

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

Deel 3: Stoppen van de behandeling, beleid bij zwangerschap, studies en therapie-aanbevelingen

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

Part 3: Stopping treatment, pregnancy policy, studies and therapy recommendations

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, dr. P.E. Westerweel¹⁷,
namens de HOVON-MPN-werkgroep

SAMENVATTING

Dit artikel is het derde uit een serie van drie die achtergronden beschrijven van de recent gepubliceerde richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie. In dit artikel worden de aanbevelingen omtrent het stoppen van de TKI-behandeling en het beleid bij zwangerschap besproken. Tevens komen lopende en nieuwe studies aan de orde en worden de concrete adviezen uit de richtlijn gegeven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:326-35)

SUMMARY

This article is the third in a series of three describing the backgrounds of the recently published guidelines for chronic myeloid leukemia (CML). Recommendations regarding stopping TKI treatment and pregnancy management are discussed. New and current studies and practical CML management guidelines are presented.

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, 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, Amsterdam UMC, locatie AMC, 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, Diakonessenhuis, ¹⁷internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, 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:

STOPPEN MET DE BEHANDELING MET TKI'S

Ondanks dat de meest primitieve CML-stamcellen ongevoelig lijken te zijn voor tyrosinekinaseremmers (TKI's), neemt het aantal patiënten dat een niet-aantoonbaar BCR-ABL-sig-naal heeft in de loop van de tijd steeds meer toe. In een Australische studie bedroeg het percentage patiënten met een onmeetbaar BCR-ABL-sig-naal 36,5% na acht jaar, terwijl in de CML-IV-studie 46% een stabiele MR^{4.5} bereikte.^{1,2} Daarbij waren nog wel patiënten die een meetbaar doch zeer laag sig-naal hadden. Maar zelfs bij een negatieve PCR kan nog steeds een geschat aantal van tot liefst 10⁷ residuale CML-cellen in het lichaam van een patiënt aanwezig zijn. Het is daarom des te opmerkelijker dat het staken van de behandeling mogelijk blijkt. De Franse CML-studiegroep liet als eerste patiënten met een langdurig niet-detecteerbaar BCR-ABL-sig-naal in de STIM-studie stoppen met de behandeling.³ Na een minimale follow-upduur van meer dan acht jaar was nog 39% in een persisterende BCR-ABL-negatieve therapievrije remissie (TFR). Recidieven traden vooral in de eerste zeven maanden op. Daarna nog een enkele na 12 en 13 maanden.

Het bleek dat een deel van de patiënten die ondanks een positief BCR-ABL-sig-naal de behandeling niet hervatten, geen verdere stijging vertoonden en op een laag BCR-ABL-niveau bleven 'hangen'.⁴ Dit gegeven was de basis voor de pan-Europese EURO-SKI-studie, waaraan meer dan 800 patiënten meededen die ten minste drie jaar met een TKI waren behandeld, niet eerder van therapie waren overgeschakeld wegens resistentie en ten minste een jaar lang een BCR-ABL-niveau hadden van <0,01% (MR⁴).⁵ De behandeling moest worden hervat als het BCR-ABL-niveau boven 0,1% uitkwam (verlies van MMR). Het percentage patiënten dat na zes maanden nog steeds zonder therapie kon bedroeg 62%, na 12 maanden was dit 56% en na 24 maanden 52%. Er lijkt nog niet een volledig vlakke curve te ontstaan bij langdurigere follow-up, maar de kans op alsnog verliezen van de MMR na meer dan 24 maanden succesvolle TFR wordt wel heel klein.⁶ In andere landen zijn inmiddels soort-

gelijke, minder grote stoponderzoeken verricht. Alle tonen globaal hetzelfde beeld. Zie hiervoor *Tabel 1A*, pagina 328. Stopstudies die zijn gedaan met gebruik van 2G-TKI's tonen ongeveer dezelfde succespercentages als na imatinib, maar deze worden bereikt na een gemiddelde behandelduur die duidelijk korter is dan die na imatinib (zie *Tabel 1B*, pagina 329). De resultaten moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien er geen prospectieve vergelijkende studies zijn verricht.

Hoewel in de STIM-studie mannelijk geslacht, Sokal-score en de duur van de behandeling met imatinib voor het staken gecorreleerd waren met succesvolle TFR, bleek in de EURO-SKI-studie alleen de behandelduur en de daarmee samenhangende duur van de MR⁴ voorspellend voor succes.^{3,6} Patiënten die minder dan 70 maanden (5,8 jaar) waren behandeld met een TKI hadden een kans van 43% om na zes maanden nog in remissie te zijn, terwijl dat 66% was voor hen die langer dan die periode behandeld waren geweest. Gemiddeld was er met elk jaar dat de behandeling langer dan drie jaar had geduurd een toename van 16% in de kans op succesvolle TFR. Opmerkelijk genoeg waren de diepte van de respons voor het staken en de Sokal-score bij diagnose daarmee niet geassocieerd.⁵

Stoppen van de behandeling blijkt zeer veilig: patiënten die toch hun respons verloren en de behandeling moesten hervatten, bereikten vrijwel allen op korte termijn weer een diepe respons en progressies naar latere fasen van CML traden niet op. Wel ontstond na het staken bij 25-30% van de patiënten een onbegrepen onthoudingssyndroom met pijnklachten in spieren, gewrichten, vooral in de schouders, bovenarmen en bovenbenen en soms (achilles)pezen dat bij 5% zelfs ernstig was.⁷ Het ontstaat vaak binnen enkele weken na het staken, kan wel meer dan een jaar aanhouden en reageert op behandeling met prednison in doseringen die ook bij polymyalgia rheumatica worden gebruikt. Hervatting van de TKI leidt tot snel verdwijnen van de klachten. Laboratoriumafwijkingen van CK, aldolase en auto-immuun-serologie werden niet gezien bij de patiënten bij wie hiernaar is gekeken. Ondanks de soms ernstige klachten zijn er

advisory board: Novartis; sprekersvergoeding: Novartis. Dr. E.F.M. Posthuma: sprekersvergoeding: Post ASH en HED 2016 van Roche en Celgene; advisory board: 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 volgorde en gelijke bijdrage) met bijdrage HEMATON voor kwaliteit-van-levenonderzoek. Dr. W.M. Smit: consultancy: Roche, Novartis. Prof. dr. G.J. Ossenkoppele: researchondersteuning: Johnson&Johnson en Novartis; advisory board: Johnson&Johnson, Sunesis, Novartis, Celgene, Seattle Genetics, Roche, Jazz Pharmaceuticals, Servier; sprekersvergoeding: Novartis, Johnson&Johnson, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Daichi-Sanyko; consultancy: BMS, Roche Genentech. Dr. P.E. Westerweel: researchondersteuning: BMS en Novartis; advisory board: Novartis.

Trefwoorden: CML, richtlijnen, tyrosinekinaseremmers

Keywords: CML, guidelines, tyrosine kinase inhibitors

TABEL 1A. Stopstudies met imatinib-behandelde patiënten.

Naam studie	Aantal geïncludeerde patiënten	Behandeling voor stop	Vereist responsniveau vóór stop	Herstart bij	Succespercentage (bij verschillende duur van follow-up)
STIM1 ³	100	IFN daarna imatinib gedurende ≥3 jaar	CMR	verlies van MMR of ≥1 ^{-log} toename in BCR-ABL	39%
STIM2 ²⁵	200	imatinib gedurende ≥3 jaar	als STIM	als STIM	46%
ALLG CML ⁴	40	imatinib gedurende ≥3 jaar	ondetecteerbaar ≥2 jaar	verlies van MMR of bevestigd verlies van MR ^{4,5}	45%
Volgens STIM ⁴	80	imatinib gedurende ≥3 jaar	zoals STIM; af en toe positieve BCR-ABL-metingen toegestaan	verlies van MMR	64%
EURO-SK1 ⁵	868	imatinib, nilotinib, dasatinib	MR ⁴ gedurende ≥1 jaar; TKI gedurende ≥3 jaar	verlies van MMR	54%
ISTAV ²⁵	112	imatinib	ondetecteerbare BCR-ABL (driemaal)	verlies van MMR	52%
DESTINY ⁸	168	imatinib, nilotinib, of dasatinib	MR ⁴ en stabiele respons tijdens halve standaarddosis gedurende 12 maanden	verlies van MMR	studie is bezig

slechts zelden patiënten die hervatting van hun TKI prefereren als dat vanwege verlies van respons niet noodzakelijk is. Het frequent optreden van het onthoudingssyndroom riep de vraag op of geleidelijk afbouwen van de TKI-dosis misschien minder klachten zou geven. De interim-resultaten van de Britse Destiny-studie waarin patiënten voordat zij de behandeling staken de dosis halveren, suggereren echter dat dat hooguit iets minder is.⁸

CML EN ZWANGERSCHAP

Ongeveer 14% van de patiënten is bij diagnose tussen 20 en 40 jaar en vragen omtrent de mogelijkheid van zwangerschap tijdens gebruik van TKI's komen daarom frequent voor.⁹ Voor mannen en vrouwen zijn de consequenties van TKI-behandeling sterk verschillend. Hoewel er in proefdieronderzoeken sterke aanwijzingen zijn dat imatinib de productie van spermatozoa remt, lijkt de fertiliteit van mannen tijdens imatinib niet beperkt te zijn. Ook wordt geen verhoogde incidentie gezien van aangeboren afwijkingen, hoewel de gegevens met enige reserve moeten worden beoordeeld aangezien het totaal aantal gerapporteerde zwangerschappen

waarbij de man een TKI gebruikte beperkt is. Het lijkt echter vooralsnog onnodig voor de conceptie TKI-behandeling bij de man te onderbreken.¹⁰

TKI-gebruik door de vrouw moet echter sterk worden ontraden, met name in de eerste 12 weken van de zwangerschap. De incidentie van congenitale afwijkingen bedroeg in een retrospectieve serie ongeveer 10% bij een normale achtergrondincidentie van 3-4%. Daarbij worden bij de aangedane kinderen dezelfde afwijkingen gezien als bij proefdieren die tijdens de dracht aan TKI's zijn blootgesteld, hetgeen een sterke aanwijzing is dat de TKI's inderdaad verantwoordelijk zijn voor de afwijkingen, waaronder schedel- en wervel-anomalieën, hypospadie en buikwanddefecten.¹¹

Om TKI-expositie van de foetus te vermijden, kunnen verschillende strategieën worden gevolgd. Als eerste kan bij patiënten die een zeer goede respons hebben, worden gewacht tot het moment dat de behandeling volgens de eerdergenoemde criteria kan worden gestaakt. Vervolgens kan weer een keuze worden gemaakt uit twee mogelijkheden. De eerste is dat de patiënte zo snel mogelijk zwanger probeert te worden, in de hoop dat, wanneer een terugval

TABEL 1B. Studies met 2G-TKI's vóór stop.

Naam studie	Aantal geïncludeerde patiënten	Behandeling voor stop	Vereist responsniveau vóór stop	Herstart bij	Succespercentage (bij verschillende duur van follow-up)
STOP 2G TKI pilot ²⁶	60	nilotinib of dasatinib	CMR voor mediaan 29 maanden*	verlies van MMR	56,7%
ENEST freedom ²⁷	215	nilotinib	MR ^{4.5} gedurende ≥1 jaar	verlies van MMR	52%
ENESTop ²⁸	117	nilotinib	MR ^{4.5} gedurende ≥1 jaar	bevestigd verlies van MR ⁴ of elk verlies van MMR	59%
ENESTpath ²⁸	650	nilotinib	gerandomiseerd MR ^{4.5} gedurende ≥1 jaar vs ≥2 jaar	bevestigd verlies van MR ⁴ of elk verlies van MMR	studie is bezig
ENESTGoal ²⁸	300	nilotinib	MR ^{4.5} gedurende ≥1 jaar	bevestigd verlies van MR ⁴ of elk verlies van MMR	studie is bezig
DASFREE ²⁹	~74	dasatinib	MR ^{4.5} gedurende ≥1 jaar	verlies van MMR	studie is bezig
DADI ³⁰	63	dasatinib	diepe moleculaire respons gedurende ≥1 jaar	verlies van MMR	48%
CML V (TIGER) nilotinib +/- PEG-IFN ³¹	650	nilotinib (3 jaar) vs nilotinib + PEG-IFN (2 jaar)	MR ⁴ gedurende >1 jaar + PEG-IFN onderhoud	verlies van MMR	studie is bezig

optreedt, dit pas na het eerste trimester geschiedt, zodat TKI-behandeling eventueel mogelijk zou zijn. De andere mogelijkheid is dat eerst wordt gewacht gedurende 6-7 maanden. Mocht er dan nog steeds sprake zijn van een aanhoudende MMR, dan is de kans op een later verlies daarvan klein geworden en de kans op een therapievrije zwangerschap groot.

Wanneer echter geen sprake is van een voldoende diepe respons om staken van de behandeling mogelijk te maken, of patiënte niet aan de criteria daarvoor voldoet, dan is de veiligste benadering het overzetten van de behandeling op interferon-alfa, in de hoop dat daarmee de respons op peil blijft. Interferon passeert de placenta niet en is daarom veilig tijdens de zwangerschap. Een alternatieve benadering zou kunnen zijn het staken van de behandeling en het beloop van het BCR-ABL af te wachten. Bij een stijging boven het MMR-niveau, eventueel boven 1%, kan dan voor interferon worden gekozen of voor hervatting van de TKI in het tweede en derde trimester. Wie optimale veiligheid voor de foetus

nastreeft, zal ook in latere trimesters een voorkeur hebben voor interferonbehandeling. Gezien de onzekerheid van de respons op interferon is dit echter niet de meest veilige benadering voor de patiënte zelf.

Wanneer een patiënte met een nieuw gediagnosticeerde CML zwanger blijkt, is het geadviseerde beleid afhankelijk van het trimester waarin de zwangerschap zich bevindt. In de eerste 12 weken kan worden gekozen voor behandeling met leukaferese, waarmee de leukocytose meestal onder controle kan worden gehouden. Op basis van ervaringen van de richtlijncommissieleden is de pragmatisch gekozen bovengrens van $100 \times 10^9/l$ veilig voor de placentabloeding. Niet altijd is leukaferese voldoende effectief. In dat geval kan interferon werkzaam zijn. Een andere mogelijkheid is het gebruik van hydroxycarbamide, hoewel dat in de vroege zwangerschapsfase niet met zekerheid veilig is, of toch gebruik van een TKI. Hierbij heeft nilotinib de voorkeur vanwege de lage placentapassage.¹² In het tweede en derde trimester heeft interferon ook de voorkeur, maar is

minder bezwaar tegen hydroxycarbamide of een TKI, hoewel beide niet aangetoond veilig zijn.

Bij zwangere patiënten in blastencrisis moet het belang van de moeder voorop staan en is TKI-behandeling onafhankelijk van het stadium van de zwangerschap geïndiceerd. Bij een respons op de TKI kan worden gepoogd de zwangerschap uit te dragen alvorens een allogene stamceltransplantatie wordt verricht. Intensieve chemotherapie tijdens de zwangerschap geeft weliswaar een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, maar wordt wonderbaarlijk genoeg vaak goed verdragen door de foetus. Vanzelfsprekend dient ook een abortus provocatus in deze situatie te worden besproken.

LOPENDE EN NIEUWE STUDIES

Aanhoudende bijwerkingen, ook al zijn ze vaak mild, en de noodzaak elke dag medicatie in te nemen, maken stoppen met de behandeling een belangrijk doel voor patiënten met CML. Zoals eerder beschreven geven de tweedegeneratiemiddelen ten opzichte van imatinib een duidelijk snellere respons met mijlpalen die één tot twee jaar eerder worden bereikt. Daarnaast is de kans op progressie naar acceleratiefase of blastencrisis tijdens behandeling met de 2G-TKI's kleiner dan met imatinib en deze progressies treden vaak al binnen het eerste jaar na diagnose op. Deze gegevens vormden de rationale van de HOVON 142-studie die juist van start is gegaan. Hierin worden nieuw gediagnosticeerde patiënten gerandomiseerd tussen imatinib of nilotinib, waarbij in de imatinib-groep na 3, 6 of 12 maanden wordt overgeschakeld op nilotinib wanneer geen optimale respons wordt behaald. Hiermee wordt enerzijds beoogd de kans op progressie zo klein mogelijk te maken en anderzijds zo veel mogelijk patiënten snel in een diepe respons te krijgen, zodat zij na vier jaar behandeling zouden kunnen stoppen met de behandeling. De studie die in samenwerking met de Italiaanse GIMEMA wordt uitgevoerd, heeft twee co-primaire eindpunten, te weten het percentage patiënten in MR^{4,5} (BCR-ABL-niveau <0,0032%) na twee jaar behandeling en het percentage patiënten in succesvolle TFR na vijf jaar behandeling. Er zijn in Nederland en België in totaal ten minste 15 centra die deelnemen.

Verder zijn maar liefst drie studies (bijna) open die zijn bedoeld voor patiënten bij wie een eerste stoppoging is mislukt door verlies van major moleculaire respons. De reeds geopende NAUT-studie includeert dergelijke patiënten na ten minste een jaar hernieuwde behandeling met een TKI. Vervolgens gebruikt de patiënt gedurende ten minste twee jaren nilotinib en kan vervolgens bij het bereiken van een stabiele MR⁴ (<0,01%) opnieuw de behandeling staken. In het onderzoek vinden veel immunologische nevenstudies plaats die moeten leiden tot identificatie van biomarkers die

succesvol stoppen kunnen voorspellen. Deze studie wordt uitgevoerd in samenwerking met verschillende Duitse centra en in Nederland zullen ten minste drie ziekenhuizen participeren.

Een vergelijkbare studie, maar dan met dasatinib in plaats van nilotinib, is de DASTOP2-studie die in samenwerking met de Scandinavische landen, Duitsland en Frankrijk wordt verricht. Ook hier vindt uitgebreid immunologisch biomarkeronderzoek plaats. Ten slotte is er de Dolphin-Star-studie waarin de combinatie van nilotinib met het diabetesmiddel vildagliptine wordt gebruikt bij patiënten die faalden op een eerdere stoppoging. Vildagliptine is een dipeptidylpeptidase-IV-remmer (DPP4i). CML-stamcellen blijken specifiek dit DPP4, ook bekend als CD26, op hun membraan tot expressie te brengen en zowel in-vitro- als in-vivo-onderzoek toonde aan dat remming met vildagliptine een antileukemisch effect heeft.¹³ In het onderzoek is er een combinatiefase waarin nilotinib en vildagliptine tezamen worden gegeven, waarna, na het staken van de behandeling met nilotinib bij het bereiken van een stabiele MR⁴, de vildagliptine nog een halfjaar wordt voortgezet. Deze studie wordt uitgevoerd in Dordrecht en Amsterdam (VUmc).

Ten slotte wordt het nieuwe middel asciminib (tevorens ABL001 genoemd) uitgetest in klinisch fase 1-onderzoek.¹⁴ In tegenstelling tot de reguliere, reeds beschikbare ATP-competitieve TKI's, bindt asciminib aan de zogenoemde myristinezuurresidu-bindingsplaats in het ABL-gedeelte van het BCR-ABL-eiwit.¹⁵ In het normale ABL-eiwit is het vetzuur myristinezuur covalent gebonden aan het aminoterminale deel van het molecuul. Binding van dit myristinezuurresidu in de bindingsplaats leidt tot een conformatieverandering van het kinasegedeelte van het ABL-eiwit, waardoor de activiteit daarvan afneemt. Door de translocatie met BCR is bij CML dit aminoterminale gedeelte van het eiwit gedeleteerd, waardoor de auto-inhibitoire activiteit wegvalt. Asciminib kan de daardoor resulterende overmatige ABL-activiteit remmen. Ook in Nederland (VUmc) wordt geparticipeerd in de fase 1-studie met inmiddels fraaie resultaten bij multiresistente patiënten, zoals recent gerapporteerd.¹⁴

THERAPIEAANBEVELINGEN EERSTELIJSBEHANDELING

De commissie acht het van groot belang dat patiënten worden behandeld in centra waar kennis en ervaring over CML voorhanden is. Als dat niet het geval is, is er een verhoogde kans op inadequate behandeling en patiënten moeten daarom worden doorverwezen naar een ziekenhuis waar wel voldoende ervaring en expertise aanwezig is.¹⁶

Centra die deelnemen aan de HOVON 142-studie worden aangemoedigd nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML

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

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

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

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

^{**}In twee opeenvolgende testen.

in de chronische fase in deze studie te includeren. Buiten studieverband adviseert de commissie een keuze te maken uit één van de twee volgende strategieën. De eerste strategie is om iedere patiënt imatinib te geven. De behandeling dient te worden veranderd in een tweede- of derdegeneratie-TKI op basis van falen van de therapie (zoals gedefinieerd in *Tabel 2*) wanneer er geen twijfel is over therapietrouw of farmacokinetische problemen (zie verder) en dient te worden gestuurd door het eventueel aanwezig zijn van mutaties in het ABL-kinasedomein. De tweede strategie is om risicogestuurd te behandelen. De commissie adviseert daarbij gebruik te maken van de ELTS-score, waarbij patiënten met een lage score met imatinib 1 dd 400 mg dienen te worden behandeld. Voor de intermediair- en hoogrisicogroepen bestaat, onder voorbehoud van de hieronder vermelde relatieve contra-indicaties, dan een voorkeur voor een 2G-TKI. Bij de beslissing welke strategie te volgen en welk middel te kiezen kunnen de volgende factoren worden meegenomen: kosten van de behandeling, individuele voorkeuren en wensen van de patiënt, leefpatroon, beroep (bijvoorbeeld in

ploegendienst) en bijkomende medicatie (in verband met interacties). De mogelijkheid om eerder te kunnen stoppen met de behandeling door gebruik van 2G-TKI's kan eveneens worden meegewogen en dit kan vanzelfsprekend bij een zwangerschapswens van groot belang zijn. Patiënten met longziekten, perifeer of centraal vaatlijden, of ongecontroleerde risicofactoren daarvoor, worden bij voorkeur niet met een 2G-TKI behandeld. Wanneer dasatinib wordt gegeven, dient men alert te zijn op het ontstaan van pleuravocht en pulmonale arteriële hypertensie. Met name bij nilotinib is agressief cardiovasculair risicomanagement noodzakelijk (zie aparte paragraaf hieronder). Onafhankelijk van het voorgeschreven middel en cardiovasculaire risicoprofiel dient roken krachtig te worden ontraden, omdat roken de kans op progressie naar blastencrisis sterk verhoogt.¹⁷ In alle gevallen is nauwgezette responsmonitoring cruciaal: deze dient in het eerste jaar elke drie maanden plaats te vinden. De responsmijlpalen zijn weergegeven in *Tabel 2*. Wanneer de responscategorie een waarschuwing betreft, dan dient de therapietrouw en de TKI-bloedspiegel te worden

TABEL 3. Streefwaarden en afnamemomenten voor bloedspiegelbepalingen van TKI's.

Middel	Afnamemoment	Streefwaarde (ug/l)
Imatinib	vlak voor volgende gift	>1.000
Nilotinib	vlak voor volgende gift	829-1.500
Dasatinib	vlak voor volgende gift	1,4-3,4
	2 uur na gift	>50
Bosutinib	vlak voor volgende gift	75-215

NB. spiegelmetingen van ponatinib volgen in 2018

gecontroleerd. De streefwaarden en optimale tijdstippen voor afname van de TKI-bloedspiegels staan vermeld in Tabel 3. Bij imatinib kan bij een subtherapeutische dal-spiegel en adequaat geachte therapietrouw de dosering naar 600-800 mg per dag worden verhoogd. Bij de 2G-TKI's is verhogen van de dosis in het algemeen aanzienlijk duurder dan het switchen naar een ander middel. Interacties met comedicaatie dienen altijd te worden uitgesloten. Het BCR-ABL-niveau moet vervolgens elke 4-6 weken worden gecontroleerd teneinde een eventuele snelle verslechtering van de respons, die tot verandering van therapie noodzaakt, te kunnen vaststellen. Bij herhaalde BCR-ABL-uitslagen in de categorie 'waarschuwing' dient BCR-ABL-mutatieanalyse te worden verricht. Overigens is mutatieanalyse bij diagnose van de ziekte in de chronische fase niet geïndiceerd.*

Bij falen van de behandeling dient, als TKI-spiegels therapeutisch blijken, een mutatie-analyse te worden ingezet. Geadviseerd wordt, in afwachting van het resultaat daarvan, over te schakelen van imatinib naar 2G-TKI en van 2G-TKI naar 3G-TKI, omdat dat de meeste kans op succes biedt. Overschakelen tussen 2G-TKI's wordt alleen geadviseerd als er een mutatie aantoonbaar is waarbij de alternatieve 2G-TKI wel activiteit zou moeten hebben.

De commissie acht het verantwoord om in de chronische fase, als eenmaal een stabiele MMR is bereikt, de face-to-face-contacten te vervangen door video- of telefonische consulten, waarbij de patiënt behalve voor bloedafname niet meer naar het ziekenhuis hoeft te komen. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van het 'web-based' platform CMyLife, dat dit faciliteert. Vanzelfsprekend dient bij verlies van respons of verdenking op bijwerkingen, zoals PAH of pleuravocht, de

patiënt alsnog in het ziekenhuis te worden gezien.

In het geval waarbij geen diepe moleculaire remissie wordt bereikt na 24 maanden behandeling met imatinib en de daling van het BCR-ABL een plateau heeft bereikt, kan worden overwogen de behandeling te veranderen naar een 2G-TKI wanneer het bereiken van TFR een behandeldoel is bij de betreffende patiënt en er geen contra-indicaties voor deze middelen aanwezig zijn.

TWEEDE- EN VERDERE-LIJNSBEHANDELING

Gezien de verhoogde kans op vasculaire bijwerkingen van nilotinib wordt geadviseerd zowel in de eerste als in de tweede lijn in de chronische fase een maximale dosis van 2 dd 300 mg aan te houden. De dosis dasatinib in de chronische fase bedraagt 1 dd 100 mg. Voor bosutinib is een dosis van 1 dd 400 mg voldoende. Op basis van de effectiviteitsgegevens kan de commissie geen voorkeur aangeven tussen de drie 2G-TKI's voor inzet in de tweedelijnsbehandeling.

Voor patiënten die tijdens behandeling een *T315I*-mutatie ontwikkelen en voor hen die resistent zijn op de behandeling met een 2G-TKI wordt ponatinib 1 dd 45 mg geadviseerd. Wanneer eenmaal een major moleculaire respons wordt bereikt, kan de dosis worden verlaagd tot 1 dd 30 of zelfs 1 dd 15 mg, op geleide van nauwgezette responscontrole. Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren kan een startdosis van 30 mg worden overwogen, vooruitlopend op de uitkomsten van een lopende studie. Bij tolerantieproblemen kan de verlaging reeds bij een BCR-ABL-percentages van 1%, dat overeenkomt met een complete cytogenetische respons, worden overwogen. Ook bij gebruik van ponatinib geldt het advies voor strikt cardiovasculair risicomanagement.

* BCR-ABL-mutatieanalyse wordt kosteloos aangeboden via het Hematologisch Laboratorium van het Radboudumc, zie voor aanvraagformulieren: www.radboudumc.nl/verwijzers/verwijzersinformatie/laboratoriumgeneeskunde.

Bij het stellen van een indicatie voor derdelijnstherapie dient bij geschikte patiënten HLA-typering van de patiënt en eventuele broers of zussen te worden verricht, zodat vlot een allo-SCT kan worden verricht als deze therapielijijn onvoldoende resultaat zou hebben. Wanneer de respons echter goed is, kan worden afgezien van het uitvoeren van een transplantatie. Het verdient aanbeveling vooral in het begin van de behandeling frequenter dan normaal, bijvoorbeeld eens per zes weken, een RQ-PCR te verrichten om een inadequate respons snel genoeg te kunnen vaststellen.

BEHANDELING VAN ACCELERATIE- EN BLASTENFASE

Wanneer bij diagnose reeds een acceleratiefase blijkt te bestaan, kan behandeling met een TKI worden gestart en de respons worden afgewacht. Een allo-SCT wordt in deze situatie niet als eerstelijnsbehandeling geadviseerd, maar gereserveerd voor een inadequate respons op TKI. De geadviseerde dosis voor behandeling van een acceleratiefase is imatinib 2 dd 400 mg, nilotinib 2 dd 400 mg en dasatinib 1 dd 140 mg. De meeste gegevens zijn beschikbaar over dasatinib 1 dd 140 mg, waardoor dit de voorkeur van de commissie heeft.

Wanneer een acceleratiefase optreedt tijdens behandeling, is er sprake van progressie tijdens therapie en moet de patiënt op een andere TKI worden overgezet. Vervolgens dient strikte BCR-ABL-monitoring plaats te vinden. Patiënten die een optimale respons bereiken kunnen met TKI-behandeling doorgaan. Bij uitblijven van een dergelijke respons moet bij daarvoor geschikte patiënten een allo-SCT worden uitgevoerd. De commissie adviseert bij het vaststellen van de ziektefase gebruik te maken van de ELN-criteria.

Bij een nieuwe CML die zich als blastencrisis presenteert kan een poging tot remissie-inductie met monotherapie met een TKI worden gedaan. Aangezien er in deze setting geen 'head-to-head' prospectieve vergelijkende studies zijn verricht tussen imatinib en 2G-TKI's bij de behandeling van CML-BC is geen hard oordeel te geven over de beste TKI in deze setting. Wel is er een grote retrospectieve serie gepubliceerd waarin een trend ($p=0,06$) voor betere overleving werd gevonden bij patiënten die initieel met dasatinib werden behandeld ten opzichte van imatinib.¹⁸ Daarnaast is er bij falen van imatinib duidelijk aanvullende waarde van dasatinib. De commissie geeft daarom de voorkeur aan initiële behandeling met dasatinib voor een nieuw geconstateerde en niet eerder behandelde CML-BC. Wellicht is er een voordeel voor het combineren van TKI-behandeling met chemotherapie, en zeker bij patiënten die zich presenteren met zeer hoge leukocytengetallen, dan wel niet snel lijken te reageren op de ingestelde TKI-behandeling, moet combi-

natietherapie worden overwogen.¹⁸ Als eenmaal een complete remissie is bereikt dient, bij daartoe geschikte patiënten, zo snel mogelijk te worden overgegaan tot een allo-SCT. De kans op complete remissie blijft helaas teleurstellend.^{18,19}

In alle situaties moet worden beoordeeld of de patiënt in aanmerking kan komen voor een studie, zoals bijvoorbeeld die met asciminib. Bij patiënten die een BC ontwikkelen tijdens TKI-behandeling dient in afwachting van de resultaten van mutatieanalyse een volgende generatie TKI te worden gegeven, waarbij de dosis dasatinib 1 dd 140 mg moet zijn, die van bosutinib 1 dd 500 mg en die van ponatinib 1 dd 45 mg. Nilotinib is niet geregistreerd voor behandeling van CML in blastencrisis. Als er een vlotte hematologische respons optreedt moet er, bij daarvoor geschikte patiënten, zo snel mogelijk een traject richting allo-SCT worden ingezet en kan de patiënt onder vierwekelijkse meting van het BCR-ABL-niveau zo lang de transplantatievoorbereiding loopt de TKI continueren. Het gewenste responsniveau voor transplantatie is onbekend, maar ten minste een complete cytogenetische respons (overeenkomend met een BCR-ABL-niveau van 1%) lijkt wenselijk, een major moleculaire respons optimaal.

Indien hyperleukocytose dat noodzakelijk maakt, dient bij fitte patiënten direct met intensieve chemotherapie te worden gestart. Afhankelijk van de gegevens van mutatieanalyse wordt aanbevolen een TKI bij beenmergherstel te geven. Of het beter is TKI's tegelijkertijd met chemotherapie te geven is onduidelijk, maar de kans op toxiciteit van zowel chemotherapeutica als TKI's is verhoogd. Chemotherapie dient ook te worden overwogen in die gevallen waarin het niveau van restziekte te hoog blijft tijdens TKI-behandeling. Bij het vaststellen van het optimale beleid dient de behandelaar zich te realiseren dat de uitkomsten van de behandeling van CML-BC nog immer teleurstellend zijn en dat in bepaalde gevallen palliatie de beste mogelijkheid is.

Over de conditionering voor allo-SCT is geen op bewijs gebaseerd advies te geven. Bij een chronische fase stelt de commissie voor een verminderd intensief schema te hanteren, te meer daar bij een eventueel recidief de kans op het alsnog bereiken van solide remissie onder invloed van donorlymfocyteninfusie zeer groot is.²⁰ Bij een blastencrisis is een myelo-ablatief schema bij daarvoor geschikte patiënten wellicht te prefereren, maar de meerwaarde hiervan boven verminderd intensieve conditionering is onbewezen.

Wanneer tevoren de ziekte geen resistentie vertoonde op TKI-behandeling, verdient het aanbeveling deze behandeling na de transplantatie voort te zetten, bijvoorbeeld nadat eenmaal 'engraftment' is opgetreden. Deze benadering is niet bewezen effectief, maar het is voor de hand liggend dat TKI's in een dergelijke situatie de remissie helpen behouden.

Daarentegen is voortzetting van de TKI-behandeling na de allo-SCT bij een eerdere resistentie niet rationeel en wordt daarom afgeraden. De duur van de TKI-behandeling na de transplantatie moet ten minste een jaar zijn met ten minste een jaar ondetecteerbaar BCR-ABL, maar langere behandelingen kunnen worden overwogen indien er een goede tolerantie bestaat. In alle gevallen dient vooral kort na de transplantatie frequente BCR-ABL-monitoring plaats te vinden.

STAKEN VAN DE BEHANDELING

De commissie is van mening dat het verantwoord is de behandeling met TKI's te staken wanneer wordt voldaan aan de volgende patiëntselectievoorwaarden:

1. De CML was bij diagnose in chronische fase.
2. Bekend e13-a2- of e14-a2-breekpunt, kwantificeerbaar op de internationale schaal.
3. De behandeling is nooit veranderd vanwege een gebrek aan respons. Verandering wegens intolerantie is wel toegestaan.
4. De ziekte is ten minste drie, maar bij voorkeur zes jaar behandeld met een TKI.
5. De ziekte is in MR⁴ (BCR-ABL <0,01%) gedurende ten minste één, maar bij voorkeur drie jaar.
6. Het BCR-ABL-niveau is in het laatste jaar voor het staken ten minste viermaal gemeten.
7. De stoppoging is besproken in het reguliere overleg met het consultverlenend centrum (SORT C).
8. Stoppogingen na minder dan zes jaar worden bij voorkeur begeleid in een centrum met specifieke ervaring met CML-behandeling (SORT C).

Bij het vaststellen van het moment van staken dient te worden overwogen dat de kans op succes toeneemt met elk jaar dat langer is behandeld. Bij de keuze van het optimale moment om te stoppen kunnen de ernst van bijwerkingen en eventuele zwangerschapswens worden meegewogen. Bij patiënten met een goede tolerantie van de TKI-behandeling beveelt de commissie een behandelduur van ten minste zes jaar aan alvorens de TKI te stoppen.

Na het staken dient het BCR-ABL het eerste halfjaar elke vier weken, het tweede halfjaar elke zes weken en na een jaar elke drie maanden te worden gecontroleerd. De uitslag van het moleculair laboratorium dient binnen twee weken beschikbaar te zijn. Bij patiënten die zijn gestopt, moet levenslange monitoring worden gecontinueerd aangezien recidieven ook nog na meerdere jaren voor kunnen komen. Hervatting van de behandeling is geïndiceerd bij een verlies van MMR, dat wil zeggen een stijging van het BCR-ABL-sigitaal tot >0,1% op de internationale schaal. Hierbij kan voor de oorspronkelijke TKI worden gekozen, ofwel een andere TKI in geval van eerdere toxiciteit. Na hervatting

van de TKI dienen BCR-ABL-controles minimaal driemaandelijks te worden uitgevoerd totdat weer een MMR is bereikt, waarna de controle-intervallen kunnen worden verlengd tot 4-6 maanden.

Het is aan te bevelen patiënten vooraf te informeren over het 'TKI-onthoudingssyndroom', dat bij ongeveer 30% van de patiënten na het stoppen van de TKI optreedt.⁷ Hierbij ontstaat enkele weken na het stoppen van de TKI een klinisch beeld van spier- en gewrichtspijnen zonder klinische of biochemische ontstekingsverschijnselen. Dit beeld is 'self-limiting' met een spontaan verdwijnen van klachten doorgaans binnen enkele weken tot maanden. Soms is pijnstilling (paracetamol, NSAID's) nodig en in ernstige gevallen kan kortdurend prednison worden gegeven met doorgaans snel resultaat.

Wanneer patiënten na het staken terugvallen, wordt geadviseerd patiënten te includeren in een van de 'tweede stop'-studies die in 2017 van start zijn gegaan. Deze worden in de paragraaf lopende studies beschreven. Buiten studieverband is vooralsnog geen plaats voor een tweede stoppoging.

CARDIOVASCULAIR RISICOMANAGEMENT BIJ TWEDE- EN DERDEGENERATIE-TKI'S

Uit de eerder genoemde meta-analyse van diverse TKI-studies wordt in vergelijking met imatinib een aanzienlijk, gemiddeld ongeveer drievoudig, hoger risico gezien op vaatziekten bij gebruik van dasatinib, nilotinib en ponatinib, terwijl het risico voor dasatinib in een andere meta-analyse duidelijk lager ligt dan voor nilotinib en ponatinib.^{21,22} Deze complicaties bestaan vooral uit arteriële trombotische afwijkingen en minder uit veneuze trombo-embolie. Vasculaire complicaties treden met name op bij patiënten bij wie ook andere vasculaire risicofactoren aanwezig zijn, reeds bestaand voorafgaand aan de start van behandeling, dan wel tijdens deze behandeling ontstaan. De commissie adviseert daarom een strikte controle van cardiovasculaire risicofactoren bij CML-patiënten behandeld met de genoemde tweede- of derdegeneratie-TKI's, waarbij leefstijladviezen en medamenteuze interventies dienen te worden gecombineerd om de volgende doelen te behalen:

- Roken vermijden.
- Leefstijladviezen navolgen conform richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement met betrekking tot lichaamsbeweging, voeding, alcoholgebruik en gewicht (zie Richtlijn 2011 www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/cvrm.pdf, nu in revisie).
- Systolische bloeddruk ≤ 140 mmHg.
- LDL-cholesterol $\leq 2,5$ mmol/l.

Monitoring van cardiovasculaire risicofactoren is geïndiceerd bij de start van behandeling, na drie maanden en vervolgens

minimaal jaarlijks. Daarnaast wordt geadviseerd om in ieder geval bij nilotinib en bij ponatinib ten minste jaarlijks een enkel-armindexmeting te verrichten. Hierbij wordt met een doppleraarapparaatje aan beide kanten de systolische bloeddruk aan a. dorsalis pedis en aan de a. tibialis posterior gemeten en gedeeld door de hoogst gemeten druk aan de linker of rechter a. brachialis. Normale waarden hiervan zijn >0,90 tot 1,3, waarbij een waarde $\leq 0,90$ diagnostisch is voor obstructief arterieel vaatlijden. Bij een dergelijk verlaagde waarde adviseert de commissie nilotinib of ponatinib indien mogelijk te staken en een vaatchirurg te consulteren.

PATIËNTPARTICIPATIE BIJ BEHANDELING EN MONITORING

Vanuit het Radboudumc is in samenwerking met hematologen en patiënten van het Albert Schweitzerziekenhuis te Dordrecht en het Amsterdam UMC, locatie VUmc en de patiëntenorganisatie Hematon de internetsite CMyLife gebouwd. CMyLife beoogt de patiënt meer centraal te stellen in de behandeling van de ziekte en hulp te bieden voor mantelzorgers en artsen, inclusief huisartsen. De site biedt patiënten uitgebreide achtergrondinformatie over CML, een forum waar vragen aan lotgenoten en artsen kunnen worden gesteld en bevat de actuele behandelrichtlijnen van de beroepsgroep in begrijpelijke taal voor niet-artsen. Daarnaast wordt de mogelijkheid geboden van een medicatie-registratie-app om therapietrouw te verbeteren en bijwerkingen te registreren. Tevens is er een richtlijnapp waarmee de patiënt zelf kan bijhouden of de CML adequaat wordt gemonitord en hoe de uitslagen moeten worden geïnterpreteerd. De PCR-uitslagen worden via een elektronische koppeling met het laboratoriumsysteem automatisch in het persoonlijk dossier van de patiënt ingevoerd. Zoals eerder vermeld faciliteert het platform arts-patiëntcontacten via beeldverbinding. De commissie adviseert het gebruik van het 'web-based' platform CMyLife door de patiënt en de professional te stimuleren.

REFERENTIES

1. Branford S, et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood* 2013;121(19):3818-24.
2. Hehlmann R, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol* 2014;32(5):415-23.
3. Mahon FX, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029-35.
4. Rousselot P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014;32(5):424-30.
5. Mahon F-X, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski Trial. *Blood* 2016;128(22):787.
6. Saussele S, et al. Discontinuation of treatment in chronic myeloid leukaemia – prospective analysis of molecular recurrence-free survival in the Euro-Ski trial. *Lancet Oncol* 2018, in press.
7. Richter J, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol* 2014;32(25):2821-3.
8. Clark RE, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(7):e310-6.
9. 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(2):145-54.
10. Palani R, et al. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94(Suppl 2):S167-76.
11. Ault P, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1204-8.
12. Chelysheva E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma* 2017;1-6.
13. Herrmann H, et al. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2014;123(25):3951-62.
14. Ottmann OG, et al. ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, exhibits safety and promising single-agent activity in a phase I study of patients with CML with failure of prior TKI therapy. *Blood* 2015;126(23):138.
15. Wylie AA, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017;543(7647):733-7.
16. Lauseker M, et al. The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2014;123(16):2494-6.
17. Lauseker M, et al. Smokers with chronic myeloid leukemia are at a higher risk of disease progression and premature death. *Cancer* 2017;123(13):2467-71.
18. Jain P, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: cohort study of 477 patients. *Cancer* 2017;123(22):4391-402.
19. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012;120(4):737-47.
20. Dazzi F, et al. Donor lymphocyte infusions for relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplant: where we now stand. *Exp Hematol* 1999;27(10):1477-86.
21. Haguet 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(1):5-12.
22. 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(6):1300-10.

ONTVANGEN 24 JULI 2018, GEACCEPTTEERD 3 AUGUSTUS 2018.