

Effectieve behandeling met imatinib van een *FIP1L1-PDGFR α* -positieve patiënt met systemische mastocytose en hypereosinofilie

Auteurs L.L.A. Bisschops en R. Fijnheer

Trefwoorden *c-KIT*, *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie, imatinib, systemische mastocytose

Samenvatting

Een patiënt werd gediagnosticeerd met systemische mastocytose met een geassocieerde klonale hematologische aandoening en hypereosinofilie. Tijdens het ziekteverloop ontwikkelde de patiënt een paraparese die werd veroorzaakt door meerdere epidurale massa's. Een complete hematolo-

gische remissie en een volledig neurologisch herstel werden bereikt tijdens de behandeling met imatinib bij een aangetoonde *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2006;3:119-23)

Inleiding

Imatinib-mesilaat (Glivec®) is een laagmoleculaire tyrosinekinaseremmer die recent zeer effectief is gebleken voor de behandeling van een subgroep van hematologische ziektebeelden die zich kenmerken door hypereosinofilie. In de volgende casus blijkt het voorkomen van de *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie een belangrijk therapeutisch aangrijpingspunt bij een ernstig zieke patiënt.

Ziektegeschiedenis

Een 33-jarige man presenteerde zich in november 2004 met een sinds 2 maanden bestaande pijn in de linkerschouder, sinds 1 week buikpijn links in de bovenbuik en vermoeidheid. Daarnaast had hij een week voor de opname een niet-pijnlijke harde zwelling op het sternum bemerkt. De voorgeschiedenis van de patiënt vermeldde een 10 jaar eerder vastgestelde astmatische bronchitis op basis van allergie met hypereosinofilie. In 2003 toonde een crista-biopt het beeld van een idiopathische hypereosinofilie zonder geassocieerde hematologische ziekte. Op dat

moment waren er verder geen aanwijzingen voor eosinofiele orgaaninfiltratie.

Bij het lichamelijk onderzoek bij opname werd een niet-zieke man met een subfebriële temperatuur (38,2°C) gezien. Bij palpatie was er sprake van een forse splenomegalie. Op het sternum was ter hoogte van het manubrium een harde zwelling met een doorsnede van 3 cm palpabel.

Het laboratoriumonderzoek toonde een Hb-gehalte van 7,3 mmol/l (normaalwaarde 8,5-10,0 mmol/l), trombocytenaantal $82 \times 10^9/l$ ($140-400 \times 10^9/l$), leukocytenaantal $16,0 \times 10^9/l$ met 46% eosinofielen (absoluut aantal eosinofielen $7,20 \times 10^9/l$. Normaal 1-5% eosinofielen en absoluut aantal $0,05-0,35 \times 10^9/l$) en lactaatdehydrogenaseconcentratie 842 U/l (<450 U/l).

Een CT-scan van de thorax en het abdomen liet een forse splenomegalie zien. In het skelet waren op meerdere lokalisaties, onder andere in het sternum, sclerotische letsels met daarnaast zones van destructie zichtbaar. Een skeletstatus toonde lytische veranderingen van de proximale humerus aan de linkerzijde.

Elf dagen na de opname trad geleidelijke vermin-



Figuur 1. MRI van thoracale wervelkolom. Meerdere langwerpige epidurale laesies in het wervelkanaal geven impressie vooral op de duraalzak en ruggenmerg op midthoracaal niveau.



Figuur 2. MRI van thoracale wervelkolom vijf maanden na de behandeling met imatinib. De epidurale masa is verdwenen.

dering van het gevoel in en krachtsverlies van beide benen op. Later ontstond ook urine-incontinentie. Een MRI van de wervelkolom liet meerdere epidurale massa's met impressie op de duraalzak zien (zie *Figuur 1*).

Revisie van het beenmergnaaldbiopt uit 2003 toonde talrijke eosinofiele granulocyten, alsmede atypische mestcellen, die deels spoelvormig waren. Ze waren duidelijk positief in de tryptase- en CD117-kleuring. De diagnose systemische mastocytose ('systemic mast cell disease': SMCD) met hypereosinofilie (SMCD-eos) werd gesteld met 1 'major' en 1 'minor' criterium van de WHO-criteria voor SMCD.¹ Een tweede beenmergnaaldbiopt in 2004 toonde evolutie naar een AML, waarna de diagnose SMCD met geassocieerde klonale hematologische aandoening (volgens de WHO-classificatie uit 2001) werd gesteld.¹

Vier dagen na de geringe krachtsvermindering van beide benen werd gestart met een hoge dosis dexamethason i.v.. Twee dagen later werden hy-

droxycarbamide en imatinib (100 mg 1 dd) aan de behandeling toegevoegd. Drie dagen later werd de patiënt wegens progressief krachtsverlies en urine-incontinentie in 4 dagen viermaal bestraald ter hoogte van de thoracale wervelkolom. Na 11 dagen behandeling met hydroxycarbamide en imatinib werd bij een verbeterend neurologisch beeld de hydroxycarbamide gestaakt. De behandeling met corticosteroiden werd, na stapsgewijs afbouwen, eveneens gestaakt. Vijf maanden later toonde een MRI van de thoracale wervelkolom geen enkele epidurale massa meer (zie *Figuur 2*). Het neurologische beeld herstelde volledig. Het perifere bloedbeeld normaliseerde ook.

Met fluorescente in-situhybridisatie (FISH)-onderzoek werd een deletie van locus CHIC-2 gevonden op chromosoomband 4q12 (probe RP11-61P24). Hierdoor ontstond een nieuw fusiegen (*FIP1L1-PDGFR α*).²

Een jaar na het stellen van de diagnose toonde het bloedbeeld een Hb-gehalte van 8,6 mmol/l, trom-

bocytenaantal $193 \times 10^9/l$, leukocytenaantal $5,5 \times 10^9/l$ met 57% segmenten en 0% eosinofielen. Het absoluut gemeten aantal eosinofielen bedroeg $0,29 \times 10^9/l$. Bij een dosering van 100 mg imatinib 1 dd is tot op heden de *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegen niet detecteerbaar in perifeer bloed en beenmerg.

Bespreking

Hoewel SMCD een ziektebeeld is dat officieel niet is ingedeeld bij de chronische myeloproliferatieve ziekten, bestaat er wel een gelijkenis. De ziekte kenmerkt zich door een abnormale proliferatie van extracutane mestcellen met infiltraten die gelokaliseerd zijn in beenmerg, botten, milt, lever en lymfklieren. De verschillende vormen van SMCD komen op diverse manieren tot uiting. In bijna alle gevallen is er sprake van infiltratie van de milt en de lymfklieren. Bij 50% van de patiënten is er sprake van een lichte anemie en in 25% van de gevallen is er sprake van eosinofilie. In het skelet kunnen osteolytische laesies worden gezien, die leiden tot botpijnen en fracturen. Uiteindelijk kan het klinische beeld worden gedomineerd door de aanwezigheid van een geassocieerde myeloproliferatieve aandoening.³

Voortkomend uit de behandeling van myeloproliferatieve ziekten zijn behandelingen met interferon- α en cladribine ook bij SMCD effectief gebleken.^{4,5} De pathogenese is grotendeels onbekend. Het laatste decennium zijn de inzichten op moleculair-biologisch niveau echter snel gegroeid en hebben geleid tot farmacogenetische aangrijpingspunten bij de behandeling.

De regulatie van cellulaire proliferatie, functie en differentiatie van mestcellen vindt plaats via tyrosinekinases.⁶ Het proto-oncogen *c-KIT*, dat gelegen is op chromosoomband 4q11, codeert voor een transmembraan tyrosinekinasereceptor, *c-KIT*, waaraan stamcelfactor (SCF) bindt. Constitutief (ligand-onafhankelijk) geactiveerde vormen van *c-KIT* zijn geassocieerd met hematologische proliferatieve aandoeningen, waaronder SMCD, AML en het hypereosinofiel syndroom (HES). De meest voorkomende gain-of-functionmutatie binnen het domein van KIT-kinase is D816V. Deze mutatie leidt tot constitutieve receptoractivatie, maar is geen aangrijpingspunt voor imatinib.^{7,8}

Een verhoogde expressie van het c-KIT-ligand, dat afkomstig is van autocriene secretie door de mestcel, lijkt ook een rol te spelen bij het ontstaan van SMCD.

De identificatie van het fusiegen *FIP1-like1* met het 'platelet-derived growth factor receptor'- α -gen

(*FIP1L1-PDGFR α*) bij SMCD-eos en HES daarentegen heeft belangrijke therapeutische implicaties gehad. Vanaf 2002 toonden verschillende studies de effectiviteit van imatinib aan bij HES.^{9,10} Pardadani et al. toonden in 2003 bij een groep van 12 patiënten met SMCD aan dat van de 5 patiënten met geassocieerde hypereosinofilie 3 patiënten een complete klinische en hematologische respons op imatinib lieten zien.¹¹ Het betrof de patiënten die negatief bleken voor de mutatie in codon 816 binnen het KIT-domein. Bij deze subgroep vonden dezelfde onderzoekers later de *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie.² Het tyrosinekinase dat voortkomt uit de fusie van deze twee genen leidt tot een constitutief geactiveerd proteïnekinase dat hemopoëtische cellen transformeert. Dezelfde auteurs beschreven in 2004 bij een groep van 81 patiënten met matige tot ernstige hypereosinofilie (57 patiënten met HES, 19 met SMCD-eos en 5 met klonale hypereosinofilie) 11 patiënten met de *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie.¹² Bij 53% van de patiënten met SMCD-eos was de mutatie aantoonbaar. Bij geen van de HES-patiënten werd de mutatie aangetoond. Opvallend is ook dat 7 van de 11 positieve *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutaties aanvankelijk als HES waren geclassificeerd, maar bij revisie toch als SMCD moesten worden geclassificeerd. De *FIP1L1-PDGFR α* -positieve patiënten bleken allen negatief voor de *c-KIT-D816V*-mutatie. Dit suggereert dat twee verschillende mutaties onafhankelijk van elkaar via een ander moleculair-biologisch mechanisme kunnen leiden tot eenzelfde klinisch fenotype. Bij 6 van de 19 patiënten met SMCD-eos werd de *c-KIT*- noch de *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie aangetoond. Een nog niet geïdentificeerd genetisch defect kan hier worden verondersteld.¹² In een overzicht van 10 tot dusver gepubliceerde studies onder cumulatief 303 patiënten met SMCD-eos, HES en chronische eosinofiele leukemie (CEL) lieten Pardadani et al. zien dat bij 76 patiënten het *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegen aantoonbaar was.¹³ Van 57 van hen zijn klinische gegevens bekend: alle *FIP1L1-PDGFR α* -positieve patiënten lieten een complete hematologische remissie zien na de behandeling met imatinib. Het klinische onderscheid tussen SMCD-eos, HES en CEL lijkt derhalve in therapeutische zin van ondergeschikt belang, daar de aanwezigheid van het fusiegen de respons op imatinib en dus de prognose bepaalt.

Ten aanzien van de behandelingsstrategie bij de *FIP1L1-PDGFR α* -positieve patiënt blijkt een lage

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie komt voor bij circa 50% van de patiënten met systemische mastocytose en hypereosinofilie.
2. De identificatie van het *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegen, dat codeert voor een constitutief geactiveerd tyrosinekinase, heeft belangrijke klinische implicaties als effectief farmacogenetisch aangrijpingspunt voor imatinib.
3. Patiënten met een hypereosinofiel syndroom worden na de detectie van de *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegenmutatie in een groot aantal gevallen geherclassificeerd als patiënten met systemische mastocytose.

dosering van 100 mg imatinib 1 dd, voldoende om een complete klinische en hematologische remissie te bereiken. Het staken van de imatinibbehandeling leidde bij alle patiënten tot het recidiveren van de ziekte. Om blijvende remissie te bereiken werden schema's gehanteerd waarbij imatinib variërend van eenmaal per dag 100 mg tot drie keer per week 50 mg werd gegeven. De verschillende schema's bleken vooralsnog even effectief.¹³ Verder onderzoek is nodig om het optimale therapeutische regime vast te stellen. Het theoretische risico op het ontwikkelen van imatinibresistente *PRDGFR α* -mutaties bij 'suboptimale' dosering speelt daarbij een rol. Het is ook nog niet duidelijk op welke manier het 'moleculair' vervolgen van het *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegen een rol dient te hebben binnen de behandelingsstrategie.

Conclusie

Binnen een subgroep van hematologische ziektebeelden die zich kenmerken door hypereosinofilie is het *FIP1L1-PDGFR α* -fusiegen te identificeren. Dit heeft als effectief farmacogenetisch aangrijpingspunt belangrijke implicaties voor de behandeling.

Dankwoord

Wij bedanken prof. dr. Ph.M. Kluin, patholoog in het Universitair Medisch Centrum Groningen, voor de revisie van de beenmergbipten en -aspiraten.

Referenties

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health*

Organization classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press;2001:292-302.

2. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. *CHIC deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRFA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy.* *Blood* 2003;102:3093-6.

3. Valent P, Sperr WR, Schwart LB. *Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineating form immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms.* *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:3.

4. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM. *Response to interferon alpha-2b in a patient with systemic mastocytosis.* *N Engl J Med.* 1992;326:619-23.

5. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB. *Cladribine therapy for systemic mastocytosis.* *Blood* 2003;102:4270-6.

6. Krause DS, Van Etten R. *Tyrosine kinases as targets for cancer therapy.* *N Engl J Med* 2005;353:172-87.

7. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH. *The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI71 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type mutations.* *Blood* 2002;99:1741-4.

8. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. *A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib.* *Blood* 2004;103:3222-5.

9. Pardadani AD, Reeder TL, Porrata LF, Li C-Y, Tazelaar HD, Baxter EJ. *Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders.* *Blood* 2003;101:3391-7.

10. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Phil M, Legare RD. *A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1*

genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hyper-eosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.

11. Pardadani A, Elliot M, Reeder T, Li C-Y, Baxter EJ, Cross NCP. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003;362:535-7.

12. Pardadani A, Brockman SR, Paternoster SF, Flynn HC, Ketterling RP, Lasho TL. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038-45.

13. Pardadani A, Ketterling RP, Li C-Y, Patnaik MM, Wolanskyj AP, Elliott MA. FIP1L1-PDGFR in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res* 2006;Jan 4 (epub ahead of print).

Ontvangen 27 februari 2006, geaccepteerd 18 april 2006.

Correspondentieadres

Drs. L.L.A. Bisschops, internist in opleiding
Dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog

Jeroen Bosch Ziekenhuis
Locatie Groot Ziekengasthuis
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 90153
5200 ME 's-Hertogenbosch
Tel.: 073 699 87 63
E-mailadres: r.fijnheer@jbz.nl

Correspondentie graag richten aan de tweede auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

GLIVEC® 100 mg en 400 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Filmomhulde tabletten, bevattende 100 mg resp. 400 mg imatinib (als mesilaat). **Eigenschappen:** Imatinib is een proteïne-tyrosine kinase inhibitor die op krachtige wijze het BCR-ABL tyrosine kinase inhibeert zowel op *in vitro*, als op cellulair en *in vivo* niveau. De verbinding inhibeert op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose zowel bij bcr-abl positieve cellijnen als bij 'verse' leukemische cellen van Philadelphia chromosoom positieve CML en acute lymfoblastische leukemie (ALL) patiënten. **Indicaties:** Glivec is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met nieuw gediagnostiseerde Philadelphia chromosoom (bcr-abl) positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML), voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijnsbehandeling wordt beschouwd. Glivec is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met Ph+ CML in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie, of in de acceleratie fase of in de blastaire crisis. Glivec is ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Kit (CD 117) positieve niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromale tumoren (GIST). Bij volwassen patiënten is de doeltreffendheid van Glivec gebaseerd op algemene hematologische en cytogenetische responscijfers en progressievrije overleving in CML en objectieve responscijfers in GIST. De ervaring met Glivec bij kinderen met CML is erg beperkt. **Dosering:** De aanbevolen dosis van Glivec is 400 mg/dag voor patiënten in de chronische fase van CML en 600 mg/dag voor patiënten in de acceleratie fase of de blastaire crisis. De voorgeschreven dosis moet oraal worden ingenomen, éénmaal daags. Voor patiënten (kinderen) die geen tabletten kunnen slikken, mogen de tabletten gedispergeerd worden in een glas mineraalwater of appelsap. Indien een ernstige niet-hematologische bijwerking ontstaat door het gebruik van Glivec, moet de behandeling onderbroken worden totdat de bijwerking verdwenen is. Hierna kan de behandeling hervat worden, zoals aangewezen afhankelijk van de oorspronkelijke ernst van de bijwerking. Dosisvermindering of stopzetting van de behandeling dienen alleen te worden overwogen bij ernstige neuropenie en trombocytopenie (raadpleeg voor aanwijzingen de volledige samenvatting van de productkenmerken (= geregistreerde IB1 tekst). De dosis kan worden verhoogd tot 600 mg of 800 mg bij patiënten met de ziekte in chronische fase of tot een maximum van 800 mg bij patiënten in de acceleratie fase of in de blastaire crisis, in geval men er niet in slaagt een voldoende hematologische respons te bereiken na een behandeling van tenminste 3 maanden, in geval men er niet in slaagt een cytogenetische respons te bereiken na een behandeling van 12 maanden, of bij verlies van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons. Een dagelijkse dosis van 800 mg moet worden toegediend als 400 mg tweemaal daags, 's morgens en 's avonds. De dosering voor kinderen dient gebaseerd te zijn op de lichaamsoppervlakte (mg/m²). Doses van 260 mg/m² en 340 mg/m² per dag worden aanbevolen voor kinderen respectievelijk in de chronische fase van CML en de gevorderde CML fase. De behandeling kan gegeven worden als een éénmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis verdeeld worden over twee toedieningen – één 's morgens en één 's avonds. Er is geen ervaring in de behandeling van kinderen jonger dan 3 jaar. De aanbevolen dosis van Glivec voor patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde maligne GIST is 400 mg/dag. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Glivec dient ingenomen te worden met voedsel en met een groot glas water om het risico op gastro-intestinale irritaties te minimaliseren. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverfunctiestoornissen of ernstige nierinsufficiëntie. Men moet bedacht zijn op ernstige vochtretentie. Daarom wordt aanbevolen om de patiënten regelmatig te wegen. Volledige bloedtellings moeten regelmatig uitgevoerd worden tijdens de behandeling met Glivec, evenals controle van de leverfunctie. Glivec dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Vrouwen die met Glivec worden behandeld mogen geen borstvoeding geven. **Interacties:** Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 remmen of induceren, of die substraat zijn voor CYP3A4, CYP2C9 of CYP2D6, of paracetamol. Raadpleeg voor een uitgebreide beschrijving de geregistreerde IB1 tekst. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, spierpijn, spierspasmus, krampen, gewrichtszwelling, dermatitis, eczeem, rash, oedeem, vochtretentie, vermoeidheid, neuropenie, trombocytopenie of anemie. De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij CML en GIST patiënten, met twee uitzonderingen: er werd meer myelosuppressie gezien bij CML patiënten dan bij GIST, en in de klinische studie met betrekking tot GIST vertoonden enkele patiënten gastro-intestinale en/of tumorale bloedingen. Raadpleeg voor een compleet overzicht de geregistreerde IB1 tekst. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** Zie Z-Index. **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering Deel IB1:** 18 oktober 2005. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde IB1-tekst. Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via www.glivec.nl.

Referentie:

- Hughes et al, *NEJM* 2003;349(15):1423-32



Referenties en productinformatie behorende bij advertentie elders in dit blad

Referenties

- Richardson PG, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(26):2609.
- Jagannath S, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-72.
- Richardson PG, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
- Richardson P, et al. Bortezomib continues to demonstrate superior efficacy compared with high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the APEX trial. Poster presentation at American Society of Hematology congress, dec 2005.

Productinformatie Velcade

Samenstelling Elke injectieflacon bevat 3,5 mg bortezomib (als mannitolboronaatester). Na bereiding bevat 1 ml oplossing voor injectie 1 mg bortezomib. **indicaties Velcade** is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die minstens één eerdere behandeling hebben gehad en die reeds een beenmergtransplantatie ondergaan hebben of die hiervoor niet in aanmerking komen. **dosering en toediening** De aanbevolen startdosering van bortezomib is 1,3 mg/m lichaamsoppervlakte twee keer per week gedurende twee weken (toediening op dag 1, 4, 8 en 11), gevolgd door een 10-daagse rustperiode (dag 12-21). Deze periode van drie weken wordt beschouwd als één behandelingscyclus. Tussen opeenvolgende doses van Velcade moet minstens 72 uur zitten. De bereide oplossing wordt toegediend als een intraveneuze bolusinjectie (3-5 seconden) via een perifere of centrale intraveneuze katheter, gevolgd door een spoeling met 0,9% NaCl. Aanbevolen dosisaanpassingen tijdens behandeling en hervatting van de behandeling: zie de uitgebreide toelichting in de IB1-tekst. **contra-indicaties** Overgevoeligheid voor bortezomib, borium of een van de hulpstoffen. Ernstige leverbeschadiging. **waarschuwingen** (zie de uitgebreide informatie in de IB1-tekst) Tijdens de behandeling met Velcade dient regelmatig een complete bloedtelling, inclusief plaatjestelling, plaats te vinden. Gastro-intestinale toxiciteit, waaronder misselijkheid, diarree, braken en obstipatie, komen zeer vaak voor tijdens behandeling met Velcade. De behandeling gaat zeer vaak gepaard met hematologische toxiciteit (trombocytopenie, neuropenie, anemie). De behandeling met Velcade is zeer vaak geassocieerd met perifere neuropathie, die hoofdzakelijk sensorisch is, hoewel zeldzame gevallen van gemengde sensorisch-motorische neuropathie zijn gerapporteerd. Epileptische aanvallen werden soms gerapporteerd bij patiënten die geen voorgeschiedenis hadden van zulke aanvallen of van epilepsie. De behandeling is vaak in verband gebracht met orthostatische/houdingsafhankelijke hypotensie. Het ontstaan of verergeren van congestief hartfalen is gemeld tijdens de behandeling met bortezomib. Gebleken is dat de incidentie van ernstige bijwerkingen bij patiënten met milde tot matige verminderde nierfunctie hoger is dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen met uiterste voorzichtigheid te worden behandeld en verlaging van de dosering moet overwogen worden. Omdat bortezomib een cytotoxisch middel is en snel maligne plasmacellen kan doden, kunnen complicaties door het tumorlysisyndroom optreden. De invloed van procoagulantiemiddelen door bortezomib op stommisen die verbonden zijn met eiwitstapeling, zoals amyloïdose, is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten. Een normale leverfunctie moet bevestigd worden en de nodige voorzichtigheid is geboden bij patiënten die orale antidiabetica toegediend krijgen. **interacties** Patiënten die bortezomib toegediend krijgen in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir), CYP2C19-remmers (fluoxetine) of CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) moeten zorgvuldig gevolgd worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer bortezomib wordt gecombineerd met CYP3A4- of CYP2C19-substraten. Uit *in-vitro* studies is gebleken dat bortezomib een zwakke remmer is van de cytochrom-P450(CYP)-isoenzymen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Studies wijzen er tevens op dat bortezomib geen inductor is van CYP1A2 en 3A4. **bijwerkingen** zie hiervoor de IB1-tekst. Hier worden de bijwerkingen opgesomd die onder 'zeer vaak' en 'vaak' staan gegroepeerd: herpes zoster, longontsteking, bronchitis, sinusitis, nasofaryngitis, herpes simplex, trombocytopenie, anemie, neuropenie, leukopenie, lymfopenie; verminderde eetlust, dehydratie, hyperglykemie, hypokaliëmie; slapeloosheid, angst, verwardheid, depressie; perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, parasthesie, duizeligheid (exclusief vertigo), smaakstoornis, verergerde perifere neuropathie, polyneuropathie, gevoelsstoornis, hypo-esthesie, tremor, wazig zien, pijn aan de ogen; vertigo; orthostatische hypotensie, hypotensie, aderonsteking, hematoom, hypertensie; dyspnoe, neusbloeding, inspanningsgerelateerde dyspnoe, rhinorroe, hoesten; misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn, dyspepsie, niet gevormde ontlasting, pijn in de bovenbuik, flatulentie, opgezet buik, hik, mondulcera, faryngolarynx-geale pijn, stomatitis, droge mond; huiduitslag, jeuk, erythem, periforabial oedeem, urticaria, jeukende huiduitslag, verhoogde zweetproductie, droge huid, eczeem; myalgie, pijn in de ledematen, spierkrampen, artralgie, botpijn, perifere zwelling, spierzwakte, ruggijn, skeletspierpijn; nierfunctievermindering, dysurie; moehied, temperatuursverhoging, zwakte, rigor, malaise, griepachtige verschijnselen, perifere oedeem, pijn, lethargie, oedeem, pijn op de borst, asthenie; gewichtsvermindering, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase; **uitgebreide productinformatie** op verzoek beschikbaar. **datum** oktober 2005.



Internet: www.janssen-cilag.nl, E-mail: obi@jacnl.jnj.com, Telefoon: 0800-020 21 22