

Achtergronden bij de richtlijn voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2018

Deel 1: Diagnostiek, behandeling en bijwerkingenmanagement

Background of the guideline for the treatment of chronic myeloid leukemia in the year 2018

Part 1: Diagnosis, treatment and adverse events management

dr. J.J.W.M. Janssen¹, dr. P.A.W. te Boekhorst², dr. E.F.M. Posthuma³, dr. S.K. Klein⁴, dr. M. Hoogendoorn⁵, drs. T.T. de Waal⁶, prof. dr. J.H.F. Falkenburg⁷, dr. B.J. Biemond⁸, dr. B. van der Reijden⁹, prof. dr. G.M.J. Bos¹⁰, dr. E.J. Petersen¹¹, prof. dr. N. Blijlevens¹², dr. W.M. Smit¹³, prof. dr. G.E.G. Verhoef¹⁴, prof. dr. E. Vellenga¹⁵, dr. N. Thielen¹⁶, prof. dr. J.J. Cornelissen², prof. dr. G.J. Ossenkoppele¹ en dr. P.E. Westerweel¹⁷,
namens de HOVON-MPN-werkgroep

SAMENVATTING

Dit artikel is de eerste uit een serie van drie artikelen die de achtergronden beschrijven van de recent gepubliceerde richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie. In dit artikel worden de meest recente ontwikkelingen rond de behandeling van chronische myeloïde leukemie besproken en worden nieuwe gegevens betreffende effectiviteit en bijwerkingen van de verschillende tyrosinekinaserepressoren samengevat.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:218-228)

SUMMARY

This article is the first in a series of three articles describing the backgrounds of the recently published chronic myeloid leukemia guidelines. Most recent developments in the treatment of chronic myeloid leukemia are discussed. New data on the efficacy and adverse events of tyrosine kinase inhibitors are summarized.

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, ³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Groep, ⁴internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, ⁵internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, ⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala klinieken, ⁷internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁸internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ⁹moleculair bioloog, Hematologisch Laboratorium, afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Radboudumc, ¹⁰internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ¹¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ¹²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, ¹³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Spectrum Twente, ¹⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België, ¹⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ¹⁶internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Diaconessenhuis, ¹⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, e-mailadres: jjwm.janssen@vumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: dr. J.J.W.M. Janssen: researchondersteuning: BMS en Novartis; honoraria advisory board: Pfizer en Novartis; sprekersvergoeding: Incyte, Celgene, Roche, BMS en Pfizer; consultancy: EverywhereIM (i.v.m. HematologyApp). Dr. P.A.W. te Boekhorst: advisory board: Novartis; sprekersvergoeding: Novartis. Dr. E.F.M. Posthuma: sprekersvergoeding: Post ASH en HED 2016 van Roche en Celgene. advisory Boards Gilead 2016 en Roche 2017. Dr. M. Hoogendoorn: advisory board: Novartis; sprekersvergoeding: Roche. Dr. B.J. Biemond: sprekersvergoeding: Novartis; consultancy: BMS. Prof. dr. N.M.A. Blijlevens: opstartgrant CMylife: BMS, Incyte, Novartis en Pfizer (in alfabetische

INLEIDING

Nieuwe gegevens betreffende de 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 ('tyrosine kinase inhibitors'; TKI's) maakten een update van de chronische myeloïde leukemie (CML)-richtlijn uit 2014 noodzakelijk.¹ De volledige richtlijn CML is te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. In deze reeks van drie artikelen worden de achtergronden van de richtlijnen aan de hand van 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.

Sinds 2001 hebben TKI's de vooruitzichten van patiënten met CML sterk verbeterd. Patiënten in de chronische fase die een diepe moleculaire respons bereiken, hebben inmiddels een overleving die die van de normale bevolking evenaart.² Voor hen is echter het omgaan met de 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 voorspellen.³ 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.

De CML-richtlijncommissie is van mening dat de behandeling van CML moet plaatsvinden in centra waar aantoonbare affiniteit bestaat met CML, 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.

DEFINITIES

De definities voor acceleratiefase (AP) en blastencrisis (BC) van de WHO en die van het European Leukemia Net (ELN) verschillen nogal van elkaar (zie *Tabel 1*, pagina 220).⁴ De leukemiewerkgroep geeft de voorkeur aan de ELN-criteria, omdat alle grote klinische studies hiervan gebruik hebben gemaakt. Voor de diagnose AP wordt dus een blastenpercentage van >15% en voor die van BC van $\geq 30\%$ aangehouden. Het overgrote deel van de CML-patiënten is bij het stellen van de diagnose in de chronische fase. Ongeveer 5% bevindt zich dan in de acceleratiefase en <1% is reeds in een BC ten tijde van het stellen van de diagnose.

AANBEVOLEN DIAGNOSTIEK BIJ DIAGNOSE

Bij diagnose dienen de volgende onderzoeken verricht te worden:

- Algemene anamnese en lichamelijk onderzoek: let op symptomen van hyperviscositeit en constitutionele symptomen. Vastleggen van miltgrootte met lichamelijk onderzoek en/of echografie;
- Medische voorgeschiedenis: lever- en pancreasproblematiek, long- en luchtwegziekten en cardiovasculaire ziekten;
- Cardiovasculair risicoprofiel met meting van bloeddruk, glucose en cholesterolspectrum;
- Hemogram, leukocytendifferentiatie; nierfunctie en tekenen van tumorlysis;
- Beenmergonderzoek met morfologische beoordeling, biopt, cytogenetica voor t(9;22); variant-translocaties en/of additionele cytogenetische afwijkingen. Optioneel: FISH op beenmerg-interfases;
- Kwalitatieve PCR van bloed of beenmerg op *BCR-ABL*-genfusieproduct en transcripttype. Voor *e1a2-BCR-ABL1* (p190) en andere zeldzame breukpunten waarbij geen *e13/e14-a2-BCR-ABL1* wordt gevormd, moeten immers specifieke

volgorde en gelijke bijdrage) met bijdrage HEMATON voor kwaliteit-van-levenonderzoek. Dr. W.M. Smit: consultancy: Roche, Novartis. Prof. dr. G.J. Ossenkoppelaar: 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, Daichi-Sanyko; consultancy: BMS, Roche Genentech. Dr. P.E. Westerweel: researchondersteuning: BMS en Novartis; honoraria advisory board: Novartis.

Trefwoorden: bijwerkingenmanagement, CML, richtlijnen, tyrosinekinaseremmers

Keywords: adverse events management, CML, guidelines, tyrosine kinase inhibitors

TABEL 1. Definities acceleratie- en blastenfase volgens European Leukemia Net (ELN) en Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Acceleratiefase	
ELN-criteria:	WHO-criteria:
blasten in bloed of merg 15-29%, of blasten plus promyelocyten in bloed of merg >30%, met blasten <30%	blasten in bloed of merg 10-19%
basofielen in bloed ≥20%	basofielen in bloed ≥20%
persisterende trombocytopenie (<100 x 10 ⁹ /l) niet gerelateerd aan therapie	persisterende trombocytopenie (<100 x 10 ⁹ /l) niet gerelateerd aan therapie
klonale chromosomale afwijkingen in Ph-positieve cellen (CCA/Ph+), major route, ontstaan tijdens therapie	CCA/Ph+ tijdens therapie
	trombocytose (>1.000 x 10 ⁹ /l) niet reagerend op therapie
	toenemende miltgrootte en toenemend leukocytenaantal in bloed, niet reagerend op therapie
Blastenfase	
ELN-criteria:	WHO-criteria:
blasten in bloed of merg ≥30%	blasten in bloed of merg ≥20%
extramedullaire blastenproliferatie, buiten de milt	extramedullaire blastenproliferatie, buiten de milt
	grote foci of clusters van blasten in het beenmergbiopt
<i>De ELN-criteria worden in de meeste grote TKI-studies gebruikt. Het gebruik van TKI's vereist mogelijk een verandering van de grenzen tussen chronische, acceleratie- en blastenfase en veranderen tot op zekere hoogte de klassieke onderverdeling van CML in drie fasen, maar de gegevens zijn nog niet voldoende voor een revisie.</i>	
CCA/Ph+= klonale chromosoomafwijkingen in Ph+ cellen.	

moleculaire kwantificeringsmethoden worden toegepast die niet kunnen worden weergegeven op de internationale schaal;

- Optioneel: kwantitatief *BCR-ABL*-niveau bij diagnose, ten behoeve van beoordeling van de reductiesnelheid tijdens responsmonitoring. Dit kan alleen als een ander controle-gen dan *ABL* wordt gebruikt;
- Alleen bij acceleratie-/blastenfase: mutatie-analyse;
- Optioneel bij diagnose: opslag celpelleten ('snaps') voor latere sequentieanalyse van het specifieke DNA-breekpunt voor (digitale) DNA-PCR.

Op basis van de voorgenoemde gegevens wordt de diagnose 'Chronische myeloïde leukemie (CML) *BCR-ABL1+*' conform de WHO-classificatie van 2016 definitief gesteld. Tevens

dient een prognostische risicoscore te worden uitgerekend, bij voorkeur de ELTS-score (European Long Term Survival Score).⁵ Deze is gevalideerd voor de voorspelling van CML-gerelateerd overlijden bij patiënten met CML in de chronische fase die worden behandeld met een TKI. De Sokal- en Euro-scores zijn niet gevalideerd voor CML-patiënten die een TKI-behandeling krijgen, maar zijn redelijke alternatieven gezien hun veelvuldige toepassing in klinische studies.

RESPONSMETING EN WEERGAVE

De definities van hematologische, cytogenetische en moleculaire responsen worden weergegeven in Tabel 2. *BCR-ABL*-niveaus dienen te worden weergegeven in percentages op de internationale schaal (IS) en niet in zogenoemde logreducties

TABEL 2. Responsdefinities.

Complete hematologische respons (CHR)	trombocyten $<450 \times 10^9/l$ leukocyten $<10 \times 10^9/l$ differentiatie zonder immature granulocyten $<5\%$ basofielen milt niet palpabel
Complete cytogenetische respons (CCyR)	geen philadelphiachromosoom (Ph)+ metafasen
Partiële cytogenetische respons (PCyR)	1-35% Ph+ metafasen
Minor cytogenetische respons (mCyR)	36-65% Ph+ metafasen
Minimale cytogenetische respons (minCyR)	66-94% Ph+ metafasen
Geen cytogenetische respons	$\geq 95\%$ Ph+ metafasen
Majeure ('major') moleculaire respons (MMR; MR ³)	BCR-ABL $\leq 0,1\%$ op de internationale schaal (IS)
MR ⁴	BCR-ABL meetbaar $\leq 0,01\%$ of onmeetbaar bij ten minste 10.000 ABL-transcripten dan wel ten minste 32.000 GUSB-transcripten
MR ^{4,5}	BCR-ABL meetbaar $\leq 0,0032\%$ of een onmeetbaar niveau met 32.000-99.999 ABL-transcripten of 77.000-239.999 GUSB-transcripten
MR ⁵	BCR-ABL meetbaar $\leq 0,001\%$ of een onmeetbaar niveau met ten minste 100.000 ABL- of 240.000 GUSB-transcripten

of vergelijkingen ten opzichte van het initiële diagnosemateriaal van de patiënt zelf. Alleen bij patiënten met een atypisch transcripttype moet noodgedwongen van relatieve kwantificering ten opzichte van een eigen laboratoriumstandaard worden gebruikgemaakt.

Bij niet-detecteerbare *BCR-ABL*-niveaus moet de gevoeligheid van de test worden weergegeven. Dit wordt bepaald door het aantal kopieën van het controle-gen, zoals ook wordt weergegeven in *Tabel 2*. Voor gedetailleerde informatie over de geadviseerde rapportage van de *BCR-ABL*-uitslagen wordt verwezen naar een recente publicatie.⁶

EERSTELIJSBEHANDELING LANGETERMIJNRESULTATEN VAN BEHANDELING MET TYROSINEKINASEREMMERS

De onlangs gepubliceerde langetermijnresultaten van de gerandomiseerde IRIS-studie toonden een overleving na 10 jaar van 83,3% met imatinib, terwijl de CML-gerelateerde sterfte 9,1% bedroeg, waarvan een kwart optrad na een allo-gene stamceltransplantatie. De belangrijkste toxiciteit van

imatinib bestond uit diepe, meestal tijdelijke, cytopenieën. Overige ernstige bijwerkingen waren zeldzaam. Slechts 1% van de patiënten had cardiale problemen, van wie de helft hartfalen.⁷

Dasatinib en nilotinib hebben in vitro duidelijk een grotere effectiviteit dan imatinib. Beide TKI's werden in door de producenten gesponsorde studies onderzocht en vergeleken met imatinib.⁸ Dasatinib werd bovendien nog onderzocht in een 'investigator initiated clinical trial'.⁹⁻¹¹ Van deze laatste studie zijn echter slechts kortetermijnresultaten verschenen en deze blijft hierom verder onbesproken.

Beide tweedegeneratie (2G)-TKI's geven hogere responspercentages en verminderen de overgang naar gevorderde fasen van CML ten opzichte van imatinib. Dat laatste is vooral duidelijk bij de intermediaire en hoogrisico Sokal-groepen (zie *Tabel 3A*, pagina 222). Dit is van groot belang aangezien progressie een slechte prognose heeft: in de ENESTnd-studie was de mediane overleving dan slechts 10,5 maanden.¹²

Tabel 3B, pagina 222 toont de resultaten van de update van de DASISION-studie.¹¹ Gemiddeld worden met de 2G-TKI's

TABEL 3A. Kerngegevens van de ENESTnd-studie (5-jaarsupdate).

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Nilotinib 2 dd 300 mg (%)	Nilotinib 2 dd 400 mg (%)
Moleculaire respons	%		
MMR na 5 jaar	60	77	77
MR ⁴ na 5 jaar	42	66	63
MR ^{4,5} na 5 jaar	31	54	52
Transformatie naar AP/BC (na 5 jaar)	%		
totaal	7,4	3,5*	2,1**
<i>naar Sokal-score***</i>			
laag	0	1,0	1,0
intermediair	9,9	2,0	1,0
hoog	14,0	9,0	5,1
Vasculaire incidenten	%		
alle graden	2,1	7,5	13,5
graad 3-4	1,8	4,7	8,7
OS (na 5 jaar)	%		
totaal	91,7	93,7	96,2*
<i>naar Sokal-score</i>			
laag	100	97	99
intermediair	88,5	93,8	96,9
hoog	84,2	88,8	91,5
CML-gerelateerde sterfte	5,7	2,1	1,4

*= $p=0,0403$ voor vergelijking met imatinib

**= $p=0,0028$ voor vergelijking met imatinib

***=de percentages betreffen het aantal patiënten in de genoemde risicocategorie

MMR=majeure moleculaire respons

MR=moleculaire respons

AP=acceleratiefase

BC=blastencrisis

TKI=tyrosinekinaseremmer

OS=algehele overleving

TABEL 3B. Kerngegevens van de DASISION-studie (5-jaarsupdate).^{11,48}

	Imatinib 1 dd 400 mg (%)	Dasatinib 1 dd 100 mg (%)
Moleculaire respons	%	
BCR-ABL >10% na 3 maanden	36	16
MMR na 5 jaar	64	76*
MR ^{4,5} na 5 jaar	33	42**
Transformatie naar AP/BC (na 5 jaar)	%	
totaal	7,3	4,6
<i>naar Euro-score (n)***</i>		
laag	4,6	3,5
intermediair	7,3	4,8
hoog	12,0	6,1
Vasculaire incidenten****	%	
alle graden	2	5
graad 3-4	1	3
graad 5 (fataal)	1%	2%
OS na 5 jaar	%	
totaal	90	91
CML-gerelateerde sterfte	6,5	3,5
Pleuravocht	%	
alle graden	0,8	28
graad 3-4	0	3
als reden tot staken TKI	0,4	6
Pulmonale hypertensie	%	
	0,4	5

*= $p=0,0022$, **= $p=0,0251$, ***=gegevens BMS, de percentages betreffen het aantal patiënten in de genoemde risicocategorie, ****=TIA, CVA, acuut coronair syndroom, myocardinfarct, perifeer vaatlijden, MMR=majeure moleculaire respons, MR=moleculaire respons, AP=acceleratiefase, BC=blastencrisis, TKI=tyrosinekinaseremmer, OS=algehele overleving.

1-2 jaar eerder bepaalde responsniveaus bereikt dan met imatinib. In beide studies bleek de overleving echter niet of nauwelijks beter dan met imatinib. Alleen in de ENESTnd-studie was er in de hogedosis-nilotinib-groep een klein maar significant overlevingsvoordeel (zie Tabel 3A). Helaas gaan de verbeterde responsen die met de 2G-TKI's worden bereikt, gepaard met specifieke toxiciteit. Zie hiervoor het hoofdstuk 'Bijwerkingen van TKI's en management'.

Bosutinib bleek in de eerstelijns-BELA-studie vergeleken met imatinib niet superieur op het primaire eindpunt complete cytogenetische respons (CCyR) na 12 maanden door frequente bijwerkingen die leidden tot interrupties in de behandeling.¹³ Wel vertoonden minder patiënten met bosutinib progressie naar AP of BC en ook het percentage majeure moleculaire responsen (MMR) was hoger dan met imatinib. In de recent afgeronde BFORE-studie, verricht met 400 mg bosutinib, bleek het middel wél superieur aan imatinib op het eindpunt MMR na 12 maanden (47,2% versus 36,9%; $p=0,020$) en gaf het ook minder progressie naar AP en BC (1,6 versus 2,5%).^{14,15} Naar verwachting zal de EMA later in 2018 alsnog goedkeuring verlenen aan de registratie van bosutinib als eerstelijnsmiddel.

Omdat 23% van de patiënten in de ponatinib-groep van de PACE-studie (voor patiënten die resistent waren tegen dasatinib of nilotinib, of die een *T315I*-mutatie hadden) een cardiovasculaire, cerebrovasculaire of perifeer vasculaire bijwerking hadden, werd de eerstelijns-EPIC-studie (ponatinib versus imatinib) voortijdig gestaakt.¹⁶ Analyse van de geïncludeerde patiënten is echter wel verricht en ook hier werden, zelfs na een gemiddelde follow-upduur van iets meer dan 5 maanden, superieure responsen gezien bij de behandeling met ponatinib.

TWEEDE- EN LATERELIJSBEHANDELING

Er zijn geen 'head-to-head' vergelijkende studies verricht tussen de verschillende 2G-TKI's bij falen op, noch intolerantie voor imatinib. De responspercentages in de verschillende studies zijn daarbij lastig onderling te vergelijken, aangezien de gemiddelde follow-upduur nogal uiteenliep.

In zowel de CAMN107A2101-studie met nilotinib als de dasatinib-studie bij imatinib-resistentie en -intolerantie was na 4 jaar 70% van de deelnemers uit het onderzoek gegaan, van wie 20-30% door ziekteprogressie, nog eens 21-24% vanwege bijwerkingen en de rest vanwege uiteenlopende redenen. Van de imatinib-resistente patiënten die overbleven had 40-46% een CCyR of MMR en was 43-57% vrij van progressie na 4-7 jaar follow-up.^{14,17,18} In beide studies bleek, niet onverwacht, een snelle daling van het *BCR-ABL*-niveau na 3 maanden behandeling een betere progressievrije overleving te voorspellen. De kans op progressie was desalniet-

temin hoog met dasatinib, met 44% van de patiënten die na 3 maanden behandeling een *BCR-ABL* $\leq 10\%$ bereikten en zelfs 79% die na 3 maanden $>10\%$ scoorden. Het verschil in 7-jaarsoverleving tussen de snelle en langzame responders was 72% versus 56%.¹⁸ Betere responsen voorspellen wel gunstigere uitkomsten: in de nilotinib-studie werd progressie gezien bij 15% van de patiënten die na 3 maanden *BCR-ABL* $<1\%$ hadden, bij 33% als het *BCR-ABL*-niveau dan 1-10% was en bij 58% van de patiënten met een niveau $>10\%$.¹⁷ Vierjaars-overlevingscijfers waren hierbij respectievelijk 95%, 81% en 71% (alleen het verschil tussen 95% en 81% was significant).

Vergelijkbare gegevens kwamen uit een studie met bosutinib bij dezelfde categorie patiënten.¹⁹ Hier was de duurzaamheid van de respons iets beter dan bij de nilotinib- en dasatinib-studies, maar zoals gezegd betreft het hier geen 'head-to-head'-vergelijkingen.

De behandelingen in deze tweedelijnsstudies werden nog niet gestuurd door de eventueel aanwezige mutaties in het *ABL*-kinasedomein van het *BCR-ABL*-gen, omdat er destijds nog relatief weinig bekend was over de activiteit van 2G-TKI's bij bepaalde mutaties. Tegenwoordig is het conform de ELN-richtlijnen vanzelfsprekend om op geleide van deze mutaties vervolgbehandeling in te zetten.⁴ Zie hiervoor het hoofdstuk 'Mutaties en keuze van tyrosinekinaseremmers'.

Wanneer 2G-TKI's in de eerste lijn voor de chronische fase worden toegepast, is de keuze voor vervolgetherapie minder duidelijk te maken dan na imatinib, omdat er in deze setting geen specifieke studies van enige omvang zijn verricht. Gerichte aanpassing van de therapie op basis van gedetecteerde mutaties kan tot goede effectiviteit leiden bij switchen tussen 2G-TKI's. Wanneer deze mutaties echter niet worden gevonden, ontstaan zelden adequate responsen. Bovendien komen sequentiële mutaties, waarbij eerst resistentie voor het ene middel ontstaat, gevolgd door een andere mutatie wanneer het andere middel is gegeven, regelmatig voor.^{20,21} Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan de klonale instabiliteit in bepaalde gevallen van CML, waarbij verschillende mutante populaties tegelijk aanwezig zijn.²² Onder wisselende druk van TKI's kunnen deze achtereenvolgens dominant worden. De beperkte gegevens van de activiteit van 2G-TKI's als derdelijnstherapie tonen een MCyR bij ruwweg 35-40% van de patiënten die tussen 2G-TKI's switchten nadat zij al eerder hadden gefaald op imatinib. Deze responsen gingen echter grotendeels binnen 18 maanden verloren, met iets betere resultaten in een kleine studie met bosutinib na falen van imatinib en nilotinib.²³⁻²⁵

Het gebruik van de derdegeneratie-TKI ponatinib is in dergelijke gevallen effectiever. In de PACE-studie werden meer dan 400 patiënten die resistentie of intolerantie vertoonden

tegen een of meer TKI's behandeld met ponatinib.^{15,26} Van de 203 CP-patiënten die geen *T315I*-mutatie hadden, was 84% resistent en ponatinib was hierbij ten minste de derde-lijntherapie. Zij bereikten in 51% van de gevallen een MCyR, 40% behaalde een CCyR, 27% een MMR en 12% zelfs een MR^{4,5}. Wanneer ten minste een MCyR werd bereikt, was de duurzaamheid uitstekend met 91% behoud van de bereikte respons na 12 maanden.

Ook bij een *T315I*-mutatie is alleen van ponatinib activiteit te verwachten. Dit middel is zodanig ontworpen dat het zich om het grote, apolaire aminozuur isoleucine in de ATP-bindingsplaats heen kan vlijen en de enzymatische activiteit van het ABL-gedeelte toch kan blokkeren. De responskans op ponatinib bij aanwezigheid van deze mutatie was duidelijk hoger dan bij de patiënten die andere of geen mutaties hadden: 70% bereikte een MCyR, 66% bereikte een CCyR, 56% een MMR en 23% een MR^{4,5,26}.

BIJWERKINGEN VAN TKI'S EN MANAGEMENT ALGEMEEN

Hoewel de bijwerkingen van de verschillende TKI's in het algemeen mild van aard zijn, is er een aantal dat specifieke alertheid verdient en deze worden daarom hier besproken. Voor een meer uitgebreide handleiding voor het omgaan met andere bijwerkingen wordt verwezen naar een recent overzichtsartikel.²⁷ Een hierop gebaseerd, snel toegankelijk en uitgebreid overzicht van de incidentie, kinetiek en behandeling van bijwerkingen bevindt zich ook in de sectie 'Guidelines' van de Hematology App die beschikbaar is in de 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>).

Cytopeniën die onder invloed van TKI's ontstaan, treden vooral op in de eerste maanden na het starten van de behandeling. Graad 3/4-trombopeniën bij eerstelijnsbehandeling worden gezien bij 9-19% van de patiënten op imatinib, bij 10% op nilotinib, bij 19% op dasatinib en bij 14% op bosutinib.²⁷ Graad 3/4-neutropenie wordt gezien bij respectievelijk 20-24%, 12%, 21% en 11%. 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 het hervatten van de medicatie. Mocht dat wel gebeuren in graad 3/4, dan dient het middel opnieuw te worden gestaakt en bij dezelfde waarden te worden hervat, maar dan op één dosisniveau lager.

Terwijl een korte daling van de trombocytentellingen in de eerste weken van de behandeling een goede respons voorspelt, zijn de gevallen waarin recidiverende diepe cytope-

nieën optreden problematisch. Dit wordt bij een klein percentage van de patiënten gezien, komt vaker voor bij een hoge Sokal- of Euro-score en correleert met een verminderde voorraad van normale hematopoëtische stamcellen.²⁸ De philadelphiachromosoom (Ph)-positieve hematopoëse wordt dan geremd door de TKI, terwijl er te weinig normale hematopoëse aanwezig is om de teruggang in celproductie op te vangen. Het effect van wisseling van medicatie valt vaak tegen. Voor anemie kan echter erythropoëtine worden gegeven en voor neutropenie filgrastim. Lastiger is een aanhoudende diepe trombopenie. Suppletie met trombocytconcentraten kan nodig zijn om een trombopene periode te overbruggen. 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. Helaas zijn trombopoëtine-receptoragonisten nog niet geregistreerd voor deze indicatie, maar verwacht mag worden dat zij behulpzaam zouden kunnen zijn in deze setting.

Moeheid komt voor bij ongeveer 75% van de CML-patiënten, van wie een derde zelfs matig tot ernstig vermoeid is.²⁹ Terwijl er overigens weinig kruisintolerantie bestaat tussen de verschillende TKI's, geldt dat helaas niet voor de vermoeidheid.

MIDDELSPECIFIEKE BIJWERKINGEN

Imatinib geeft bij 38% spierkrampen en bij 30-40% gastro-intestinale klachten in de vorm van misselijkheid en/of diarree.³⁰ Daarnaast heeft vrijwel iedere patiënt in ieder geval enige mate van peri-orbitaal oedeem. Hartfalen door remming van c-ABL in de cardiomyocyten is gemeld, maar blijkt erg zeldzaam.^{7,8}

Nilotinib geeft bij 7,2% (tweemaal daags 300 mg) en 6,9% (tweemaal daags 400 mg) van de patiënten hyperglykemie graad 3/4 ($>13,9$ mmol/l), terwijl dit bij imatinib nauwelijks wordt gezien.³¹ Bij tevoren niet-diabeten ontstond bij 20% alsnog diabetes over 3 jaren, tegenover 9% bij imatinib-gebruik. Hypercholesterolemie komt frequent voor 27,6% en 26,7% bij respectievelijk nilotinib tweemaal daags 300 mg en tweemaal daags 400 mg, vergeleken met slechts 3,9% bij gebruik van imatinib.³² Dit betrof vrijwel alleen graad 1/2-verhoging ($<10,34$ mmol/l).

In de verschillende studies met nilotinib bleek dat patiënten die een verhoogd cholesterol of glucose ontwikkelden tijdens gebruik van nilotinib veelal niet hiervoor werden behandeld. Dit zal zeker hebben bijgedragen aan de verhoogde incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen die is gerapporteerd. Dit betreft zowel perifeer vaatlijden als myocardinfarcten en CVA's. Er lijkt hierbij een relatie te bestaan met de dosis nilotinib en

TABEL 4. Overzicht cardiovasculaire bijwerkingen in de ENESTnd-studie.¹⁰

	Nilotinib 2 dd 300 mg (n=259)	Nilotinib 2 dd 400 mg (n=266)	Imatinib 1 dd 400 mg (n=264)
Lage Framingham-risicocategorie³³ (<10%)	n=178	n=76	n=182
Alle CVE's, n (%)	3 (1,7)	11 (6,3)	2 (1,1)
ischemische hartziekte	3 (1,7)	8 (4,5)	2 (1,1)
ischemisch CVA/TIA	0	2 (1,1)	0
perifeer vaatlijden	0	1 (0,6)	0
Intermediaire Framingham-risicocategorie (≥10% tot <20%)	n=41	n=52	n=49
Alle CVE's, n (%)	5 (12,2)	13 (25,0)	2 (4,1)
ischemische hartziekte	3 (7,3)	8 (15,4)	1 (2,0)
ischemisch CVA/TIA	1 (2,4)	5 (9,6)	1 (2,0)
perifeer vaatlijden	1 (2,4)	1 (1,9)	0
Hoge Framingham-risicoscorecategorie (≥20%)	n=40	n=38	n=33
Alle CVE's, n (%)	7 (17,5)	9 (23,7)	1 (3,0)
ischemische hartziekte	1 (2,5)	5 (13,2)	1 (3,0)
ischemisch CVA/TIA	2 (5,0)	1 (2,6)	0
perifeer vaatlijden	4 (10,0)	4 (10,5)	0

CVE=cardiovasculaire aandoening.

met de cardiovasculaire risicogroep volgens de Framingham Heart Study.³³ In de ENESTnd-studie was het totaal aan cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder vooral ook perifeer vaatlijden, 13,4% in de nilotinib tweemaal daags 400 mg-groep en 7,5% in de tweemaal daags 300 mg-groep (2,1% in de imatinib-groep).¹⁰ Hoewel patiënten in de lage risicocategorie nauwelijks meer vasculaire problemen kregen met nilotinib dan met imatinib, was het verschil groot in de intermediaire en hoogrisicocategorie (zie Tabel 4). De vasculaire bijwerkingen traden vooral op in de eerste 2 jaar van de studie en 86% van hen die een dergelijke bijwerking kregen, hadden reeds een of meerdere risicofactoren voor het ontstaan van vaatlijden zoals roken, hypercholesterolemie, hypertensie en diabetes mellitus.¹² 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 hyperglykemie en/of hypercholesterolemie is niet onderzocht, maar wel aannemelijk. Overigens wordt door imatinib het risico op vasculaire bijwerkingen waarschijnlijk verminderd, mede doordat het het bloedglucoseniveau verlaagt en het, tenminste in proefdiermodellen, atherosclerose bij diabetes mellitus vertraagt.^{34,35}

Dat wordt ook gesuggereerd door een meta-analyse, gebaseerd op 29 studies met in totaal meer dan 15.000 patiënten, waarin arteriële bijwerkingen tijdens TKI-gebruik werden geanalyseerd. De incidentie hiervan werd op 2,8 per 100 patiëntjaren geschat bij nilotinib-gebruik, tegenover slechts 0,1/100 patiëntjaren voor imatinib, hetgeen lager was dan alle andere TKI's en dan behandeling met een niet-TKI (0,8/100).³⁶

Naast vasculaire bijwerkingen komt met nilotinib-gebruik bij 9-10% graad 3/4-lipaseverhoging voor (>2x ULN; 4% bij imatinib), in een minderheid van de gevallen ook met een klinisch beeld van pancreatitis (2-3% pancreatitis graad 1/4, ongeveer 0,5% graad 3/4). Fijnvlekkige huiduitslag, meestal met jeuk, komt ook regelmatig voor, 38-40%, vrijwel alleen graad 1/2).¹⁰

Dasatinib induceerde (bij een minimale follow-up van 5 jaar) bij 28% van de patiënten pleuravocht (tegenover <1% bij imatinib), hoewel daarvan slechts 3% graad 3/4 betrof.¹¹ Dit pleuravocht is een exsudaat en kan ook na enkele jaren gebruik nog optreden. Zo varieerde het percentage nieuwe episoden met pleuravocht in de 5 jaren van het onderzoek namelijk van 6-9% per jaar.¹ Vermoedelijk berust het ontstaan

op een immunologisch fenomeen aangezien in ruim 50% van de gevallen van pleuravocht tegelijkertijd een NK- of T-cellymfocytose optreedt, meestal met 'large granular lymphocyte'-morfologie. Deze lymfocytose is geassocieerd met responspercentages die ongeveer 10-15% hoger liggen dan bij patiënten zonder lymfocytose.³⁷ Risicofactoren voor het ontstaan van pleuravocht zijn tweemaal daagse dosering van dasatinib, pre-existente pulmonale of cardiale pathologie, hypertensie, een minder goede performanscore en hogere leeftijd.³⁸⁻⁴⁰

In de DASISION-studie moest bij 12% van de patiënten ten minste éénmaal het pleuravocht met een punctie worden gedraineerd.¹¹ Minder grote hoeveelheden kunnen conservatief worden behandeld door dasatinib te onderbreken. Wanneer het pleuravocht is verdwenen of sterk afgenomen, kan worden hervat met een lagere dosis (bijvoorbeeld 70-80 mg). Het verdwijnen van het pleuravocht kan worden bespoedigd door een korte stootkuur prednisolon (35 mg en dan elke dag 5 mg omlaag) en eventueel een diureticum. Bij terugkeer van het vocht kan dasatinib nogmaals worden onderbroken en bij afname worden hervat op een nog lager dosisniveau, bijvoorbeeld 50 mg. Wanneer hiermee het pleuravocht niet terugkeert en de respons van het BCR-ABL-niveau goed blijft, kan daarmee worden doorgegaan. Als de respons zou verslechteren, dient naar een ander middel te worden overgegaan. Slechts 15% van de patiënten die pleuravocht hadden, staakte om die reden de behandeling met dasatinib.¹¹

Naast pleuravocht wordt ook pulmonale hypertensie (PH) gezien. In de update van de DASISION-studie is dit bij 5% van de patiënten gerapporteerd (0,4% in de imatinib-groep). Hiervan was slechts een enkel geval angiografisch bevestigd, dus wellicht is de 5% een overschatting.¹¹ In andere retrospectieve series lijkt het percentage namelijk minder dan 1% te bedragen.⁴¹ Bij patiënten die kortademig zijn tijdens gebruik van dasatinib wordt naast lichamelijk onderzoek geadviseerd een thoraxfoto te maken, een NT-proBNP-gehalte te bepalen en zo nodig een echo cor. Bij afwijkingen die wijzen op PH dient een angiografie van de arteria pulmonalis te geschieden. Routinematig het NT-proBNP-gehalte meten wordt niet aanbevolen. Na het staken van het middel treedt bijna altijd verbetering op, maar compleet herstel is niet gegarandeerd.⁴²

Arteriële doorbloedingsstoornissen lijken bij dasatinib ook iets vaker voor te komen dan bij imatinib. In de DASISION-studie was het percentage hiervan 5% in de dasatinib-groep en 2% in de imatinib-groep. De bovengenoemde meta-analyse schatte de incidentie bij dasatinib op 1,1 per 100 patiëntjaren.³⁶ In een andere meta-analyse was het risico bij dasatinib slechts iets lager dan bij nilotinib, waarbij dat vooral werd

veroorzaakt door het ruime verschil tussen de imatinib- en dasatinib-groep in de DASISION-studie.⁴³ Hierbij is van belang dat de inclusiecriteria voor wat betreft pre-existente hart- en vaatziekten in de ENESTnd-studie aanmerkelijk strikter waren dan in de DASISION-studie.

Bosutinib geeft in de eerste tijd na het starten van de behandeling vaak diarree (7,8% graad 3/4 versus 1% bij imatinib in de BELA-studie).⁴⁴ Om dit te voorkomen, kan worden begonnen met een lage dosis (200-300 mg) waarna wekelijkse verhoging met 100 mg per dag tot maximaal 400 mg per dag. Loperamide kan uitkomst bieden als er desondanks diarree optreedt. Deze dosis van 400 mg is voldoende en geeft minder bijwerkingen dan 500 mg, blijkt uit de recent gepubliceerde BFORE-studie.¹⁵ Nog steeds bedroeg het percentage patiënten met een graad 3-ALAT- en -ASAT-verhoging (>5x ULN) in deze studie respectievelijk 19% en 9,7%. Deze verhoging verdwijnt meestal snel na staken en recidiveert niet of is minder uitgesproken bij hervatting. De commissie adviseert in de chronische fase daarom bosutinib in een dosering van maximaal 400 mg per dag voor te schrijven, ook als tweedelijnsbehandeling, ondanks het gebrek aan harde data in die setting.

Bij bosutinib-gebruik waren de gegevens uit de BELA-studie wat betreft arteriële bijwerkingen geruststellend: in de 2-jaarsupdate van de BELA-studie was de frequentie hiervan niet hoger dan met imatinib. Wel was er in de BFORE-studie na 1 jaar behandeling een hogere frequentie van cardiovasculaire incidenten van 3% in de bosutinib-groep versus 0,4% in de imatinib-groep. Cerebrovasculaire en perifere arteriële bijwerkingen waren echter niet verschillend.¹⁵ Langere follow-up is hier vanzelfsprekend noodzakelijk. De bovengenoemde meta-analyse, exclusief de BFORE-resultaten, meldt een incidentie van vasculaire bijwerkingen van 0,4/100 patiëntjaren.³⁶ Verder is verergering van pre-existente pulmonale hypertensie beschreven, mogelijk via remming van SRC.⁴⁵

Ponatinib remt naast BCR-ABL onder meer 'fibroblast growth factor receptor' (FGFR)1-4, PDGF-, SRC- en VEGF-receptortyrosinekinases. De VEGFR-remming hangt samen met de hypertensie die bij 9% van de patiënten wordt gezien (graad 3/4 bij 2%) en waarschijnlijk door VEGFR-geïnduceerde verhoging van endotheline-1-spiegels wordt veroorzaakt.^{26,46} Het middel kan tevens hyperglykemie, hypercholesterolemie en vaatlijden veroorzaken. In de eerstelijns-EPIC-studie, waarin ponatinib werd vergeleken met imatinib, had bij een korte follow-up van een jaar reeds 7% een arteriële complicatie tegenover 2% in de imatinib-groep, terwijl dit percentage in de 5-jaarsupdate van de tweede- tot vijfdelijns-PACE-studie 31% was, waarvan 26% ernstig.⁴⁷ De meta-analyse meldt een incidentie van 10,6/100 patiëntjaren.³⁶ 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 daarom cardiovasculair risicomanagement met agressieve behandeling van hyperglykemie, hypercholesterolemie en hypertensie geïndiceerd, vooral omdat deze patiënten meestal geen alternatieve medicamenteuze behandelingsmogelijkheid hebben. Zie voor adviezen omtrent cardiovasculair risicomanagement de Richtlijn 2011 (https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/cvrm.pdf), nu in revisie.

REFERENTIES

- Janssen JJ, et al. Richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2014. *Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:185-98.
- Gambacorti-Passerini C, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:553-61.
- Thielen N, et al. 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;97:145-54.
- Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
- Pfirschmann M, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:48-56.
- Cross NC, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015;29:999-1003.
- Kerkela R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-16.
- Hochhaus A, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917-27.
- Radich JP, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012;120:3898-905.
- Hochhaus A, 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;30:1044-54.
- Cortes JE, 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;34:2333-40.
- Larson RA, 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;26:2197-203.
- Brummendorf TH, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 2015;168:69-81.
- Shah NP, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014;123:2317-24.
- Cortes JE, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018;36:231-7.
- Lipton JH, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:612-21.
- Giles FJ, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013;27:107-12.
- Shah NP, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016;91:869-74.
- Gambacorti-Passerini C, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol* 2014;89:732-42.
- Cortes J, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007;110:4005-11.
- Parker WT, et al. Poor response to second-line kinaseinhibitors in chronic myeloid leukemia patients with multiple low-level mutations, irrespective of their resistance profile. *Blood* 2012;119:2234-8.
- Skorski T. Chronic myeloid leukemia cells refractory/resistant to tyrosine kinase inhibitors are genetically unstable and may cause relapse and malignant progression to the terminal disease state. *Leuk Lymphoma* 2011;52 (Suppl 1):23-9.
- Garg RJ, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009;114:4361-8.
- Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24:1299-301.
- Khouri HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-12.
- Cortes JE, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
- Steegmann JL, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016;30:1648-71.
- Janssen JJ, et al. Residual normal stem cells can be detected in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients by a new flow cytometric approach and predict for optimal response to imatinib. *Leukemia* 2012;26:977-84.
- Efficace F, 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;118:4554-60.
- O'Brien SG, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- Larson RA, 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.
- Rea D GJ, 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. *Blood* 2012;120:1686.
33. D'Agostino RB Sr, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
34. Breccia M, et al. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:4653-5.
35. Lassila M, et al. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:935-42.
36. Chai-Adisaksopha C, et al. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1300-10.
37. Eskazan AE, 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;38:781-7.
38. Breccia M, 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;96:1457-61.
39. Latagliata R, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol* 2013;31:103-9.
40. Quintas-Cardama A, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908-14.
41. Montani D, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37.
42. Weatherald J, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;50(1).
43. Haguët H, et al. 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;16:5-12.
44. Gambacorti-Passerini C, 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;89:947-53.
45. Hickey PM, et al. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;48:1514-6.
46. De Jesus-Gonzalez N, et al. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension* 2012;60:607-15.
47. Cortes JE, 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;126:5142.
48. Bristol-Myers Squibb. Progression rates Dasision study. Data on File. 2016.

ONTVANGEN 17 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 20 JUNI 2018.