

Preventie van resistentie bij chronische myeloïde leukemie: resultaten van de HOVON 51-studie, waarin imatinib en cytarabine werden gecombineerd

Prevention of resistance in chronic myeloid leukemia: the role of combination therapy with imatinib and cytarabine (HOVON 51 study)

W. Deenik en J.J. Cornelissen, namens de HOVON 51-studiegroep

Samenvatting

De belangrijkste vraag van de HOVON 51-studie was of combinatietherapie van imatinib met cytarabine haalbaar was en de behandelingsresultaten van patiënten met chronische myeloïde leukemie kon verbeteren. Hiertoe werd een dosisescalatiestudie ontwikkeld, waarbij verschillende doseringen imatinib (200 mg, 400 mg, 600 mg of 800 mg) werden gecombineerd met een standaarddosering cytarabine (200 mg/m²) of intermediaire dosis (1000 mg/m²). In totaal werden 162 patiënten met chronische myeloïde leukemie behandeld met imatinib en cytarabine in opeenvolgende dosiscombinaties. Alle dosiscombinaties bleken haalbaar. Vijf jaar na start van de behandeling bleek 89% van de patiënten een complete cytogenetische respons te hebben ontwikkeld en 53% zelfs een complete moleculaire respons. De vijfjaarsoverleving was 96% en de zogenoemde progressievrije overleving was 92%. Met name de patiënten die een moleculaire respons bereikten, lieten uitzonderlijk goede resultaten zien met volledig uitblijven van ziekteprogressie. Deze resultaten suggereren dat cytarabine bijdraagt aan de effectiviteit van imatinib, aangezien niet eerder dergelijke snelle, hoge moleculaire responspercentages werden gerapporteerd.

(Ned Tijdschr Hematol 2011;8:117-24)

Summary

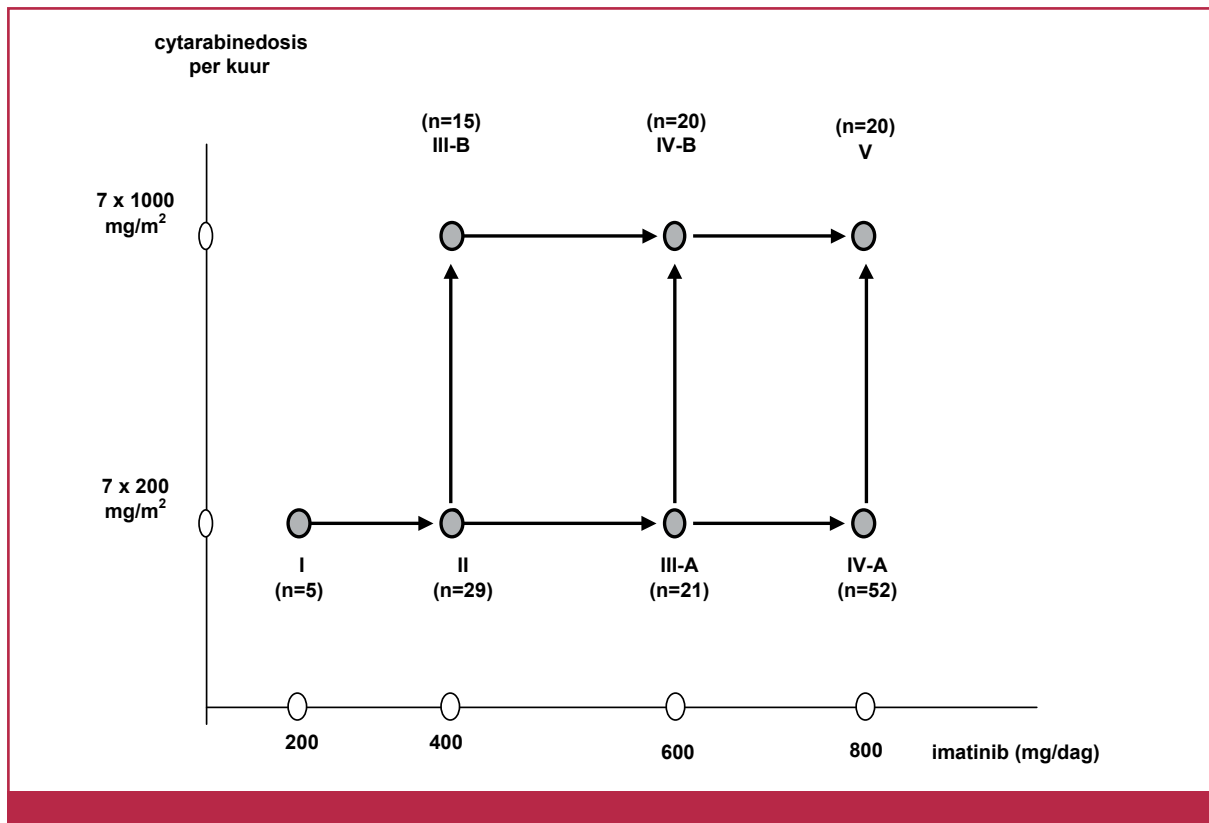
In order to improve the molecular response rate and prevent resistance, combination therapy with different dosages of imatinib (200 mg, 400 mg, 600 mg or 800 mg) and cytarabine (200 mg/m² or 1000 mg/m²) was studied in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. In total, 162 patients were included in the HOVON 51 study. All dose levels proved feasible. With a median follow-up of 55 months, the 5-year cumulative incidences of a complete cytogenetic response and a complete molecular response were 89% and 53%, respectively. Progression-free and overall survival rates at 5 years were 92% and 96%, respectively. Achieving a major molecular response at 1 year was associated with complete absence of progression and a probability of achieving a complete molecular response of 89%. The addition of cytarabine is suggested to enhance the efficacy of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in first chronic phase.

Auteurs: mw. dr. W. Deenik, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooiziekenhuizen, dhr. prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC - Daniel den Hoed. Correspondentie graag richten aan mw. dr. W. Deenik, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Tergooiziekenhuizen, Rijksweg 1, 1261 AN Blaricum, tel.: 035 539 80 00, e-mailadres: wdeenik@tergooziekenhuizen.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Koningin Wilhelmina Fonds (KWF)-Kankerbestrijding geeft financiële support voor datamanagement, Novartis geeft financiële support voor de standaardisatie en centralisatie van de moleculaire diagnostiek (RT-PCR).

Trefwoorden: chronische myeloïde leukemie, combinatietherapie, moleculaire resistentie, polymorfismen

Key words: chronic myeloid leukemia, combination therapy, molecular resistance, single nucleotide polymorphisms



Figuur 1. Opeenvolgende dosiscombinaties naar dosering van cytarabine en imatinib.

Inleiding

De introductie van imatinib, een specifieke remmer van het enzym BCR-ABL, heeft een revolutie betekend in de behandeling van de patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML).¹ Het merendeel van de patiënten met CML in eerste chronische fase bereikt met een standaarddosering imatinib een complete cytogenetische respons (CCR).² Een CCR voorspelt een relatief lange overleving. Patiënten die een 'major' moleculaire respons (MMR) bereiken na 18 maanden hebben een nog betere prognose met het uitblijven van progressie naar gevorderd stadium in de eerste 5 jaar.^{2,3} Een MMR wordt tegenwoordig gedefinieerd als 0,1% op de internationale schaal, hetgeen een 3 log-reductie betekent ten opzichte van de uitgangswaarde. Patiënten met CML die initieel met imatinib worden behandeld in de eerste chronische fase hebben naar verwachting een 6-7-jaarsoverleving van 80-90%. Een derde van de patiënten behoeft ergens in het beloop van de behandeling echter verandering van initiële therapie, hetzij door onvoldoende respons (primaire resistentie), verlies van respons (secundaire resistentie) of door toxiciteit.^{2,4} Daarnaast bereikt maar een klein deel van de patiënten met standaard-

dosering van imatinib een complete moleculaire respons (CMR, gedefinieerd als een ondetecteerbaar BCR-ABL-sigitaal, hetgeen meer dan 4,5 log reductie inhoudt). Het bereiken van een CMR is extra belangrijk in het licht van recente bevindingen, die suggereren dat een deel van deze patiënten, die langer dan 2 jaar een dergelijke respons hebben, mogelijk gecureerd zijn. Dit op basis van de observatie dat na stoppen van imatinib bij ongeveer de helft van de patiënten de ziekte niet terugkeert.⁵

Preventie van resistentie en verbetering van de cytogenetische en moleculaire respons kan worden bewerkstelligd door verschillende benaderingen, waaronder dosisescalatie van imatinib, tweedegeneratie-tyrosinekinaseremmers (zoals nilotinib en dasatinib) en combinatietherapie. Van de combinatie imatinib en cytarabine was bekend dat deze in vitro synergistisch werkt, vooral bij hogere concentraties van beide medicamenten.^{6,7} Geïnspireerd door deze resultaten heeft de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) een studie ontwikkeld, waarbij de haalbaarheid en effectiviteit van de combinatie van imatinib met cytarabine werd onderzocht bij patiënten met recent gediagnosticeerde CML in chronische

Tabel 1. Basiskarakteristieken van alle patiënten.

Karakteristiek	Alle patiënten (n=162)
leeftijd bij diagnose, jaar	
mediaan	47
spreiding	19-65
geslacht, aantal (%)	
man	95 (59%)
vrouw	67 (41%)
Sokal-risicogroep, aantal (%)	
laag (<0,8)	59 (36%)
intermediair (0,8-1,2)	50 (31%)
hoog (>1,20)	43 (27%)
onbekend	10 (6%)
Euro-score, aantal (%)	
laag (\leq 780)	70 (43%)
intermediair (>780-1.480)	57 (35%)
hoog (>1.480)	23 (14%)
onbekend	12 (7%)
dosering imatinib, aantal (%)	
lage/standaarddosis (200 mg en 400 mg)	49 (30%)
hoge dosis (600 mg en 800 mg)	113 (70%)
dosering cytarabine, aantal (%)	
standaarddosis (200 mg/m ²)	107 (66%)
intermediaire dosis (1000 mg/m ²)	55 (34%)

Percentages kunnen door afronden niet gelijk zijn aan 100%.

fase. In deze zogenoemde HOVON 51-studie werd een geleidelijke verhoging van 1 van de medicamenten imatinib of cytarabine toegepast. Dit artikel vat de resultaten van de haalbaarheid en de effectiviteit samen.^{8,9} Daarnaast werd bij een gedeelte van de patiënten, die 800 mg imatinib kregen, gekeken naar polymorfismen van het *ABCB1 multidrug-resistentie* (MDR1)-gen en hun relatie met moleculaire resistentie.¹⁰

Studieontwerp en behandeling

De HOVON 51 was een studie waaraan meerdere centra in Nederland en België deelnamen. Inclusie van patiënten vond plaats tussen augustus 2001 en november 2005, na verkregen 'informed consent'. Alleen nieuw gediagnosticeerde patiënten met CML tussen 18 en 65 jaar zonder belangrijke comorbiditeit

konden deelnemen aan deze studie. Voorbehandeling was niet toegestaan, behalve een kortdurende behandeling met hydroxycarbamide. Patiënten werden na inclusie in een fase II-opzet in opeenvolgende cohorten behandeld. Elke patiënt kreeg eerst een voorfase van imatinib 400 mg gedurende 2-3 weken, nadat met hydroxycarbamide was gestopt. Deze voorfase werd gegeven om cumulatieve toxiciteit van hydroxycarbamide en cytarabine te vermijden. Vervolgens werd de eerste van 2 kuren combinatietherapie gestart. De combinatietherapie bestond uit opeenvolgende doseringen imatinib (200 mg, 400 mg, 600 mg of 800 mg) gecombineerd met 2 cycli van een standaarddosering cytarabine (200 mg/m², 2 uur infusie, dag 1-7) of een intermediaire dosis (1000 mg/m², 3 uur infusie, dag 1-7). De combinatietherapie werd ingedeeld in zogenoemde dosisniveau's I-V (zie *Figuur 1*). Indien de toxiciteit niet dosislimiterend was, werd

Tabel 2. Responspercentages van alle patiënten (n=162).

Soort respons	Aantal
complete hematologische respons	
nee	8
ja	154
progressie naar gevorderd stadium	2
verlies van CHR	9
progressie naar gevorderd stadium	7
complete cytogenetische respons	
nee	27
ja	135
verlies van CCR	17
verlies van CHR	5
progressie naar gevorderd stadium	4
'major' moleculaire respons	
nee	55
ja	107
verlies van MMR	6
verlies van CCR	1
verlies van CHR	1
progressie naar gevorderd stadium	-
complete moleculaire respons	
nee	84
ja	78
verlies van CMR	10
verlies van MMR	2
verlies van CCR	-
verlies van CHR	-
progressie naar gevorderd stadium	-

CHR=complete hematologische respons, CCR=complete cytogenetische respons, MMR='major' moleculaire respons, CMR=complete moleculaire respons.

besloten een volgend cohort te openen. Na 2 kuren combinatietherapie volgde een onderhoudsbehandeling met imatinib (400 mg, 600 mg of 800 mg) en deze werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, intolerantie of een allogene stamceltransplantatie plaatsvond.

Resultaten haalbaarheid

In totaal werden 162 patiënten behandeld in deze studie. De mediane leeftijd was 47 jaar met een spreiding van 19 tot 65 jaar (zie *Tabel 1*, pagina 119). De Sokal-risicoscore was laag bij 59 patiënten (36%), intermediair bij 51 patiënten (31%), hoog bij 43 patiënten (27%) en bij 10 patiënten was deze

score onbekend (6%). Alle dosiscombinaties bleken goed haalbaar. Er werd 7 keer een dosislimiterende toxiciteit (DLT) geobserveerd. Deze DLT werd bij 5 patiënten veroorzaakt door streptokokkenbacteriëmie en bij 4 patiënten trad deze infectie op na de hogere dosering cytarabine. In totaal zijn 2 patiënten overleden aan deze infectie. Infectieuze toxiciteit graad 3 of 4 volgens de 'common toxicity criteria' werd vaker gezien na de hogere dosering cytarabine, namelijk bij 87% van de patiënten versus 43% van de patiënten na de standaarddosering cytarabine. De dosering imatinib had geen invloed op de infectieuze complicaties. Het hematologische herstel duurde significant langer na de intermediaire dosering cytarabine dan na standaard-

Tabel 3. Resultaten van de multivariate analyse.

Parameter	'Major' cytogenetische respons		Complete cytogenetische respons		'Major' moleculaire respons		Complete moleculaire respons	
	HR (95%-BI)	p-waarde	HR (95%-BI)	p-waarde	HR (95%-BI)	p-waarde	HR (95%-BI)	p-waarde
dosering cytarabine	1,08 (0,75-1,57)	0,66	1,02 (0,69-1,51)	0,91	1,16 (0,75-1,78)	0,50	1,66 (1,02-2,72)	0,04
dosering imatinib	1,07 (0,74-1,55)	0,73	1,38 (0,93-2,04)	0,11	1,67 (1,06-2,61)	0,03	1,60 (0,96-2,68)	0,07
Sokal-risicoscore	0,56 (0,45-0,70)	<0,001	0,63 (0,50-0,79)	<0,001	0,74 (0,58-0,96)	0,02	0,90 (0,67-1,22)	0,51

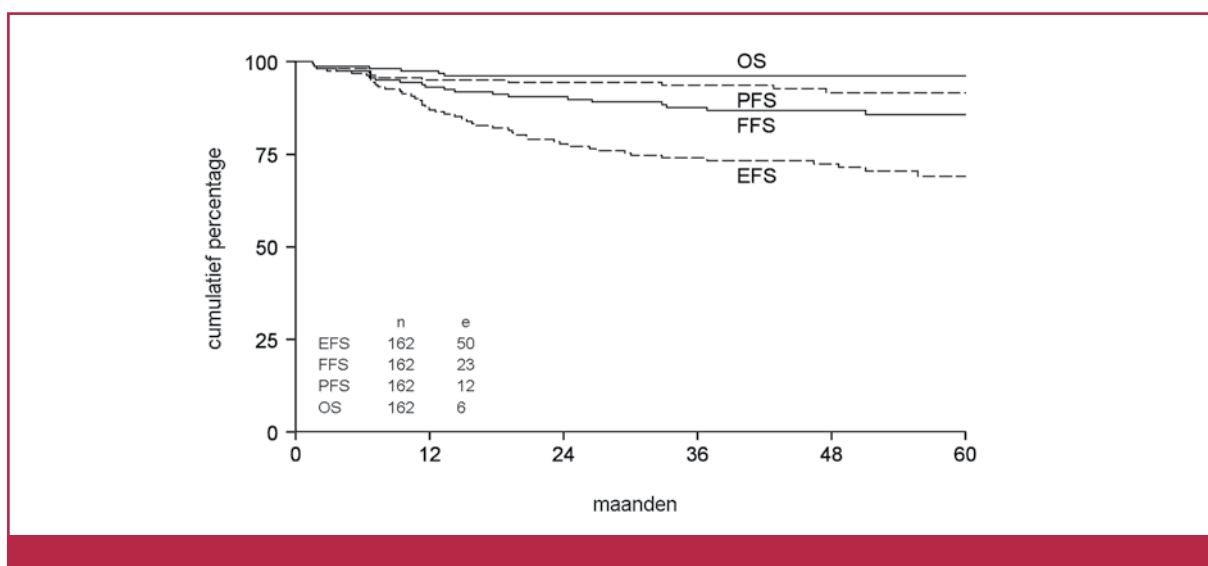
HR=hazardratio, 95%-BI=95%-betrouwbaarheidsinterval.

dosering. De hogere dosering imatinib (600 mg of 800 mg) had alleen een negatieve invloed op de duur van de trombocytopenie. Het aantal niet-hematologische en niet-infectieuze complicaties was vergelijkbaar tussen de verschillende doseringen imatinib en cytarabine. Op grond van deze gegevens werd geconcludeerd dat combinatietherapie goed haalbaar is, maar dat de combinatie van een standaarddosering cytarabine wellicht de voorkeur zou moeten genieten, gezien de goede verdraagbaarheid, de poliklinische toepasbaarheid, evenals de uitstekende initiële resultaten.

Resultaten effectiviteit

Eindpunten van de effectiviteitsanalyse van de HOVON 51 waren onder meer de cytogenetische en

moleculaire responspercentages, overlevingsparameters en het voorkomen van resistentie. De cumulatieve vijfjaarsincidenties van CCR, MMR en CMR waren respectievelijk 89%, 71% en 53%, met een mediane follow-up van 55 maanden (zie Tabel 2, pagina 120). Verschillende parameters werden geëvalueerd, waaronder de dosering imatinib (400 mg versus 600 mg of 800 mg), de dosering cytarabine (200 mg/m² versus 1000 mg/m²), de Sokal-score en de Euro-score, en gecorreleerd met de gevonden responspercentages. Een hoge Sokal-score bleek negatief voorspellend voor het bereiken van een cytogenetische respons en voor het bereiken van een MMR (zie Tabel 3). Een hogere dosering van zowel imatinib als cytarabine bleek geassocieerd met een toegenomen CMR. Het bereiken van een MMR binnen 1 jaar was geassocieerd



Figuur 2. 'Event-free survival', 'failure-free survival', progressievrije overleving en overleving. EFS='event-free survival', FFS='failure-free survival', PFS=progressievrije overleving, OS=vijfjaarsoverleving.

Tabel 4. Cumulatieve incidentie van moleculaire respons naar genotype.

allelvariant	'Major' moleculaire respons						Complete moleculaire respons					
	na 1 jaar		univariaat		multivariaat†		na 1 jaar		univariaat		multivariaat†	
	nr. (%)	% (s.e.)	HR (95%-BI)	p*	HR (95%-BI)	p*	% (s.e.)	HR (95%-BI)	p*	HR (95%-BI)	p*	
alle patiënten	46	59 (7)					22 (6)					
C1236T n=43												
CC	12 (28)	92 (8)	1	0,02	1	0,03	42 (14)	1	0,06	1	0,01	
CT	23 (53)	52 (10)	0,32 (0,14-0,71)		0,31 (0,13-0,71)		13 (7)	0,36 (0,16-0,82)		0,25 (0,10-0,63)		
TT	8 (19)	50 (18)	0,33 (0,12-0,89)		0,40 (0,14-1,15)		25 (15)	0,48 (0,17-1,39)		0,27 (0,08-0,97)		
G2677T n=41												
GG	10 (24)	90 (9)	1	0,11	1	0,21	40 (15)	1	0,13	1	0,05	
GT	23 (56)	61 (10)	0,45 (0,20-1,05)		0,49 (0,20-1,16)		22 (9)	0,46 (0,20-1,08)		0,33 (0,13-0,85)		
TT	8 (20)	38 (17)	0,36 (0,13-0,99)		0,42 (0,15-1,21)		13 (12)	0,35 (0,11-1,13)		0,23 (0,06-0,88)		
C3435T n=44												
CC	10 (23)	90 (9)	1	0,04	1	0,06	50 (16)	1	0,10	1	0,04	
CT	24 (55)	58 (10)	0,37 (0,16-0,83)		0,35 (0,15-0,82)		17 (8)	0,39 (0,17-0,92)		0,33 (0,13-0,81)		
TT	10 (23)	40 (15)	0,31 (0,12-0,83)		0,35 (0,12-0,98)		10 (9)	0,39 (0,13-1,17)		0,24 (0,07-0,83)		

s.e.=standaardafwijking, HR=hazardratio, 95%-BI=95%-betrouwbaarheidsinterval.

*p-waarden zijn voor de vergelijking van de moleculaire responspercentages tussen de verschillende allelvarianten van elk genotype. †Aangepast voor Sokal-risicogroep en dosering cytarabine.

met het volledig uitblijven van progressie en een zeer hoog percentage CMR van 89%. Negen patiënten ontwikkelden een acceleratiefase of blastencrisis. Totaal overleden 18 patiënten, hiervan overleden 12 patiënten na allogene stamceltransplantatie. Elf van de 12 patiënten overleden aan de toxiciteit veroorzaakt door de transplantatie. De progressievrije vijfjaars-overleving was 92%, de vijfjaarsoverleving was 96% na censureren voor patiënten die een allogene transplantatie kregen (zie *Figuur 2*, pagina 121). Daarnaast werd nog gekeken naar 'event-free survival' (EFS), gedefinieerd als de tijd van registratie tot falen op imatinib-therapie, stoppen met imatinib-behandeling, stoppen met protocolbehandeling om welke reden dan ook of overlijden. De vijfjaars-EFS was 69%, dit betekent dat 69% van de patiënten na 5 jaar nog conform protocol werden behandeld, waarbij een goede respons behouden bleef. Beenmerg van patiënten die na 1 jaar geen MMR hadden bereikt, alsmede op de tijdstippen hierna, of met primaire of secundaire hematologische of cytogenetische resistentie, of met progressie naar acceleratiefase of blastencrisis, werd onderzocht op het voorkomen van puntmutaties in het kinasedomein. In totaal werden 14 verschillende mutaties bij 15 patiënten ontdekt, waaronder 2 patiënten met een *T315I*-mutatie. Negen van de 15 patiënten met een mutatie verloren hun respons en 3 patiënten toonden progressie naar gevorderd stadium.

Relatie tussen polymorfismen van *ABCBI*-gen en moleculaire resistentie

Hoewel de moleculaire respons in de HOVON 51-studie hoog was, bereikten ongeveer 40-50% van de patiënten geen CMR. Persistierende restziekte op moleculair niveau wordt ook wel moleculaire resistentie genoemd en eerder is gesuggereerd dat deze zou kunnen worden veroorzaakt door niet-actieve, 'quiescent', CML-stamcellen. Stamcellen brengen het eiwit P-glycoproteïne (P-gp) tot expressie, dat bepaalde medicamenten, waaronder ook imatinib, actief uit de cel kan pompen. Ook CML-stamcellen brengen P-gp tot expressie. P-gp wordt gecodeerd door het *MDR1*-gen, waarvan een aantal varianten bekend zijn. Deze varianten verschillen in slechts 1 bouwsteen (nucleotide) van de DNA-volgorde en worden daarom 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) genoemd. In een subset van 46 patiënten die 800 mg imatinib kregen, is gekeken naar de 3 meest voorkomende SNPs van

het *ABCBI*-gen (C1236T, G2677T/A, C3435T), waarbij werd onderzocht of deze SNPs waren geassocieerd met moleculaire resistentie. De kans op het ontwikkelen van een moleculaire respons bleek sterk afhankelijk van het SNP-genotype (zie *Tabel 4*). Vooral het TT-genotype van alle 3 de SNPs bleken geassocieerd met moleculaire resistentie, die waarschijnlijk het best kan worden verklaard met het 2677TT-genotype, aangezien dit genotype is geassocieerd met verhoogde pompactiviteit van P-gp. Samenvattend suggereren deze resultaten een duidelijke rol voor P-gp in de moleculaire resistentie, zoals gevonden bij CML-patiënten die een hogere dosis imatinib kregen.

Conclusie

De belangrijkste bevindingen van deze studie zijn een hoog percentage CMR van 53% na 5 jaar, een lage incidentie van primaire cytogenetische en moleculaire resistentie en een relatief groot aantal patiënten dat nog steeds protocollair wordt behandeld. Patiënten die een hogere dosering kregen van imatinib, dan wel van cytarabine, toonden betere resultaten. Vooral de patiënten die een moleculaire respons bereikten, lieten uitzonderlijke resultaten zien met volledig uitblijven van ziekteprogressie. Concluderend kan worden gezegd dat deze resultaten duidelijk suggereren dat cytarabine bijdraagt aan de effectiviteit van imatinib alleen, aangezien met imatinib-monotherapie niet eerder dergelijke snelle, hoge moleculaire responspercentages werden gerapporteerd. Echter, alleen door middel van een prospectieve fase III-studie, waarin wordt gelooft tussen de combinatiebehandeling en imatinib, kan de ware bijdrage van cytarabine aan imatinib definitief worden vastgesteld. Met dit doel werd de HOVON 78 ontwikkeld. Helaas is deze studie vorig jaar vanwege te trage inclusie gestopt. De ontwikkeling van de tweedegeneratiekinaseremmers (dasatinib, nilotinib), met toepassingen in de tweede en ook eventueel eerste lijn, heeft inmiddels combinatietherapie naar de achtergrond gedrongen. Preventie van resistentie en verbetering van de cytogenetische en moleculaire respons kan worden bewerkstelligd door verschillende benaderingen, waaronder behalve combinatietherapie ook dosisescalatie van imatinib en tweedegeneratietyrosinekinaseremmers, waaronder nilotinib en dasatinib. De laatste 2 kinaseremmers werden recentelijk ook onderzocht in de eerste lijn

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Cytarabine draagt bij aan de effectiviteit van imatinib.**
- 2. Combinatietherapie van imatinib en een standaarddosering cytarabine wordt uitstekend verdragen en is poliklinisch toepasbaar.**
- 3. Combinatietherapie van een hoge dosering imatinib (800 mg) met cytarabine geeft een uitstekende, complete moleculaire respons.**

en de resultaten toonden hoge moleculaire responspercentages, waarmee vroege resistentie, zoals eerder waargenomen bij imatinib-monotherapie, mogelijk kan worden voorkomen.^{11,12} Vooralsnog is imatinib nog steeds middel van eerste keuze en kunnen nilotinib en dasatinib op geleide van respons en resistentie als tweedelijns therapie worden toegepast. Een algoritme daarvoor werd eerder in dit tijdschrift beschreven.¹³

Referenties

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
3. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:1423-32.
4. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3358-63.
5. Rousselot P, Huguier F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109:58-60.
6. Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an Abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against Bcr-Abl-positive cells. *Blood* 2000;96:3195-9.
7. Topaly J, Zeller WJ, Fruehauf S. Synergistic activity of the new ABL-specific tyrosine kinase inhibitor STI571 and chemotherapeutic drugs on BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia cells. *Leukemia* 2001;15:342-7.
8. Deenik W, Van der Holt B, Verhoef GE, Smit WM, Kersten MJ, Kluijn-Nelemans HC, et al. Dose-finding study of imatinib in combination with intravenous cytarabine: feasibility in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;111:2581-8.
9. Deenik W, Janssen JJ, Van der Holt B, Verhoef GE, Smit WM, Kersten MJ, et al. Efficacy of escalated imatinib combined with cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:914-21.
10. Deenik W, Van der Holt B, Janssen JJ, Chu IW, Valk PJ, Ossenkoppele GJ, et al. Polymorphisms in the multidrug resistance gene MDR1 (ABCB1) predict for molecular resistance in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia receiving high-dose imatinib. *Blood* 2010;116:6144-5.
11. Hughes TP, Hochhaus A, Saglio G, Kim DW, Jootar S, et al. ENESTnd update: continued superiority of nilotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2010;116:Abstract 207.
12. Shah N, Kantarjian H, Hochhaus A, Cortes JE, Brigid M, et al. Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the DASISION trial: 18-month follow-up. *Blood* 2010;116:Abstract 206.
13. Deenik W, Cornelissen JJ. Resistentie tegen imatinib bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie: mechanismen, het belang van adequate responsmonitoring en behandelingsmogelijkheden. *Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:7-16.

Ontvangen 13 februari 2011, geaccepteerd 21 maart 2011.