



23 Fundamentele en klinische vorderingen tijdens Dutch Hematology Congress



27 UMCU-groep van Henk Lokhorst is enige lab in Nederland dat CAR's ontwikkelt



30 Laatste ontwikkelingen op het gebied van autologe en allogene stamceltransplantatie

## Redactioneel

# Wijze man

Sinds kort zit ik in een commissie van wijze mannen (en vrouwen natuurlijk) om te zien wat de locatieprofilering zou moeten zijn na de fusie van twee naburige ziekenhuizen. Velen van u zitten waarschijnlijk in hetzelfde proces op dit moment. Er moeten keuzes worden gemaakt. Grotendeels hebben we die niet in de hand, maar is er druk van buitenaf: politiek en ziektekostenverzekeraars hebben zo hun eigen belangen. Zo vliegen de getallen bij ons over tafel, beslissingen over 1 of 2 SEH's, welke level IC waar, concentratie van verloskunde etc. De belangen zijn te groot en te ingewikkeld om als medisch specialist daar los van medisch-inhoudelijke argumenten echt een besluit over te kunnen nemen. Tijdens de momenten van voorbereidingen (stapels rapporten) dwalen mijn gedachten vaak af naar Tanzania deze winter. Met het hele gezin waren we daar op vakantie. Een aantal dagen waren we te gast bij Oley Kunay, een van de chiefs van de Masai in Tanzania. Hij heeft als enige van zijn gemeenschap gestudeerd en is arts geworden.

Op de wandelingen rond zijn dorp (een verzameling hutjes en een ziekenhuisje) heeft hij ons alle geneeskrachtige planten en struiken laten zien. Zo kon je onder andere lippenbalsem zo halen uit takjes van een struik. De traditionele kennis wordt gekoesterd. Dat is maar goed ook, want de apotheek van zijn ziekenhuis bestond uit twee potten: paracetamol en amoxicilline, beide ruim twee jaar over tijd wel te verstaan (en niet koel bewaard zult u begrijpen). Op mijn vraag wat ik voor hem zou kunnen doen was zijn antwoord: af en toe een potje pcm en antibiotica zou fijn zijn, de rest halen we uit de natuur.

Tja, hoewel misschien pathetisch (en een klein post-Afrika-syndroom?), maar wie is hier nu een wijze man? Ik niet in ieder geval.

*Drs. A. Beeker, hoofdredacteur ONI/HNI*

## FDA keurt ibrutinib officieel goed als middel bij CLL

# Behandeling CLL met TKI's komt in een versnelling

Amper vijf jaar nadat de biologische inzichten omtrent chronische lymfatische leukemie (CLL) drastisch zijn veranderd, heeft de specifieke tyrosinekinaseremmer ibrutinib onlangs via een versnelde procedure goedkeuring gekregen van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) om tegen deze ziekte te worden ingezet. De Amsterdamse hematoloog dr. A.P. (Arnon) Kater gaat in op de moleculaire achtergrond van CLL en plaatst de belofte van ibrutinib in een bredere context. "Dit lijkt echt een doorbraak, al moeten we nog afwachten hoe snel CLL tegen dit geneesmiddel resistent wordt. Bovendien heeft een levenslange dagelijkse inname implicaties voor zowel het bijwerkingenprofiel als de financiering."



Dr. A.P. Kater, internist-hematoloog, AMC te Amsterdam

Vorig jaar november had de FDA ibrutinib al goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met mantelcellymfoom en sinds 12 februari is de registratie verruimd tot CLL, wederom voor patiënten die ten minste één eerdere therapie hebben gehad.

Het gaat om versnelde goedkeuringsprocedures op basis van fase I/II-studies. "Dat ibrutinib in Amerika op basis van een fase I/II-studie vergoed gaat worden voor CLL is echt bijzonder," meent Arnon Kater, werk-

*Lees verder op pagina 22 ►*

**NEW HORIZONS IN HAEMATOLOGY**



**SAVE THE DATE**  
**26<sup>TH</sup> SEPTEMBER 2014**

**NEW HORIZONS IN HAEMATOLOGY**  
**9<sup>TH</sup> ANNUAL CONFERENCE**

The 9<sup>th</sup> edition of the New Horizons in Haematology (NHH9) conference will feature world-renowned haematologists discussing recent findings in the field of myeloproliferative neoplasms.

The conference will be a live international event, linking the presenters both with delegates at live meetings and with online participants worldwide in a highly interactive digital format.

A full agenda will follow shortly.

TO REGISTER FOR THE NHH9 CONFERENCE  
OR TO ACCESS CONTENT FROM NHH8, PLEASE GO TO  
[shirehaematology.com](http://shirehaematology.com)

© Shire Belgium BVBA, 2014 - March 2014 - BEN/LQ/XAG/14/0001a  
Responsible editor: Shire Belgium BVBA, Lombroekstraat 5c, B-1831 Diegem

MADE OF A PROGRAMME FUNDED BY  
**Shire**



◀ Vervolg van pagina 21

zaam als hematoloog en onderzoeksleider binnen het AMC. "Normaliter hebben registratiestudies progressievrije en totale overleving als eindpunt."

### Heterogene groep

De medio vorig jaar in het *New England Journal of Medicine* gepubliceerde PCYC-1102-trial had veiligheid als primair eindpunt: een vergelijking van dagelijks 420 of 840 mg ibrutinib, zonder vergelijking met de standaardbehandeling. De groep van 100 patiënten was bovendien zeer gevarieerd en het viel Kater op dat in de analyse geen onderscheid was gemaakt tussen recidief-patiënten (die mogelijk nog goed hadden gereageerd op chemotherapie) en patiënten met chemoresistentie. Ook vertoonden de CLL-cellen van sommige patiënten ongunstige prognostische markers, zoals een deletie op chromosoomarm 17p (verminderde activiteit van P53) of de aanwezigheid van een ongemuteerd IGHV-gen (coderend voor de B-celreceptor, BCR).

### Oog voor mogelijke bijwerkingen

In de studie zijn de patiënten ruim twee jaar gevolgd. De hoge dosis lijkt niet effectiever dan de lagere dosis en de progressievrije overleving is 75%, voor dit type patiënten een ongekend resultaat. Circa 60% is nog in behandeling, 13% kreeg ziekteprogressie en de rest stopte wegens bijwerkingen. Slechts 15% van de patiënten ontwikkelde ernstige, maar met groeifactoren behandelbare neuropenie (dus geen aanleiding de behandeling te onderbreken).

Kater: "Zorgwekkender is dat ongeveer de helft last kreeg van graad 1/2-diarree en dat een derde moeheid rapporteerde. Sinds kort weten we dat ibrutinib niet alleen de Brutontyrosinekinase (BTK) remt, maar ook de induceerbare T-celkinase, wat mogelijk bijdraagt aan lokale darmontstekingen. Die kunnen worden aangepakt met middelen als endocort, maar voor graad 1/2-moeheid is vooralsnog geen remedie. Artsen realiseren zich denk ik te weinig dat dit wel degelijk impact heeft, temeer daar patiënten het middel, in het gunstigste geval, vele jaren blijven slikken."

### Opgelapt in lymfeklieren

Toch is Kater buitengewoon enthousiast over de snelle ontwikkelingen. "Tot vijf jaar geleden begon vrijwel elke CLL-publicatie met de constatering dat het ging om een traag profilerend celtype. Circulerende CLL-cellen vertonen een verhoogde expressie van het anti-apoptotische Bcl-2 en verkeren veelal in een toestand van celcyclusarrest. Uit ons en ander onderzoek bleek echter dat het percentage nieuw gevormde CLL-cellen wel degelijk substantieel is en dat deze maligne B-cellen in het perifere bloed juist versneld in apoptose gaan. Ze brengen



"Centralisatie is prima als het gaat om goede controle en betere bijwerkingenregistratie, maar ik vermoed dat de financiering nog onvoldoende is uitgedacht"

maar in lymfeklieren, milt en wellicht ook beenmerg continu worden onderhouden door omgevingscellen, het 'micromilieu'."

### Toename CLL-cellen

Kater vervolgt: "Deze inzichten zijn goed verenigbaar met de opmerkelijke bevinding dat patiënten in de eerste maanden van de ibrutinib-behandeling een sterke toename laten zien van CLL-cellen in het perifere bloed. Pas nadat de eerste scans waren gemaakt bleek dat tegelijkertijd de lymfeklieren enorm in omvang waren afgenomen. We weten dat CLL-cellen migreren naar de klieren, waar ze via adhesiemoleculen vast komen te zitten in de beschermende niche. Als je BTK blokkeert rem je adhesie en migratie: de CLL-cellen vertrekken uit de lymfeklieren en kunnen niet meer terug. Dat verklaart vrijwel zeker de aanvankelijke lymfocytose. Chemotherapie decimeert de CLL-cellen in het bloed, ibrutinib in de klieren. Vanwege die lymfocytose duurt het dus lang eer sprake is van een formele complete respons. Na maanden kunnen de lymfocyten in het bloed weer terug zijn op het uitgangsniveau en worden de waarden lager dan controles. Stoppen met behandeling leidt echter binnen een paar weken weer tot een toename van CLL-cellen."

### Combinatie met Bcl-2

Recent zijn er studies gestart omtrent combinatiehandelingen, bijvoorbeeld ibrutinib met het tegen CD20 gerichte rituximab, dat de lymfocytose zou moeten kunnen dempen, licht Kater toe. Een interessante optie lijkt Kater de tijdelijke combinatie met een Bcl-2-remmer. "Vanwege hun hoge Bcl-2-expressie reageren CLL-cellen goed op het

### Nieuwe opties aan de horizon

In 2011 rapporteerde een Amerikaanse onderzoeksgroep bij CLL-patiënten opmerkelijke verschillen in genexpressie van CLL-cellen uit lymfeklieren en beenmerg versus die uit perifere bloed: in lymfeklieren bleken genen in verhoogde mate actief

miljoen personen en hij rekent voor dat bij een standaardbehandeling van 25.000 euro (iedere vijf jaar een kuur van zes maanden en waarbij alle patiënten overleven), de kosten voor Nederland jaarlijks zullen neerkomen op ongeveer tien miljoen euro. "Dat bedrag blijft ieder jaar hetzelfde, maar met

**Artsen realiseren zich denk ik te weinig dat graad 1/2-moeheid wel degelijk impact heeft**

die te maken hebben met de signalering via de B-celreceptor (BCR) en van de transcriptiefactor NFkB, beide cruciaal voor de overleving van dit celtype. Activering van de BCR geeft intracellulair fosforylering van de tyrosinekinasen Lyn en Syk. De laatste is het begin van een netwerk van signaleringspaden waar BTK en de fosfoinositide kinase PI3K deel van uitmaken en die leiden tot activatie van transcriptiefactoren. PI3K wordt in B-cellen ook gefosforyleerd door TNF-receptor associated factors die op hun beurt worden geactiveerd door leden van de TNF-receptorfamilie, waaronder CD-40, BAFF en APRIL. Die komen tot expressie op T-cellen (CD40) en monocytachtige cellen. Blokkering van binding aan BAFF of APRIL reduceert de overlevingskans van CLL-cellen aanzienlijk.

Kater: "Dasatinib, dat een aantal van deze kinases zoals Lyn en BTK remt, hebben wij onlangs gecombineerd met het chemotherapeutikum fludarabine bij 20 patiënten met fludarabine-resistente CLL en we zagen in de meeste gevallen een reductie in lymfekliervolume. PI3K-remmer idelalisib is onlangs in een Amerikaanse fase III-studie in combinatie met rituximab vergeleken met rituximab met placebo. Vanwege de overweldigende effectiviteit van de toevoeging van idelalisib werd de studie voortijdig gestaakt!"

### Wat te doen aan de kosten?

Tot slot gaat Kater in op enkele financiële aspecten. CLL treft ongeveer 30 op één

een middel als ibrutinib – dat je levenslang dagelijks moet blijven slikken – moet je de kosten van 30 nieuwkomers er elk jaar bij optellen. Bij een behandeling van jaarlijks 50.000 euro – een zeer conservatieve schatting – zijn de jaarkosten na vijf jaar al opgelopen tot 110 miljoen euro. Mijn conclusie is dat we slimme behandelcombinaties zullen moeten ontwikkelen."

### Weesgeneesmiddelenstatus

Verder is opmerkelijk is dat men heeft gekozen voor ibrutinib de weesgeneesmiddelenstatus aan te vragen, en het dus te laten vallen onder de categorie dure medicijnen die alleen via academisch centra mogen worden verstrekt. "Die centra ontvangen van de overheid weliswaar geld voor innovatieve behandelingen, maar dat is een lumpsumfinanciering die over talloze behandelingen en specialismen moet worden verdeeld. Centralisatie is prima als het gaat om goede controle en betere bijwerkingenregistratie, maar ik vermoed dat de financiering nog onvoldoende is uitgedacht."

Dr. J.H. van Dierendonck, wetenschapsjournalist



Zie FDA press release

**Dat ibrutinib in Amerika op basis van een fase I/II-studie vergoed gaat worden is echt bijzonder**

namelijk ook de pro-apoptotische eiwitten verhoogd tot expressie, dit in tegenstelling tot CLL-cellen in lymfeklieren, waar juist anti-apoptotische eiwitten de dienst uitmaken. We beseffen inmiddels dat CLL-cellen in het perifere bloed tamelijk kwetsbaar zijn,

experimentele middel ABT199. De laatste tijd is er bovendien steeds meer aandacht voor het concept dat CLL-cellen zelf het micromilieu naar hun hand zetten. Dat zou dan weer hele nieuwe aangrijpingspunten kunnen opleveren!"