

De effecten van TKI's

Het gebruik van tyrosinekinaseremmers (TKI's) heeft gezorgd voor een veel betere overleving van mensen met CML (chronische myeloïde leukemie). Sommigen komen in een diepe remissie en kunnen zelfs veilig stoppen met deze TKI's. Anderen niet en dat roept de vraag op: hoe schadelijk is het om TKI's lange tijd te gebruiken?

tekst Rob Jamin **illustratie** Ron de Haer **beeld** Kfuhlert, Aarsal, Minree, Herney, Freepik

Op de socials van Hematon zien we met enige regelmaat berichten langskomen van lotgenoten met CML die zorgen hebben over het gebruik van TKI's. 'Ik lees weinig over de langetermijneffecten. En er is weinig aandacht voor de bijwerkingen.' Een lotgenoot schreef: 'Ik voel mij ouder dan wat mijn leeftijd is, dat vind ik zorgelijk.' Ook vroeg iemand zich af: 'Steeds meer mensen met CML mogen stoppen met medicatie. Heeft dat verband met de bijwerkingen?' Tegelijkertijd weten we ook dat sommige mensen zo goed reageren op de CML-medicijnen dat er in hun bloed en beenmerg bijna geen BCR-ABL (het verkeerde eiwit dat door de fout in chromosoom 22 wordt gemaakt) meer te vinden is. Die goed reagerende patiënten bereiken een zogenaamde diepe of zelfs complete moleculaire respons. In de afgelopen jaren werd duidelijk dat een deel met hun TKI kan stoppen zonder terugval.

Medicatievrij

Hoe zit het met bijwerkingen, stoppen, doorgaan en langetermijneffecten? We legden deze vragen voor aan Jeroen Janssen, internist-hematoloog in het Radboudumc Nijmegen. De gebruikers die zich zorgen maken over het jarenlang gebruiken van tyrosinekinaseremmers, stelt hij gerust. 'De tyrosinekinaseremmers (TKI's) worden al vijftientig jaar gebruikt in de behandeling van chronische myeloïde

Je doet je behandeling geen kwaad als je tegen de moeheid in actiever wordt

leukemie (CML). De bijwerkingen worden in de loop der jaren niet erger', zegt hij. 'Van alle middelen is het bijwerkingenprofiel bekend; het is zaak om die te monitoren en waar nodig, bijvoorbeeld bij hart- en vaatziekten, met medicatie bij te sturen.' 'Die lange duur dat het medicijn er is en wordt gebruikt, heeft twee voordelen', stelt hij. 'Ten eerste kennen de artsen de middelen door en door. Daardoor kunnen ze ook bijwerkingen gemakkelijker herkennen. Het tweede voordeel is niet voor de patiënt, maar voor de behandelaar en ziekenhuizen: omdat de meeste middelen 'uit patent' zijn, betekent het dat ze veel goedkoper zijn geworden.'

Moeheid

Vermoeidheid is een klacht die bijna iedereen met CML ervaart, in welke fase de ziekte ook is. In de beginfase ben je ziek en moe door de schade die de ziekte toebrengt. In de behandel fase kunnen mensen last hebben van bijwerkingen van de medicatie, waaronder óók moeheid. Omdat je soms ook angstig kunt zijn over de ziekte en over je toekomst, kan dit de vermoeidheid erger maken. Het kan lastig zijn om

hieruit te komen. Zeker als je door de vermoeidheid weinig actief bent, want dan ga je je ook nog eens slechter voelen.

Janssen adviseert om vermoeidheid altijd te bespreken met de behandelaar. 'Het is belangrijk om de vicieuze cirkel van je moe voelen en daardoor te weinig doen, te doorbreken. Dat kan met begeleiding van bijvoorbeeld een fysiotherapeut. Activiteit schaadt je behandeling absoluut niet. Maar als je je echt slecht blijft voelen, bespreek dan met je behandelaar of switchen naar een andere tyrosinekinaseremmer een oplossing kan zijn. Ook verlagen van de dosering kan een goede optie zijn.'

Bijwerkingen

Alle TKI's hebben een eigen spectrum aan bijwerkingen, onderstreept Janssen. Bij imatinib gaat het bijvoorbeeld om ernstige vermoeidheid, braken en misselijkheid, spierkrampen en vocht in het gelaat. Die klachten worden ook gezien bij mensen met nul ziekterest. Dasatinib wordt over het algemeen beter verdragen, maar heeft wel weer andere bijwerkingen zoals vocht rond de longen (pleuravocht); dat gaat



FEITJES



Mensen die TKI's gebruiken, reageren soms minder goed op vaccinaties.



Sommige patiënten die in de jaren negentig zijn gediagnosticeerd en konden stoppen, zijn al tien jaar therapievrij.

Levensverwachting met CML neemt sterk toe

De levensverwachting van mensen die recent de diagnose CML krijgen én na vijf jaar nog in leven zijn, is op enkele maanden na gelijk aan die van mensen zonder deze soort kanker, blijkt uit data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De levensverwachting van mensen met CML steeg sinds 1989, in het bijzonder bij patiënten tussen de 55 en 65 jaar. Onder andere breder gebruik van interferon alfa in de jaren negentig en tyrosinekinaseremmers (TKI's) die tien jaar later beschikbaar kwamen, verklaren deze toename.

gepaard met benauwdheid en hoesten. Soms ontstaat hoge bloeddruk in het longvaatbed (pulmonale hypertensie, PHT). Bij nilotinib kunnen jeuk en vaatontstekinkjes in de huid (vasculitis) optreden en hart- en vaatziekten (HVZ). De verschillen tussen mensen in welke en hoeveel bijwerkingen ze ondervinden, zijn enorm.

Stoppen

Al een paar jaar is bekend dat stoppen met tyrosinekinaseremmers soms veilig kan zijn. Sommige patiënten, die eind jaren negentig in behandeling kwamen, konden stoppen en zijn nu al tien jaar medicatievrij, zonder klachten en zonder aantoonbare ziekteresten in hun bloed en beenmerg. Artsen zien dat mensen daarvan opknappen en vinden ook na lange tijd in bloed en beenmerg geen ziekterest meer. Waarom de remissie bij deze groep

mensen in stand blijft, is niet bekend en wordt niet gezien in onderzoek van stamcellen die worden behandeld met TKI's in het laboratorium. Er zijn wel twee theorieën over. De eerste is dat de TKI's de overgrote meerderheid van de kwaadaardige cellen hebben uitgeroeid en dat de overblijvende cellen alsnog zijn aangepakt door het eigen immuunsysteem. Een tweede theorie is dat de TKI's veel langduriger aanwezig zijn (oplopend tot jaren) in het lichaam van patiënten dan in de petrischaaltjes van het lab. De stamcellen in het lab zijn korter blootgesteld aan de TKI's waardoor het mogelijk *lijkt* dat ze ongevoelig zijn.

Ontwikkelingen

De medische ontwikkelingen zijn nog steeds gaande en het goede nieuws is dat er nog meer middelen in aantocht zijn. Wat best bijzonder is, omdat farmaceutische bedrijven zich richten op



Welke mensen kunnen stoppen?

Om te stoppen met TKI's moet je aan een aantal voorwaarden voldoen:

- Je ziekte heeft zich altijd in de chronische fase bevonden. Je mag geen acceleratiefase of blastencrisis doorgemaakt hebben, wat inhoudt dat er meer dan twintig procent onrijpe bloedcellen in het bloed zitten.
- Je hebt altijd goed gereageerd op je medicatie. Het is nooit nodig geweest om over te stappen naar een andere TKI, omdat je er onvoldoende op reageerde. Ben je ooit overgestapt naar een andere TKI wegens bijwerkingen? Dat is geen probleem.
- Je slikt minstens drie jaar een TKI, maar het liefst nog langer (zes jaar of meer).
- In het jaar voor je stoppoging, maar liefst nog langer, was je BCR-ABL 0,01 procent of minder op de Internationale Schaal.
- Je wordt begeleid door een hematoloog met kennis van specifieke aandachtspunten voor TKI-stoppoging.
- In individuele gevallen kan afgeweken worden van deze voorwaarden, bijvoorbeeld bij ernstige bijwerkingen of zwangerschap.

een betrekkelijk zeldzame aandoening als CML. Per jaar komen er slechts ongeveer tweehonderd patiënten bij. De nieuwste TKI asciminib grijpt aan op een andere bindingsplaats van het BCR-ABL-eiwit, zeer specifiek dus. Daardoor werkt het beter en heeft het minder bijwerkingen. Het kan een uitkomst bieden voor mensen bij wie de andere TKI's geen of te weinig effect hebben. Asciminib is nog onder patent, en dus erg duur. Wanneer moeheid de enige reden is om eventueel te switchen, zal de arts ook die prijs laten meewegen. •



Asciminib is superspecifiek voor het BCR-ABL-eiwit.



Ook al is CML zeldzaam, er wordt toch naar nieuwe geneesmiddelen gezocht.



De vooruitzichten van mensen met CML zijn sterk verbeterd door betere medicatie. Er is een hoge kans om de ziekte te overleven.