhoogde intra-uteriene sterfte in de embryonale en foetale periode, kwamen afname van het foetaal gewicht, premature vergroeiing van het viscerocranium (aaneengegroeid kaakbeen/jukbeen), afwijkingen aan de darmen en veranderingen in de skeletbeenderen bij de aan het middel blootgestelde ratten voor. Ook bij konijnen werden embryonale/foetale sterfte en veranderingen in de skeletbeenderen gezien.<sup>5</sup>

Naast de bovenbeschreven effecten werd bij de opgroeiende jonge ratjes, die in utero waren blootgesteld aan nilotinib, vertraagde ontwikkeling gezien en zelfs verlaagde parings- en vruchtbaarheidsindices. De proefdierdosis waarbij nilotinib geen nadelige effecten vertoonde was equivalent aan een humane dosis van ten hoogste ongeveer 800 mg.

Ook dasatinib had geen invloed op de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten, maar induceerde toegenomen sterfte van embryo's bij doseringen die in de buurt komen van de klinische blootstelling bij de mens.<sup>6</sup> Net als bij imatinib en nilotinib werden afwijkingen van het foetale skelet bij ratten en konijnen gezien. Deze effecten kwamen al voor bij doses die geen toxiciteit bij de moederrat veroorzaakten.

De recent geïntroduceerde middelen bosutinib en ponatinib, respectievelijk 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> generatie TKI's dienen volgens de SMPC teksten eveneens als teratogeen te worden beschouwd. Bij beide middelen kwamen in proefdierfoetussen onder meer skeletafwijkingen voor.

### Humane gegevens

Hoewel er 2 gevallen van oligospermie zijn beschreven bij mannen die imatinib gebruikten, lijken dit meer incidentele casus te zijn.<sup>7,8</sup> Intussen zijn meer dan 60 zwangerschappen gemeld bij de partners van mannen die imatinib gebruikten. Hierbij zijn geen aanwijzingen gevonden voor toegenomen kans op spontane abortus of teratogeniciteit.<sup>4</sup> Hetzelfde geldt waarschijnlijk ook voor dasatinib, hoewel het aantal beschreven casus beperkt is tot 7. In alle gevallen was hierbij de uitkomst van de zwangerschap goed.<sup>9</sup> Van nilotinib ontbreken nog gegevens, waarschijnlijk mede doordat het middel korter op de markt is.

Bij vrouwen is de situatie gecompliceerder. Diverse succes-

volle zwangerschappen zijn voorgekomen bij vrouwen die imatinib zelfs vanaf vroege zwangerschap hebben gebruikt. In een overzicht van 125 zwangerschappen waarbij imatinib gedurende verschillende perioden in de zwangerschap was genomen, ontstond echter bij 14,4% van de gevallen een spontane abortus.<sup>10</sup> Bij normale zwangerschappen bedraagt dit percentage rond 10%. Bovendien kwamen bij 12 kinderen (9,6%) congenitale afwijkingen voor, bestaande uit schedeldefecten, buikwanddefecten zoals exomfalos, wervelafwijkingen en hypospadiëën. De incidentie van genoemde congenitale afwijkingen, met name exomfalos, is duidelijk hoger dan mag worden verwacht in de normale populatie (voor exomfalos 1:4.000 geboorten). Het lijkt er dus op dat imatinib teratogene eigenschappen heeft. Mogelijk hangen die met name samen met de remming van de PDGFR- $\alpha$ , aangezien PDGFR- $\alpha$ -'knock-out'-muizen ook soortgelijke afwijkingen ontwikkelden.<sup>11,12</sup>

Bij gebruik van dasatinib zijn intussen ook wisselende uitkomsten van zwangerschappen beschreven. Een vrouw waarbij de zwangerschap na een zwangerschapsduur van 8 weken werd geconstateerd, stopte direct met dasatinib en kreeg een normaal kind.<sup>13</sup> In een andere casus van een vrouw die dasatinib gebruikte toen ze 7 weken zwanger bleek, had de foetus een ernstige leuko- en trombopenie met hydrops foetalis die leidde tot voortijdige afbreking van de zwangerschap bij 16 weken. De spiegels van dasatinib, die werden gemeten in het vruchtwater en het moederlijke en foetale plasma, ontlepen elkaar niet veel, wijzend op transplacentale transfer van het middel. Hoewel pleuravocht en ascites bij deze foetus een uiting van hydrops foetalis kunnen zijn, kan het effect van dasatinib op zichzelf hiervoor rechtstreeks verantwoordelijk zijn geweest.<sup>14</sup> In een serie van 8 vrouwen die zwanger werden tijdens gebruik van dasatinib kozen er 3 voor een abortus provocatus. Van de andere 5 vrouwen eindigde de zwangerschap bij 2 in een spontane abortus, bij 1 werd een normaal kind geboren, 1 kind was normaal, maar werd via sectio caesarea bij 7 maanden geboren (reden van sectio werd niet gegeven) en 1 kind was ten tijde van het rapport nog niet geboren.<sup>15</sup>

Tot nu toe is slechts 1 casus beschreven van een vrouw die tot in de achtste week van haar zwangerschap nilotinib gebruikte in een lage dosis van tweemaal daags 200 mg.<sup>16</sup> Het middel werd direct gestaakt, waarna de zwangerschap en partus verder ongecompliceerd verliepen. De neonaat had geen congenitale afwijkingen. Van bosutinib en ponatinib ontbreken humane gegevens vooralsnog.

### Wat te doen met een CML-patiënte die zwanger wil worden?

Gezien de bovengenoemde gegevens dient zwangerschap tijdens gebruik van tyrosinekinaseremmers krachtig te worden ontraden. Toepassing van anticonceptie hoort daarom in de betreffende patiëntencategorie bij de start van de behandeling met tyrosinekinaseremmers te worden besproken. Bij patiëntes die desondanks zwanger willen worden, is er een aantal mogelijkheden.

Wanneer er een optimale respons is op de gebruikte tyrosinekinaseremmer en een 'major' of complete moleculaire respons is bereikt die intussen langdurig heeft aangehouden (bij voorkeur langer dan 2 jaar), kan worden overwogen de behandeling tijdelijk te staken en pas weer te hervatten na de zwangerschap. Het verdient aanbeveling om dan in de zwangerschap extra frequent het BCR-ABL-niveau door middel van RQ-PCR te vervolgen, bijvoorbeeld één- tot tweemaandelijks. Er is een kans dat de CML al voor het einde van de zwangerschap weer actief wordt en de bereikte respons verloren gaat. In principe is zelfs een transformatie naar een acceleratiefase of blastencrisis mogelijk. Hoewel dit risico gering lijkt bij patiënten die tevoren een langdurige fraaie respons vertoonden, dienen zij hierover adequaat te worden geïnformeerd.

Wanneer tijdens de zwangerschap een indicatie voor hervatten van de behandeling ontstaat, bijvoorbeeld door verlies van een hematologische respons, kan, afhankelijk van de termijn van de zwangerschap, worden gekozen uit, in volgorde van wenselijkheid, interferon- $\alpha$  (IFN), intermitterende therapeutische leukafereses, hydroxycarbamide of toch hervatting van imatinib. IFN is waarschijnlijk niet teratogeen en passeert slechts heel beperkt de placenta, maar is in proefdieren bij toediening van hoge doses geassocieerd met intra-uteriene vruchtdood.<sup>17</sup> Er zijn echter wel tientallen meldingen van gunstige zwangerschapsuitkomsten, overigens grotendeels bij patiënten die het middel niet voor CML gebruikten.<sup>18</sup> De overige modaliteiten worden in de volgende paragraaf besproken.

### Wat te doen met een zwangere CML-patiënt?

De behandeling van vrouwen die reeds zwanger zijn ten tijde van het ontdekken van de ziekte vormt een ander probleem. Afhankelijk van de termijn van de zwangerschap kan onderbreking ervan worden overwogen. Indien onderbreking niet mogelijk of gewenst is, vraagt de hyperleukocytose, zoals gebruikelijk, om een vlotte reductie.

Therapeutische leukaferese is dan de beste mogelijkheid. In de literatuur en op internationale CML-congressen zijn enkele tientallen casus beschreven waarin dit tijdens de zwangerschap is toegepast.<sup>4</sup> Dat betrof in alle gevallen een nieuw ontdekte CML en telkens was het beloop gunstig. Het aantal procedures dat nodig was om het leukocytengetal beneden de min of meer arbitraire streefwaarde van  $100 \times 10^9/l$  te houden was beperkt en de frequentie vaak minder dan eens per week. In het derde trimester van de zwangerschap blijkt het interval tussen de leukafereses te kunnen toenemen.

Zelf hebben wij ervaring met 2 patiëntes die tijdens de vroege zwangerschap (12 en 14 weken) CML bleken te hebben en geen abortus provocatus wensten. Bij de eerste was gedurende de 27 weken dat de zwangerschap nog voortduurde slechts viermaal een aferese nodig om het leukocytengetal beneden  $100 \times 10^9/l$  te houden. Er werd een normaal kind geboren. Bij de tweede patiënt steeg het leukocytengetal ondanks 2 afereses per week telkens snel en besloten wij over te gaan op IFN. Hiermee bereikte zij een vlotte complete hematologische respons. Ook hier was het kind normaal. Niet altijd is het effect van IFN echter zo vlot en goed.

Een andere, maar zeker minder goede, medicamenteuze mogelijkheid betreft hydroxycarbamide. Hoewel bij gebruik hiervan ook goede uitkomsten zijn beschreven, werden in een serie van 50 zwangerschappen (ten dele andere indicaties dan CML) vroeggeboorte, intra-uteriene vruchtdood en lichte congenitale afwijkingen, waaronder nier- en heupafwijkingen, gezien.<sup>19</sup> De congenitale afwijkingen betroffen alle zwangerschappen met expositie in het eerste trimester. Gebruik in het tweede en derde trimester was geassocieerd met een verhoogde kans op pre-eclampsie. Indien IFN niet zou worden verdragen, zou bij een noodzaak tot behandeling dus wel kunnen worden gekozen voor hydroxycarbamide, maar bij voorkeur voorbij het eerste trimester, onder adequate verloskundige controles. Mocht dit middel ook niet worden verdragen of treedt ziekteprogressie op, dan kan worden overwogen toch imatinib te geven. Hiervoor geldt zeker: hoe later in de zwangerschap, des te beter.

Patiëntes in de acceleratiefase of blastencrisis van de ziekte kunnen in het algemeen niet veilig stoppen met de behandeling en bovendien zal in die fases een meer ingrijpende behandeling dan alleen een tyrosinekinaseremmer geïndiceerd zijn. Stoppen van de behandeling bij een onverhoopte zwangerschap is derhalve niet aan de orde. Ook wanneer bij een zwangere de CML pas aan het licht komt in vergevorderde fases, is uitstel van

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Tyrosinekinaseremmers kunnen bij zwangere vrouwen ernstige teratogeniciteit veroorzaken.
2. Gebruik van imatinib voor chronische myeloïde leukemie (CML) bij de man leidt waarschijnlijk niet tot verminderde fertiliteit of teratogeniciteit. De gegevens van nieuwere middelen zijn minder zeker.
3. Bij zeer diepe responsen kan worden overwogen de behandeling met tyrosinekinaseremmers gedurende een geplande zwangerschap te onderbreken.
4. Bij ziekteprogressie tijdens de zwangerschap kan interferon worden gegeven.
5. Voor hyperleukocytose bij een nieuw ontdekte CML tijdens de zwangerschap is therapeutische leukaferese geïndiceerd.

tyrosinekinaseremmerbehandeling onmogelijk of in ieder geval ongewenst. Indien er een indicatie voor chemotherapie is, dient rekening te worden gehouden met de teratogeniciteit, die vooral in het eerste trimester hoog is; tot meer dan 20%.<sup>4</sup> Meestal zal in deze situaties worden gekozen voor zwangerschapsonderbreking. Het gevaar van het gebruik van imatinib voor de vrucht moet op individuele basis worden afgewogen tegen het risico voor de zwangere. Overigens komt imatinib in de moedermelk en wordt borstvoeding afgeraden.<sup>20</sup> Van de tweede generatie tyrosinekinaseremmers zijn deze gegevens in de humane situatie onbekend. Bij proefdieren blijkt er echter wel een meetbaar niveau van nilotinib aantoonbaar in de moedermelk en waarschijnlijk geldt dit ook voor dasatinib.<sup>5,6</sup>

### Zwangerschapsregister

Om meer duidelijkheid te krijgen over de frequentie van congenitale afwijkingen tijdens behandeling met nilotinib en imatinib heeft de farmaceutische firma Novartis, de fabrikant van deze middelen, een register geopend voor patiëntes die deze middelen gebruikten tijdens of kort voor de zwangerschap. Gegevens van patiëntes en de uitkomst van de zwangerschappen en van de CML tijdens de zwangerschap zullen hierin anoniem worden opgeslagen. Indien u een CML-patiënte heeft die al of niet gepland zwanger is geworden tijdens gebruik van deze middelen of binnen 6 maanden na het staken ervan, wordt u verzocht contact op te nemen met de eerste auteur van dit artikel, die vervolgens zorgdraagt voor opname van de gegevens in dit register. Hoewel de gegevens in de database eigendom zullen worden van Novartis, zullen de resultaten van de verzamelde casus

via presentaties op congressen en wetenschappelijke publicaties wereldkundig worden gemaakt. Gegevens over dasatinib in de zwangerschap worden in dit register niet opgenomen, maar ook in dat geval wordt u verzocht daarvan op dezelfde wijze een melding te doen.

### Conclusie

Gezien de stijgende prevalentie van CML zullen artsen, die dergelijke patiëntes behandelen, in toenemende mate worden geconfronteerd met vragen rondom zwangerschap. Hoewel zwangerschappen die ontstaan tijdens behandeling met tyrosinekinaseremmers een gunstige foetale uitkomst kunnen hebben, is er een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Bij patiëntes die reeds voor de zwangerschap een zeer goede respons hebben bereikt, lijkt tijdelijke onderbreking van de behandeling gedurende de zwangerschap redelijk verantwoord. Mocht er tijdens de zwangerschap progressie optreden, dan wordt IFN als behandeling van eerste keuze geadviseerd. Bij patiëntes die al zwanger zijn als CML wordt geconstateerd, is voor de acute behandeling van hyperleukocytose leukaferese geïndiceerd. Afhankelijk van het resultaat van de leukaferese en de zwangerschapsduur kan daarna ook IFN worden gegeven.

### Referenties

1. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 2003;97:2229-35.
2. 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;103:553-61.
3. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic

- myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26:2096-2102.
4. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:455-74.
  5. Summary of product characteristics nilotinib. Te raadplegen via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf). 2013.
  6. Summary of product characteristics dasatinib. Te raadplegen via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf). 2013.
  7. Seshadri T, Seymour JF, McArthur GA. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:2134-5.
  8. Mariani S, Basciani S, Fabbri A, et al. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty. *Fertil Steril* 2011;95:1120-7.
  9. Cortes J, O'Brien S, Ault P. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. *Blood* 2008;112:Abstract 3230.
  10. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006;24:1204-8.
  11. Soriano P. The PDGF alpha receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. *Development* 1997;124:2691-2700.
  12. Robertson SC, Tynan J, Donoghue DJ. RTK mutations and human syndromes: when good receptors turn bad. *Trends Genet* 2000;16:368.
  13. Conchon M, Sanabani SS, Serpa M, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia while on dasatinib therapy. *Adv Hematol* 2010;2010:136252.
  14. Berveiller P, Andreoli A, Mir O, et al. A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anticancer Drugs* 2012;23:754-7.
  15. Cortes J, O'Brien S, Ault P. Pregnancy outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib. *Blood* 2008;112:Abstract 3230.
  16. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, et al. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *J Hematol Oncol* 2009;2:42.
  17. Summary of product characteristics Intron A. Te raadplegen via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000281/WC500034679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf). 2013.
  18. Yazdani BP, Matok I, Garcia BF, et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reprod Toxicol* 2012;33:265-8.
  19. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:247-59.
  20. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:169-75.
- Ontvangen 20 maart 2013, geaccepteerd 30 juli 2013.*