

Chronische myeloïde leukemie en therapietrouw

Chronic myeloid leukemia and treatment adherence

drs. N. Thielen¹, drs. C.C.L.M. Boons², dr. J.G. Hugtenburg², prof. dr. G.J. Ossenkoppele¹ en dr. J.J.W.M. Janssen¹

Samenvatting

De introductie van de tyrosinekinaseremmers (TKI's) iets meer dan een decennium geleden heeft de prognose van patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) enorm verbeterd. Het behalen van een goede cytogenetische en moleculaire respons is een voorspellende factor voor een uitstekende prognose. Uit verschillende studies, verricht bij patiënten die de eerste lijns-TKI imatinib gebruiken, blijkt dat therapietrouw een grote rol speelt bij het behalen van de gewenste respons. Hoe lager de therapietrouw, des te hoger de kans op falen van de behandeling en ook de kans op ziekteprogressie. Het is dan ook van groot belang dat de CML-patiënt zich hiervan bewust is en dat er in de spreekkamer regelmatig over therapietrouw wordt gesproken. In geval van therapieontrouw is interventie met een op maat gemaakt plan noodzakelijk.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:241-7)

Summary

The introduction of imatinib, a decade ago, has dramatically improved the outlook of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Achieving a good cytogenetic and molecular response is a predictive factor for an excellent prognosis. Patient adherence to treatment is of utmost importance to achieve the desired responses, as was evident in several studies in imatinib-treated patients. A lower adherence is associated with a higher risk of treatment failure and disease progression. Therefore, CML patients need to be aware of these risks and doctors need to counsel their patients routinely about this topic. Non-adherence requires a tailored intervention, addressing the causes of non-adherence and meeting the patients needs.

Inleiding

Historisch gezien zijn orale anti-neoplastische middelen bij kankerpatiënten nooit van grote betekenis geweest. Dankzij belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen in de afgelopen decennia zijn sommige intraveneuze chemotherapeutica van het toneel verdwenen bij de behandeling van verschillende maligniteiten en vervangen door nieuwe orale middelen. Daarnaast zijn er orale anti-neoplastische middelen ontwikkeld voor aandoeningen waarvoor voorheen geen adequate behandeling bestond, veelal 'targeted therapies'. De verwachting is dat het aantal orale anti-neoplastische middelen de

komende jaren zal groeien en het gebruik ervan zal toenemen. Orale therapie heeft vanzelfsprekend vele voordelen voor de patiënt. Waar intraveneuze toediening van medicijnen in het ziekenhuis gebeurt door en onder het toezien oog van artsen en verpleegkundigen, is er in de thuissituatie echter meer kans op het maken van fouten, zoals verkeerde dosisinname, verkeerde tijdsinname en therapieontrouw. Aandacht voor therapietrouw bij de behandeling van kankerpatiënten is daarom van groot belang geworden. De wetenschappelijke belangstelling hiervoor is sterk stijgende.

Therapietrouw wordt door de 'International Society for

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, ²apotheker, afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. N. Thielen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel: 020 444 26 04, e-mailadres: n.thielen@vumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CML, therapietrouw, tyrosinekinaseremmers

Keywords: CML, treatment adherence, tyrosine kinase inhibitors

Pharmacoeconomics and Outcome Research' (ISPOR) gedefinieerd als 'the degree or extent of conformity to the recommendations about day-to-day treatment by the provider with respect to timing, dosage and frequency'.¹ Therapietrouw wordt vaak in percentages weergegeven, waarmee wordt bedoeld het percentage werkelijk genomen medicatie van de voorgeschreven dosis gedurende een specifieke periode. Er is geen consensus over de definitie van 'adequate therapietrouw', maar over het algemeen worden afkapwaarden tussen 80% en 95% gehanteerd.²

De mate van therapietrouw bij kankerpatiënten die orale anti-neoplastische middelen gebruiken is wijdverspreid; therapietrouwpercentages liggen tussen 16% en 100% en de therapietrouw was gemiddeld 79% in 2 overzicht-artikelen van een groot aantal studies.^{3,4} Chronische myeloïde leukemie (CML) is een van de eerste maligniteiten waarvoor oraal gerichte therapie beschikbaar kwam en vrijwel elke CML-patiënt in de chronische fase van de ziekte is heden ten dage aangewezen op orale therapie. Dat therapietrouw voor deze patiëntengroep uitermate belangrijk is, wordt toegelicht in dit artikel.

Chronische myeloïde leukemie

De behandeling van CML heeft in de afgelopen 10 jaar een grote revolutie doorgemaakt door de introductie van de tyrosinekinaseremmer (TKI) imatinib en later door de tweedegeneratie-TKI's nilotinib en dasatinib, alle orale geneesmiddelen. De remming van het BCR-ABL-oncogen bleek uiterst effectief in het bestrijden van ziektesymptomen en progressie naar een fatale blastencrisis.⁵ Voordat imatinib interferon-alfa verving als standaardtherapie was de vijfjaarsoverleving slechts 24%.⁶ De 8-jaar follow-up van de 'International Randomized Study of Interferon versus STI571' (IRIS) daarentegen laat een overleving zien bij de met imatinib behandelde patiënten van 85% en zelfs 93% wanneer alleen CML-gerelateerde sterfte in ogenschouw wordt genomen.⁷ Bij ongeveer 90% van de patiënten leidt het gebruik van imatinib na 7 jaar tot een 'major' moleculaire respons (MMR), hetgeen wil zeggen dat het BCR-ABL-niveau, gemeten met een kwantitatieve PCR, kleiner of gelijk wordt aan 0,1% op de internationale schaal. Kanttekening is wel dat patiënten die gestopt waren met imatinib vanwege bijwerkingen of onvoldoende respons (ongeveer een derde van de patiënten) hierbij niet zijn meegerekend.⁸ Patiënten met een MMR vertonen vrijwel geen progressie naar acceleratiefase of blastencrisis.^{7,8} De langetermijnresultaten van behandeling met nilotinib en dasatinib zijn nog niet bekend, maar op kortere termijn (3-4 jaar) laten deze 2 middelen dui-

delijk hogere MMR-percentages zien dan imatinib.^{9,10} Hoewel dus zeer fraaie responsen worden bereikt met de verschillende TKI's, behaalt een deel van de patiënten niet de gewenste respons zoals opgesteld door het 'European Leukemia Net' (ELN) (zie Tabel 1).¹¹⁻¹³ Twintig procent van de met imatinib behandelde patiënten moet overstappen op een andere therapie wegens onvoldoende respons en er overlijden helaas nog steeds patiënten door transformatie naar de gevreesde blastencrisis.^{7,11} Deels is dit toe te schrijven aan intrinsieke biologische factoren, zoals puntmutaties in het kinasedomein van het BCR-ABL-eiwit waardoor TKI's niet meer goed kunnen binden, leukemische stamceileigenschappen zoals een hogere BCR-ABL-mRNA-expressie, een verhoogde respectievelijk verlaagde expressie van de drugeffluxpomp ABCB1 (P-glycoproteïne) en ABCG2 (BCRP), en de drug-influxpomp Oct-1.¹⁴⁻¹⁶ Bij anderen blijkt de concentratie van de TKI in het bloed onvoldoende om effectief te kunnen zijn.¹⁷ Soms wordt dit veroorzaakt door interacties met andere geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld carbamazepine, hetgeen de bloedspiegel van imatinib sterk verlaagt.¹⁸ Veel vaker blijkt helaas dat patiënten onvoldoende trouw hun medicatie innemen.

Klinische studies, therapietrouw en respons

Al in 2008 toonden Larson et al. aan dat de hoogte van de bloedspiegel van imatinib, gemeten na 1 maand behandeling, correleerde met de later bereikte responsdiepte: patiënten met een hogere imatinib-dalspiegel bereikten vaker een complete cytogenetische respons (CCR) en MMR.¹⁹ Dit suggereert dat een adequate plasmaspiegel van imatinib belangrijk is voor een goede klinische respons. Andere studies bevestigen dit.²⁰⁻²² Imatinib heeft een orale biologische beschikbaarheid van 98% en wordt na inname snel geresorbeerd (t_{max} 1-4 uur).^{23,24} Het wordt voor 89-96% gebonden aan eiwitten, meestal aan albumine of alfa-1-zuurglycoproteïne, en wordt voor het grootste deel in de lever gemetaboliseerd door cytochroom CYP3A4 en CYP3A5. Imatinib heeft een halfwaardetijd van 15-18 uur. De belangrijkste metaboliet van imatinib is de N-desmethylvorm CGP74588, die even potent is als imatinib zelf, maar een veel langere halfwaardetijd heeft (57 uur). Er is geen invloed van lichaamsgewicht, lichaamsoppervlakte of voedsel op het metabolisme.²⁴⁻²⁶ Nilotinib heeft een veel lagere biologische beschikbaarheid dan imatinib (30%) en is voor 97% gebonden aan plasma-eiwitten. Metabolisering vindt in de lever plaats door cytochroom CYP3A4. De piekconcentratie wordt na 0,5-4 uur bereikt en de halfwaardetijd bedraagt 16

Tabel 1. Definitie van respons op eerstelijnsbehandeling met tyrosinekinaseremmers.¹²

	Optimale respons	Alert zijn bij	Therapiefalen
Diagnose	n.v.t.	hoog risico CML en/of ongunstige CCA/Ph+	n.v.t.
3 maanden	BCR-ABL1 ≤10% en/of Ph+ ≤35%	BCR-ABL1 >10% en/of Ph+ 36-95%	geen CHR en/of Ph >95%
6 maanden	BCR-ABL1 <1% en/of CCR	BCR-ABL1 1-10% en/of Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% en/of Ph+ > 35%
12 maanden	BCR-ABL1 ≤0,1%	BCR-ABL1 >0,1-1%	BCR-ABL1 >1% en/of Ph+ >0
Daarna en op elk moment	BCR-ABL1 ≤0,1%	CCA/Ph- (-7 of 7q-)	verlies van CHR of CCR of geconfirmeerd verlies van MMR nieuwe mutaties of CCA/Ph+

Deze responsdefinities gelden voor patiënten in chronische fase, acceleratiefase en blastencrisis, en gelden tevens voor tweedelijnsbehandeling die is gestart vanwege intolerantie. De respons kan worden bepaald door óf moleculair (BCR-ABL1) óf cytogenetisch (Ph) onderzoek, maar beide worden geadviseerd.

De categorie 'alert zijn bij' houdt in dat de karakteristieken van de ziekte en de respons op de behandeling zodanig zijn dat frequentere monitoring is vereist om tijdig van therapie te kunnen veranderen in geval er therapiefalen optreedt.

n.v.t. = niet van toepassing, *ongunstige CCA/Ph+* = additionele klonale chromosoomafwijkingen in Philadelphia-positieve cellen met ongunstige prognostische betekenis (trisomie 8, trisomie Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), isochromosoom 17 (i(17)(q10)), trisomie 19 en ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)), *CHR* = complete hematologische respons, *BCR-ABL1* ≤0,1% = MR^{3.0} of beter, *CCR* = complete cytogenetische respons, *MMR* = 'major' moleculaire respons, *CCA/Ph-* = additionele klonale chromosoomafwijkingen in Philadelphia-negatieve cellen (-7 of 7q-).

uur. Nilotinib heeft geen actieve metabolieten.²⁷⁻³⁰ Het innemen van voedsel voor of na nilotinib-inname verhoogt de biologische beschikbaarheid. Hoge piekspiegels kunnen mogelijk QT-intervalverlenging veroorzaken. Om deze reden wordt geadviseerd 2 uur voor en 1 uur na nilotinib-inname niet te eten en te drinken.³⁰ Dasatinib wordt, net als imatinib, snel geresorbeerd en is voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten. Dasatinib heeft geen actieve metabolieten en wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever door cytochroom CYP3A4. De piekconcentratie wordt na 0,5-6 uur bereikt en de halfwaardetijd bedraagt 3-5 uur.^{31,32} Hoewel CML-cellen ook na kortdurende expositie in apoptose kunnen gaan, zullen de bloedspiegels van al deze middelen bij het missen van een dosis snel subtherapeutisch worden.

Het is aangetoond dat een deel van de CML-patiënten therapieontrouw is.^{33,34} Therapietrouw heeft belangrijke consequenties voor de te behalen respons wat onderzocht is gebleken in verschillende onderzoeken. Zo werd in het Hammersmith Hospital in Londen met behulp van een chip in de deksel van een potje met imatinib-tabletten ('medication event monitoring system'; MEMS) bij 87 nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten vastge-

steld hoe vaak deze was geopend tijdens de behandeling, waarbij de aanname was dat een geopend potje betekende dat de patiënt op die dag de tablet had ingenomen. De patiënten waren niet op de hoogte van de aanwezigheid van de chip, wel was hen verteld dat er een piltelling werd verricht bij elk polikliniekbezoek. Alle patiënten waren in CCR. De mediane duur van monitoring was 91 dagen (range 84-120 dagen) en alle patiënten waren niet langer dan 6 maanden na de diagnose CML. De gemiddelde therapietrouw was hoog: 97,6% (range 22,6%-103,8%). De medicatie-inname, weergegeven als percentage werkelijk genomen tabletten ten opzichte van het voorgeschreven aantal tabletten, bleek sterk te correleren met het bereiken van een MMR; na 18 maanden bereikte 58% van de patiënten die meer dan 90% therapietrouw waren een MMR, tegenover 9% van de patiënten die minder dan 90% therapietrouw waren (p<0,001). Na 6 jaar waren deze verschillen met 94% versus 14% nog groter (p<0,001). Opmerkelijke verschillen werden ook teruggezien bij patiënten die een 4-logreductie van het BCR-ABL-eiwit hadden (MR⁴) of een complete moleculaire respons (CMR: ondetecteerbaar BCR-ABL). Nog belangrijker was dat geen enkel moleculair eindpunt werd behaald bij patiënten met een therapietrouwpercentage van ≤80% en geen enkele CMR bij ≤90%

therapietrouw. Dit betrof maar liefst respectievelijk 12 (14%) en 23 (25%) patiënten.³⁵ De enige andere studie die de betrouwbare MEMS-methode gebruikte, vond dat een terapietrouwpercentage van $\leq 85\%$ significant geassocieerd was met een hogere kans op het verliezen van een reeds behaalde CCR.³⁶

Een andere studie naar de relatie tussen terapietrouw en respons betreft de Belgische prospectieve observationele Adagio-studie. Hierin werden 169 met imatinib behandelde patiënten gedurende 90 dagen gevolgd. Het merendeel was reeds voorbehandeld met interferon en/of hydroxycarbamide. De gemiddelde duur van imatinib-therapie voorafgaand aan het onderzoek was 33 maanden. Patiënten, hun naasten en hun behandelaren vulden verschillende vragenlijsten in betrekking hebbende op terapietrouw. Daarnaast werden pilstellingen verricht. Een derde van de patiënten bleek therapieontrouw (zonder dat een definitie werd gegeven voor therapieontrouw) en slechts 14% was 'perfect' terapietrouw. Daarnaast bleken patiënten met suboptimale hematologische, cytogenetische of moleculaire respons volgens de ELN-criteria vaker therapieontrouw te zijn in vergelijking met patiënten met een optimale respons (23,2% versus 7,3%; $p=0,005$). Eveneens werd een lager percentage terapietrouw geobserveerd bij patiënten die meer dan 12 maanden imatinib gebruikten en geen CCR hadden bereikt ten opzichte van de patiënten die wel in CCR waren (26% versus 9%; $p=0,012$).³⁷ Ook in een Braziliaans onderzoek werd door middel van pilstellingen bij 137 patiënten (95 met imatinib en 42 met tweedegeneratie-TKI behandelde patiënten) retrospectief vastgesteld dat patiënten die een MMR behaalden terapietrouwer waren dan diegene die dat eindpunt niet behaalden (96% versus 87%; $p=0,04$).³⁸

Alle bovengenoemde studies werden verricht bij patiënten die al langere tijd TKI's gebruikten. De snelheid en diepte van respons in het eerste jaar na het starten van de therapie is echter juist van belangrijke prognostische waarde.¹³ In een Indiaas onderzoek werden nieuw gediagnosticeerde patiënten gevolgd. Bijna 40% van hen had imatinib meer dan 1 week gestopt gedurende de onderzoeksperiode (mediane follow-up van 39 maanden). Het grootste deel van deze patiënten was therapieontrouw, slechts een klein gedeelte (27%) stopte imatinib op advies van de behandelend arts vanwege bijvoorbeeld toxiciteit of zwangerschap. Therapietrouw was voorspellend voor het bereiken van een CCR na 2 jaar (47% versus 27%; $p=0,001$ voor terapietrouw versus therapieontrouw)

en was de belangrijkste prognostische factor voor de gebeurtenisvrije vijfjaarsoverleving (77% versus 60%; $p=0,011$ voor terapietrouw versus therapieontrouw).³⁹

De bovengenoemde onderzoeken betreffen vrijwel alleen met imatinib behandelde patiënten. Er zijn intussen ook enkele studies verricht die terapietrouw hebben gemeten bij patiënten die nilotinib of dasatinib gebruikten, maar hierbij werd niet naar de relatie met respons gekeken. Een drietal studies richtte zich op de vraag of er een verschil was tussen patiënten die dasatinib of nilotinib slikten in tweede lijn. Opvallend was dat in de eerste daarvan de patiënten die nilotinib gebruikten minder terapietrouw ('medication possession'-ratio $< 85\%$) waren dan de patiënten die dasatinib gebruikten (hazardratio 1,6), terwijl in 2 andere studies juist bleek dat patiënten met dasatinib minder terapietrouw waren.⁴⁰⁻⁴² Hierbij dient echter te worden vermeld dat de eerstgenoemde studie was gesponsord door de producent van dasatinib (BMS) en de twee andere door de producent van nilotinib (Novartis). In een vierde studie bleek de terapietrouw bij patiënten met nilotinib in tweede lijn het hoogst (ratio 0,93), terwijl die voor patiënten met imatinib in eerste lijn en met dasatinib in tweede en derde lijn gelijk was (respectievelijk 0,83 en 0,85).³⁴

Determinanten van terapietrouw

Redenen voor therapieontrouw zijn in de meeste situaties complex en kunnen zowel intentioneel als niet-intentioneel zijn. Factoren die kunnen leiden tot intentionele therapieontrouw zijn bijwerkingen, het niet gemotiveerd zijn en het langdurig moeten slikken van de medicatie. Patiënten kunnen door bijwerkingen geneigd zijn, zeker als ze bij aanvang van de therapie geen klachten hadden, het middel (tijdelijk) te staken, bijvoorbeeld door het nemen van een zogenaamde 'drug-holiday'.^{43,44} Dit is geen onbekend verschijnsel en wordt bijvoorbeeld ook waargenomen bij andere chronische ziekten, zoals hypertensie, astma en diabetes mellitus.⁶ De overgrote meerderheid van de CML-patiënten is vooralsnog levenslang aangewezen op TKI-therapie. Zeker na een lange periode van behandeling kan het moeilijk zijn voor patiënten om continu gemotiveerd te blijven de medicatie trouw in te nemen.

Ook heeft het vergoedingssysteem invloed op terapietrouw. In Nederland zal dit geen rol spelen, aangezien de geregistreerde TKI's volledig worden vergoed door de zorgverzekeraars. Een grote studie (1.541 patiënten) uit de Verenigde Staten laat echter zien dat patiënten

die een hoge eigen bijdrage moesten leveren aan hun behandeling met imatinib, vaker de therapie staakten ('adjusted risk'-ratio (aRR) 1,70) en minder therapietrouw waren (aRR 1,42) dan patiënten met een lage of geen eigen bijdrage.⁴⁵ Bij niet-intentionele therapieontrouw spelen factoren zoals vergeetachtigheid, gebrek aan sociale ondersteuning, slordigheid en depressie een rol.³ Complexe innameschema's kunnen ook leiden tot afname van de therapietrouw. Bij nilotinib treedt dit gemakkelijker op: patiënten dienen namelijk 2 uur voor en 1 uur na inname nuchter te zijn. Het is voorstelbaar dat dit een strakke discipline van de patiënt vraagt en dat desondanks regelmatig innames worden vergeten.⁴⁶ Ook psychosociale aspecten spelen een rol. Er zijn echter tegenstrijdige resultaten met betrekking tot therapietrouw en kwaliteit van leven en sociaal-economische status. Individuele factoren die zijn geassocieerd met slechtere therapietrouw zijn het mannelijk geslacht en kortere duur van therapie.^{35,37,38,47}

Tot slot, en zeker niet onbelangrijk, de mate van therapietrouw heeft grote impact op de kosten van de gezondheidszorg. Bij chronische ziekten als diabetes mellitus en hypertensie, maar ook bij CML blijken de ziektegerelateerde kosten af te nemen naarmate de graad van therapietrouw hoger is.^{33,41,48}

Hoe kunnen we de therapietrouw van CML-patiënten verbeteren?

Allereerst dient het bespreken van eventuele innameproblemen en het optreden van bijwerkingen een vast onderdeel te zijn bij elke controleafspraak van een CML-patiënt. Patiënten met suboptimale therapietrouw kunnen daardoor worden opgespoord en patiënten met een goede therapietrouw kunnen aangemoedigd op de juiste wijze te blijven gebruiken. Verdere interventies om therapietrouw te verbeteren zijn onder andere goede uitleg over de ziekte, de behandeling, de bijwerkingen, de interacties met andere medicatie of voedsel en uiteraard de consequenties van therapieontrouw op de respons.

Het aanschaffen van een pillendoos en het instellen van een alarm op de tijdstippen waarop de medicijnen moeten worden ingenomen kan helpen de therapietrouw te verbeteren. Verder dient te worden ingegaan op angsten over bijwerkingen. Psychologische support en hulp bij het herstructureren van het medicijngebruik kunnen worden aangeboden aan patiënten met ernstige of aanhoudende therapieontrouw. Ook een kortdurende opname voor pilinnamestraining is nuttig gebleken bij deze patiënten.^{49,50}

Helaas blijkt uit de literatuur dat interventies gericht op verbetering van therapietrouw vaak niet effectief (genoeg) zijn. Een reden hiervoor kan zijn dat deze interventies niet voldoende zijn afgestemd op de individuele patiënt.⁵¹ Interventie dient daarom gericht te zijn op de onderliggende oorzaak van de therapieontrouw en dient te worden aangepast aan de wensen en mogelijkheden van de patiënt. Daarom is het belangrijk de reden(en) van therapieontrouw te achterhalen aan de hand van een gesprek met de patiënt en diens naasten. Gedrag, cognitie, communicatie en zelfregulatie van de patiënt zijn kernwoorden voor de patiëntgerichte interventie om therapieontrouw te verbeteren.⁵²

Om beter de therapietrouw bij CML-patiënten in beeld te krijgen en de factoren die kunnen bijdragen aan een optimale behandeling, is in Nederland het multicentrische, prospectieve, observationele RAND-onderzoek ('Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice') van start gegaan. In dit onderzoek zullen nieuw gediagnosticeerde patiënten die starten met nilotinib worden gevolgd gedurende 12 maanden. Het streven is 70 patiënten te includeren. Het onderzoek richt zich op de verschillende factoren die kunnen bijdragen aan de effectiviteit van nilotinib-therapie, waarvan therapietrouw de belangrijkste parameter in dit onderzoek is. Deze zal worden gemeten via de eerder genoemde MEMS-methode. Therapietrouw zal verder worden gemeten door een onaangekondigde telefonische consultatie waarbij de patiënt wordt gevraagd de pillen te tellen en een vragenlijst in te vullen ('Medication Adherence Rating Scale'; MARS). Patiënten wordt verder gevraagd verschillende andere vragenlijsten in te vullen die betrekking hebben op kwaliteit van leven ('SF-12 Health Survey'), bijwerkingen, informatievoorziening ('Satisfaction with Information about Medicines Scale'; SIMS), attitude tegenover de ziekte ('Brief Illness Perception Questionnaire'; BriefOIPQ) en tegenover medicijnen ('Beliefs about Medication Questionnaire'; BMQ), comedicatie en demografische gegevens. Daarnaast zullen dalspiegels van nilotinib worden bepaald na 3, 6 en 12 maanden door middel van de 'Dried Blood Spot sampling', die door de patiënt thuis met een vingerprik kan worden afgenomen. De plasmaspiegels zullen worden vergeleken met de behaalde cytogenetische en moleculaire responsen. Vooralnog is deze studie alleen open in het VU medisch centrum, maar in de toekomst zullen ook andere centra gaan participeren.

Conclusie

Ondanks de verbeterde therapie en prognose van CML kan de ziekte nog steeds een fatale afloop hebben wanneer

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Chronische myeloïde leukemie (CML) is nog steeds een potentieel fatale ziekte wanneer deze niet optimaal wordt behandeld en therapiedoelen niet worden behaald.**
- 2. Therapieontrouw bij CML is geassocieerd met slechtere cytogenetische en moleculaire respons, leidend tot therapiefalen.**
- 3. Voorlichting over het belang van het goed en juist innemen van de medicatie dient plaats te vinden bij diagnose, maar zeker ook gedurende follow-up wanneer de kans op therapieontrouw het grootst is.**
- 4. Voor de therapieontrouwe patiënt dient een op maat gemaakt plan te worden gemaakt, rekening houdend met de mogelijkheden en wensen van de patiënt.**

niet een optimale respons wordt behaald. Suboptimale pilinname of (tijdelijk) staken van de medicatie hebben een negatieve invloed op de cytogenetische en moleculaire respons met een grote kans op therapiefalen, wat door verschillende studies wordt ondersteunt. Patiënten dienen goede uitleg te krijgen over de gevolgen van therapie(on)trouw. Belangrijk is de oorzaak van therapieontrouw te achterhalen en een interventie te verrichten gericht op de mogelijkheden en wensen van de patiënt teneinde de therapietrouw te verbeteren.

Referenties

1. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
3. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200-9.
4. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59:56-6.
5. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
6. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, et al. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2012;87:687-91.
7. Deininger M. International Randomized study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114 (Abstract 1126).
8. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-65.
9. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
10. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
11. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
12. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041-51.
13. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013;122:872-4.
14. White DL, Saunders VA, Dang P, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006;108:697-704.
15. Jiang X, Saw KM, Eaves A, et al. Instability of BCR-ABL gene in primary and cultured chronic myeloid leukemia stem cells. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:680-93.
16. Jiang X, Zhao Y, Smith C, et al. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia* 2007;21:926-35.
17. Takahashi N, Wakita H, Miura M, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:809-13.
18. Pursche S, Schleyer E, Von Bonin M, et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Curr Clin Pharmacol* 2008;3:198-203.
19. 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;111:4022-8.
20. Bouchet S, Titier K, Moore N, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;27:690-7.
21. Awidi A, Aayed AO, Bsoul N, et al. Relationship of serum imatinib trough level and response in CML patients: long term follow-up. *Leuk Res* 2010;34:1573-5.
22. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated

- with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496-9.
23. Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012;34:85-97.
 24. Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2005;33:1503-12.
 25. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004;22:935-42.
 26. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:879-94.
 27. Xia B, Heimbach T, He H, et al. Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability. *Biopharm Drug Dispos* 2012;33:536-49.
 28. Giles FJ, Yin OQ, Sallas WM, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:813-23.
 29. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:723-33.
 30. Trent J, Molimard M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nilotinib in gastrointestinal stromal tumors. *Semin Oncol* 2011;38(Suppl 1):S28-33.
 31. Wong SF. Dasatinib dosing strategies in Philadelphia chromosome-positive leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:17-27.
 32. Kamath AV, Wang J, Lee FY, et al. Preclinical pharmacokinetics and in vitro metabolism of dasatinib (BMS-354825): a potent oral multi-targeted kinase inhibitor against SRC and BCR-ABL. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:365-76.
 33. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007;25:481-96.
 34. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, et al. Patient adherence and persistence with imatinib, nilotinib, dasatinib in clinical practice. *PLoS One* 2013;8:e56813.
 35. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-8.
 36. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011;117:3733-6.
 37. Noens L, Van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401-11.
 38. De Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, et al. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a brazilian single-center cohort. *Acta Haematol* 2013;130:16-22.
 39. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:471-4.
 40. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, et al. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:213-9.
 41. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, et al. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2861-9.
 42. Guerin A, Chen L, Wu EQ, et al. A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1155-62.
 43. Eliasson L, Clifford S, Barber N, et al. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res* 2011;35:626-30.
 44. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol* 2012;10:14-24.
 45. Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, et al. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:306-11.
 45. Hirji I, Gupta S, Goren A, et al. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:167-77.
 46. Efficace F, Rosti G, Cottone F, et al. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res* 2013 [Epub ahead of print].
 47. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521-30.
 48. Levine AM, Richardson JL, Marks G, et al. Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 1987;5:1469-76.
 49. Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000336.
 50. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000011.
 51. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, et al. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:675-82.

Ontvangen 5 november 2013, geaccepteerd 10 februari 2014.