

Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	4
2.1 Definition und Basisinformation	4
2.1.1 Allgemeine Gesichtspunkte	4
2.1.2 Stellenwert genetischer Untersuchungen	5
2.1.3 Heterogenität des Phänotyps	5
2.1.4 Klinischer Verlauf	5
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	6
2.4 Risikofaktoren	6
3 Vorbeugung und Früherkennung	6
4 Klinisches Bild	6
4.1 Klinischer Symptomenkomplex	6
4.2 Besonderheiten bei klonaler Eosinophilie	7
5 Diagnostik, Klassifikation und Prognose	7
5.1 Diagnostik	7
5.2 Klassifikation	9
5.2.1 MLN-TK und verwandte Entitäten - Klassifikation	11
5.2.1.1 FIP1L1::PDGFRA	11
5.2.1.2 PDGFRB-Fusionsgene	11
5.2.1.3 FGFR1-Fusionsgene	12
5.2.1.4 ETV6::ABL1-Fusionsgen	12
5.2.1.5 ETV6::FLT3 und andere FLT3 Fusionsgene	13
5.2.2 Chronische Eosinophilenleukämie, not-otherwise specified (CEL, NOS) ..	13
5.2.3 KIT D816V positive SM mit assoziierter Eosinophilie/CEL	13
5.2.4 JAK2 V617F positive myeloproliferative Neoplasien mit Eosinophilie....	13
5.2.5 STAT5B N642H	13
5.2.6 JAK2 ex13InDel	14
5.3 Prognostische Faktoren	14
5.4 Differentialdiagnosen	14
6 Therapie	16
6.1 Therapiestruktur	16
6.2 MLN-TK und verwandte Entitäten	17
6.3 CEL, NOS	19
6.4 HES	19
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	19

9 Literatur	20
10 Aktive Studien.....	22
11 Therapie - Protokolle	22
13 Zulassungsstatus	23
15 Links.....	23
16 Anschriften der Verfasser	23
17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	24

Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen

ICD-10: D72.1, C47.5

Stand: Oktober 2023

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Georgia Metzgeroth, Andreas Reiter, Jeroen Goede, Wolfgang Reinhard Sperr, Peter Valent

1 Zusammenfassung

Eine Eosinophilie im peripheren Blut ist definiert als eine Vermehrung der Eosinophilen $\geq 0,5 \times 10^9/l$, eine Hypereosinophilie liegt vor bei Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Die primär wichtigste diagnostische Aufgabe ist die sichere Trennung zwischen klonaler/neoplastischer und reaktiver Eosinophilie, letztere umfasst über 90% der Fälle. Für beide Diagnosen gibt es jeweils eine Reihe unterschiedlicher Ursachen. Da das durch die Folgen der (Hyper)Eosinophile geprägte klinische Erscheinungsbild unspezifisch und damit nicht diagnostisch wegweisend ist, kann die exakte Zuordnung nur durch den Nachweis oder Ausschluss von klonalen genetischen Aberrationen erfolgen. Die exakte Diagnosestellung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt beeinflusst die Prognose oft ganz entscheidend.

Hinsichtlich der **neoplastischen Ursache** definieren sowohl die aktuelle WHO Klassifikation [1], als auch die International Consensus Classification (ICC) [2] zwei distinkte Entitäten von primären Eosinophilie-assoziierten myeloischen Neoplasien: „**Myeloische/lymphatischen Neoplasie mit Eosinophilie (MLN-eo) und Tyrosinkinase-Fusionsgenen (MLN-TK)**“, bei welchen im Gegensatz zu vorherigen Klassifikationen neben Fusionsgenen unter Beteiligung von *PDGFRA* (z.B. *FIP1L1::PDGFRA*), *PDGFRB* (z.B. *ETV6::PDGFRB*), *FGFR1* (z.B. *ZMYM2::FGFR1*) und dem *PCM1::JAK2* Fusionsgen auch das *ETV6::ABL1* Fusionsgen und weitere Tyrosinkinase-Fusionsgene unter Beteiligung von *JAK2* (z.B. *ETV6::JAK2* und *BCR::JAK2*) oder *FLT3* berücksichtigt werden.

Bei den **MLN-TK** gibt es ein stark unterschiedliches Risiko für primäre und sekundäre Blastenphasen, die mit myeloischem, lymphatischem oder gemischtem Phänotyp im Knochenmark und/oder (multifokal) extramedullär (*extramedullary disease, EMD*) auftreten können [3]. MLN-TK mit *PDGFRA/B* Fusionsgenen haben unter Therapie mit Imatinib (100 mg/Tag) eine exzellente Langzeitprognose, inzwischen gibt es sogar positive Daten zum Therapie-freien Überleben nach Absetzen in einer sehr häufig eintretenden und anhaltenden kompletten zytogenetischen (*PDGFRB*) oder molekularen (*PDGFRA*) Remission.

MLN-eo mit *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3*, *ETV6::ABL1* Fusionsgenen haben eine deutlich höhere Inzidenz primärer und sekundärer Blastenphasen. Verfügbarkeit und Wirksamkeit spezifischer TKI (z.B. der off-label Einsatz von Pemigatinib oder Ponatinib bei *FGFR1* oder Ruxolitinib bei *JAK2*-Fusionsgenen) sind heterogen, die Prognose ist dadurch erheblich eingeschränkt. Die Eignung einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) sollte unabhängig vom Fusionsgen bei allen Patienten mit Blastenphase und bei MLN-eo mit *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* oder *ETV6::ABL1* auch in chronischer Phase überlegt werden.

Des Weiteren definieren WHO und ICC die **chronische Eosinophilenleukämie (CEL) ´not otherwise specified´** (CEL, NOS), die durch eine persistierende Hypereosinophilie, eine Vermehrung von Blasten und/oder den Nachweis von klonalen zytogenetischen Aberrationen und/oder somatischen Mutationen charakterisiert ist. Es finden sich häufig Punktmutationen, die nicht von phänotypischer, aber prognostischer Relevanz sind, z.B. *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2*, *SETBP1* oder *CBL* u.a.m. Für die CEL, NOS gibt es in Ermangelung zugrundeliegender rekurrenter genetischer Aberrationen keine spezifischen TKI, hier kommen primär Hydroxyurea oder pegyliertes IFN zum Einsatz. Ein Therapieversuch mit Imatinib kann bei eindeutiger Morphologie einer myeloischen Neoplasie aufgrund möglicherweise zugrundeliegender zytogenetisch kryptischer Fusionsgene überlegt werden. Aufgrund der schlechten Prognose sollte Eignung und Durchführbarkeit einer alloSZT geprüft werden.

Eine **Eosinophilie kann sich aber auch in Assoziation mit Punkt- und Längenmutationen** finden, die eigentlich **anderen distinkten Entitäten** zugeordnet werden, z.B. *KIT* D816V bei systemischer Mastozytose (SM), *JAK2* V617F bei klassischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN), *JAK2* ex13InDel bei einem Mischbild aus Polycythaemia und chronischer Eosinophilenleukämie (PV/CEL-Überlappungssyndrom) und *STAT5B* N642H bei überwiegend myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN). Auch die *BCR::ABL1* positive chronische myeloische Leukämie (CML) oder akute myeloische Leukämien (AML) mit *CBF*-Fusionsgenen und myelodysplastische Neoplasien (MDS) oder MDS/MPN ohne Nachweis eines spezifischen molekularen Markers können mit einer Eosinophilie assoziiert sein. Bei mit einer Eosinophilie-assoziierten *KIT* D816V positiven systemischen Mastozytose (SM-CEL/SM-eo, dann meist fortgeschrittene SM, *advanced SM*, AdvSM) oder einer *JAK2* V617F positiven MPN stehen *KIT*- (z.B. Midostaurin, Avapritinib) bzw. *JAK*-Inhibitoren (z.B. Ruxolitinib, Fedratinib) zur Verfügung. Die assoziierte Eosinophilie ist in der Regel mit einer schlechten Prognose verbunden, deshalb sollte auch hier an eine alloSZT gedacht werden.

Unter dem Krankheitsbegriff **Hypereosinophiles Syndrom (HES)** werden die unterschiedlichen Manifestationen des gesamten mit Eosinophilie verbundenen klinischen Symptomenkomplexes ohne ätiologische Zuordnung subsummiert. Der Begriff beschreibt somit in erster Linie ein klinisches Zustandsbild. Ein HES kann somit reaktive Ursachen haben oder auch bei jeder der oben angeführten Eosinophilie-assoziierten myeloischen Neoplasien auftreten. Das HES ist durch eine persistierende Eosinophilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und eine Beteiligung (Infiltration, Dysfunktion) von Haut und inneren Organen (z.B. Lunge, Darm, Herz, Nervensystem) gekennzeichnet. In Abgrenzung zu den nicht klonalen Formen des HES wird der Überbegriff eines (primären) neoplastischen HES (HES-N) verwendet, zu dem letztlich alle der o.a. Eosinophilie-assoziierten myeloischen Neoplasien bei gleichzeitigem Vorliegen eines HES zählen. Davon ist das nicht-klonale HES mit seinen Varianten idiopathisches (HES-I) und lymphozytisches HES (HES-L) abzugrenzen. Klinisch sind HES-I und HES-L den Eosinophilie-assoziierten Autoimmunerkrankungen, z.B. der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mehr verwandt als den HES-N. Hier kommen deshalb primär immunmodulierende Therapieoptionen zum Einsatz.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

2.1.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Eosinophilie-assoziierte myeloische Neoplasien (u.a. MLN-TK, CEL, SM-CEL/SM-eo, MPN-eo) sind eine klinisch, morphologisch, genetisch und prognostisch heterogene Gruppe hämatologischer Neoplasien, die zunächst durch eine dauerhafte Vermehrung von eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut, ein hyperzelluläres Knochenmark und in der Regel durch eine Splenomegalie gekennzeichnet sind [4, 5]. Bei der Mikroskopie kommt neben der Eosinophilenmorphologie

(Kernatypien, inhomogene Granulierung, Vakuolen etc.) der Beurteilung der qualitativen (z.B. Dysplasien) und quantitativen (Zellularität) Veränderungen der Nicht-Eosinophilen Reihen (z.B. Megakaryozyten, Monozyten, Mastzellen, Blasten) und der Knochenmarkfibrose eine besondere Bedeutung zu.

2.1.2 Stellenwert genetischer Untersuchungen

Durch die zur Verfügung stehenden molekulargenetischen Untersuchungsmethoden können zytogenetische Aberrationen (z.B. reziproke Translokation, Deletion, Inversion, Insertion, Trisomie, komplexer Karyotyp), Gen-Rearrangierungen (FISH-Analyse), bekannte (FISH-Analyse, RT-PCR) und kryptische Fusionsgene (zielgerichtete RNA-Sequenzierung, Whole Exome Sequencing (WES), Whole Genome Sequencing (WGS)) oder somatische Mutationen (allelspezifische PCR, WES, WGS) nachgewiesen werden.

2.1.3 Heterogenität des Phänotyps

Der klinische Phänotyp der MLN-TK wird durch die beteiligte TK, das Partnergen und mitunter zusätzlich nachweisbaren zytogenetischen Aberrationen und somatischen Mutationen geprägt. Die genaue Klassifizierung wird dadurch erschwert, dass eine spezifische genetische Aberration durch große qualitative und quantitative Unterschiede hinsichtlich der Eosinophilen, Monozyten, Mastzellen, Blasten, Knochenmarkfibrose u.a.m., sehr heterogene klinische und morphologische Phänotypen verursachen kann, so dass zunächst nahezu jeder Subtyp einer myeloischen Neoplasie diagnostiziert werden kann, z.B. MPN, MDS/MPN, myelodysplastische Neoplasie (MDS) oder akute myeloische, seltener lymphatische Leukämie (AML, ALL). Bei den MLN-TK gibt es ein stark unterschiedliches Risiko für primäre und sekundäre Blastenphasen, die mit myeloischem, lymphatischem oder gemischtem Phänotyp im Knochenmark und/oder (multifokal) extramedullär (*extramedullary disease, EMD*) auftreten können. Unter Umständen besteht KEINE! Eosinophilie, die Erkrankung ist aber durch eine Rearrangierung oder ein Fusionsgen eindeutig diagnostizierbar [3]. Andererseits können auch unterschiedliche genetische Aberrationen nahezu identische Phänotypen verursachen.

Eine Eosinophilie findet sich auch in Assoziation mit Punkt- und Längenmutationen, die anderen Krankheitsbildern (z.B. *KIT* D816V SM, *JAK2* V617F bei MPN, *JAK2* ex13InDel bei PV/CEL-Überlappungssyndrom, *STAT5B* N642H bei MDS/MPN oder aber keinem eindeutigen morphologischen Phänotyp (*ASXL1*, *EZH2*, *SETBP1* oder *CBL* u.a.m.) zugeordnet werden können. Auch CML, MDS, MDS/MPN und AML können mit und ohne Nachweis eines spezifischen molekularen Markers mit einer Eosinophilie assoziiert sein.

2.1.4 Klinischer Verlauf

Das Stadium (chronische Phase (CP) vs. primäre/sekundäre Blastenphase), die am Fusionsgen beteiligte TK, die Verfügbarkeit von bzw. das Ansprechen auf TKI und die Eignung für eine allogene SZT bestimmen die Prognose.

2.2 Epidemiologie

Im Rahmen der Abklärung einer signifikanten und persistierenden Eosinophilie kann in etwa 5-10% der Pat. genetisch eine Klonalität nachgewiesen werden [6, 7]. Aus unbekanntem Grund erkranken mehr Männer als Frauen (bei *FIP1L1::PDGFRA* >95%!), im Gegensatz zu reaktiven Eosinophilien, bei denen Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind.

2.3 Pathogenese

In der primären Abklärung einer Eosinophilie finden sich bei >90% der Patienten reaktive Ursachen, z.B. bei Allergien, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Neoplasien, z.B. Lymphom oder solider Tumor oder medikamentös bedingt. Nur bei maximal 5-10% der Fälle findet sich eine ursächliche genetische Aberration, z.B. TK-Fusionsgen (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *ABL1*, *FLT3*), phänotypisch (*KIT*, *JAK2*, *STAT5B*) oder prognostisch (*ASXL1*, *EZH2*, *SETBP1* oder *CBL* u.a.m.) relevante somatische Mutation und/oder prognostisch relevante zytogenetische Aberrationen (Deletion, Inversion, Monosomie, komplexer Karyotyp), die dann im Knochenmark und im peripheren Blut nahezu immer die morphologischen Kriterien einer myeloischen Neoplasie erfüllen, mit dem Risiko von Auftreten/Progression von unterschiedlichen Phänotypen von Blastenphasen (s.o.).

2.4 Risikofaktoren

Es gibt keine Erkenntnisse zu Risikofaktoren, allerdings ist das männliche Geschlecht bei HES-N häufiger betroffen.

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Erkenntnisse zur Vorbeugung und Früherkennung. Vor allem im Zusammenhang mit einer potentiellen Organbeteiligung bei HES (z.B. Haut, Lunge, Darm Herz, Milz, thromboembolische Ereignisse) sollte jede persistierende, unklare Vermehrung von Eosinophilen abgeklärt werden

4 Klinisches Bild

4.1 Klinischer Symptomenkomplex

Klinisch zeigen Pat. mit Eosinophilie unspezifische Allgemeinsymptome, z.B. Fatigue, seltener Nachtschweiß oder Gewichtsverlust. Die Möglichkeiten der Organbeteiligung sind ausgedehnt und komplex. Am häufigsten wird eine isolierte Splenomegalie gefunden. Mit Ausnahme der Splenomegalie ist der Befall einzelner oder gleichzeitig mehrerer Organe (Nasennebenhöhlen, Lunge, GI-Trakt, Herz) eher untypisch für eine klonale Eosinophilie. Je mehr Organe involviert sind, desto wahrscheinlicher ist eine reaktive Eosinophilie. Hinsichtlich des Einzelbefalls von Organen ist eine isolierte Splenomegalie typisch für eine klonale Eosinophilie, während der (einzelne) Befall anderer Organe, v.a. Lunge, Darm, Haut, praktisch nie mit einer klonalen Eosinophilie assoziiert ist. Die pulmonale Beteiligung ist vielseitig und sollte aus diagnostischer (DD. eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EGPA) und therapeutischer Sicht (Kortikosteroide) detailliert betrachtet werden (z.B. Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, Lungenfibrose, positive BAL, positive Histologie). Eine Beteiligung von Haut, Gastrointestinaltrakt, Nasennebenhöhlen (z.B. Polypen) und Lunge (v.a. Asthma bronchiale) sprechen für eine reaktive Genese.

Von prognostischer Bedeutung ist insbesondere eine kardiale Beteiligung. Eine (ggf. asymptomatische) Herzbeteiligung sollte immer durch Echokardiographie/MRT ausgeschlossen werden. Zeichen für eine kardiale Beteiligung sind Endo-/Myokarditis/-fibrose, Thromben, eingeschränkte EF, und/oder ein erhöhtes TnI/ProBNP. Eine eosinophile Kolitis ist die häufigste Fehldiagnose einer Darminfiltration bei der systemischen Mastozytose (SM), da Mastzellen in der konventionellen Färbung nicht sichtbar sind. Eine Lymphadenopathie ist dringend abklärungsbedürftig. Histologisch sollte insbesondere ein Lymphom oder Myelosarkom (EMD bei MLN-TK), oder eine SM (v.a. retroperitoneale Lymphknoten) ausgeschlossen werden.

4.2 Besonderheiten bei klonaler Eosinophilie

Pat. mit klonaler Eosinophilie können beschwerdefrei sein. Bei symptomatischer Erkrankung ist das klinische und hämatologische Bild sehr variabel. Gemeinsames Merkmal der meisten MLN-TK ist eine chronische myeloische Neoplasie im Knochenmark mit Manifestation in primärer oder sekundärer Blastenphase. Etwa 70% der Blastenphasen bei MLN-TK sind sekundär [3], wobei Blastenphasen deutlich seltener bei MLN-TK mit *PDGFRA/PDGFRB* Fusionsgenen vorzufinden sind. Die Blastenphase kann myeloisch oder lymphatisch differenziert sein und sich gleichermaßen primär im Knochenmark manifestieren oder extramedullär (EMD). Am häufigsten manifestiert sich die EMD in Lymphknoten und Knochen, wobei prinzipiell jede Lokalisation möglich ist. Die EMD wird initial häufig als Myelosarkom oder T-Zell Lymphom diagnostiziert, während im Knochenmark die Differenzierung zwischen de novo myeloische/lymphatischer oder biphänotypischer akuter Leukämie und myeloischer oder lymphatischer Blastenphase schwierig sein kann. Bei einem Teil der Pat. wird erst bei fehlendem Ansprechen auf eine Primärtherapie (z.B. Lymphomtherapie) und persistierender Eosinophilie das zugrundeliegende Fusionsgen nach erneuter Aufarbeitung des Falls und genetischer Analyse identifiziert [9]. Komplizierend kommt hinzu, dass eine signifikante Eosinophilie bei ca. einem Viertel der Pat. mit MLN-TK fehlt [3].

Während *FIP1L1::PDGFRA* und *ETV6::ABL1* Fusionsgene nahezu immer eine Eosinophilie (>1500/μl) aufweisen, kann sie bei *PDGFRB* und anderen Tyrosinkinasefusionengen komplett fehlen oder nur diskret erhöht sein [3]. Bei ca. einem Drittel der Pat. mit MLN-TK findet sich eine signifikante Monozytose (>1000/μl), die in der Regel aber weniger als 10% der Leukozyten ausmacht und häufig mit einer Eosinophilie einhergeht.

5 Diagnostik, Klassifikation und Prognose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik bei Eosinophilie finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Diagnostik

Diagnostische und relevante differentialdiagnostische Befunde in Labor und Bildgebung finden sich in [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Pathologische Befunde in Labor und Bildgebung

<p>Blutbild</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie (Höhe der Eosinophilen und Morphologie sind nicht diagnoseweisend!), sie kann bei einigen Fusionsgenen auch komplett fehlen, v.a. bei <i>PDGFRB</i>-, <i>JAK2</i>-, <i>FGFR1</i> Fusionsgenen • Leukozytose (häufig) mit/ohne Linksverschiebung /Thrombozytose (selten), Erythrozytose (selten) • Zytopenien • Weiteres Differentialblutbild <ul style="list-style-type: none"> ◦ Monozytose (typischer Befund für MLN-TK, in der Regel aber <10% der Leukozyten, häufig in Assoziation mit Eosinophilen >1.5 x 10⁹/l). Wichtige DD: SM mit Eosinophilie und Monozytose (prognostisch schlecht) ◦ Basophilie (CML, SM) • Blasten <ul style="list-style-type: none"> ◦ Myeloisch/lymphatisch ◦ <i>De novo</i> AML (z.B. CBF-Fusionsgene) oder ALL vs. Blastenphase MLN-TK • Zytopenien <ul style="list-style-type: none"> ◦ Selten (in fortgeschrittenen Stadien, CEL, SM)
<p>Organbeteiligung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • (Hepato-)/Splenomegalie (häufig alleinige Organbeteiligung) • Lymphadenopathie: lymphatische Blastenphase, Myelosarkom, bei SM am häufigsten retroperitoneal/abdominell • EMD in jeder Lokalisation möglich (histologische Sicherung inkl. Genetik anstreben) • Herz: Endo-/Myo-/Perikarditis, Endo-/Myokardfibrose, restriktive Kardiomyopathie, Thrombembolie, "Löffler-Endokarditis" • Haut (selten) • Typisch für reaktive Eosinophilie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Singuläre Organbeteiligung (Dermatitis, Ösophagitis, Gastritis, Kolitis) ◦ Chronische Sinusitis (Nasenpolypen) ◦ Lunge (Asthma bronchiale, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, Pleuraerguss; BAL und Histologie) ◦ Darm ◦ Peripheres Nervensystem (selten, Abklärung selten wegweisend) ◦ Cave: Sinusitis/Nasenpolypen, Asthma bronchiale und Polyneuropathie sind wichtige differentialdiagnostische Kriterien für die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)
<p>Serummarker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Generell (klonal und reaktiv) <ul style="list-style-type: none"> ◦ LDH erhöht (Zellumsatz) ◦ TnI/ProBNP erhöht (kardiale Beteiligung) • Klonale Eosinophilie <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tryptase erhöht (typisch für MLN-TK, dann aber meist <100µg/l, >100µg/l ziemlich sicher SM). Cave: Korrektur der basalen Tryptasewerte bei hereditärer Alpha-Tryptasämie (HαT) (10) ◦ Vitamin B12 erhöht (unspezifisch bei allen MPN, erhöhte Bildung von Haptocorrin, welches Vitamin B12 im Serum und Gewebe bindet) ◦ AP erhöht (typisch für SM) • Reaktive Eosinophilie/HES/Autoimmunerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ◦ IgE erhöht (spricht stark gegen myeloische Neoplasie) ◦ CRP erhöht ◦ Autoantikörper
<p>KM-Histologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperzellularität (klonal > reaktiv, kein sicheres Unterscheidungskriterium) • Beurteilung der Nicht-Eosinophilen Zellreihen von entscheidender Bedeutung: Dysplasie, Megakaryozyten, Monozyten, Mastzellen, Blasten • Fibrose (häufig bei MLN-TK, SM und CEL) • Immunhistochemie für Mastzellen (Tryptase, CD117, CD25, CD30), Monozyten und Blasten
<p>Genetik¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis/Ausschluss <i>BCR::ABL1</i> • <i>FIP1L1::PDGFRA</i> (RT-PCR- oder FISH-Analyse) und <i>ETV6::ABL1</i> (RT-PCR) • Konventionelle Zytogenetik aus Knochenmarkspirat (4q12, 5q31-33, 8p11, 13q12) • FISH zum Nachweis der Rearrangierung einer TK oder von <i>ETV6</i> als häufigem Partnergen • RT-PCR (seltener FISH-Analyse) zur Bestätigung eines Fusionsgens • Phänotyp-Mutationen (Allel-spezifische PCR oder NGS): <i>KIT</i> D816V, <i>JAK2</i> V617F, <i>STAT5B</i> N642H, <i>JAK2</i> ex13InDel • Prognose-Mutationen (NGS): <i>ASXL1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>EZH2</i>, <i>SETBP1</i> etc. • FACS-Analyse zum Nachweis abnormaler T-Zellen im: CD3-/CD4+, CD4+/CD7-, CD3+/CD4-/CD8- bei HES-L, • PCR zum Nachweis einer T-Zell-Rezeptor Rearrangierung²
<p>Technische Untersuchungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sonographie • Echokardiographie (geringere Sensitivität als Kardio-MRT) • CT, MRT (Organbeteiligung, EMD, Kardio-MRT)

- Endoskopie (BAL/Histologie Lunge, Gastro-/Koloskopie mit Stufenbiopsien, auch aus makroskopisch unauffälliger Schleimhaut)
- Neurologie (PNP, MRT)

Legende:

¹ Die genetischen Untersuchungen werden in der Regel sequentiell durchgeführt.

² Die PCR-Analyse auf ein T-Zell Rezeptorrearrangement ist sehr sensitiv und liefert häufig falsch-positive Ergebnisse, z.B. bei Infektionen oder auch klonaler Eosinophilie.

5.2 Klassifikation

Generell erlauben die klinischen, hämatologischen, laborchemischen und morphologischen Parameter in der Regel keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende molekulare Aberration.

Aus morphologischer und genetischer Sicht unterscheidet die aktuelle WHO und die ICC zwei Entitäten von primären Neoplasien mit Eosinophilie (Tabelle 2) [1, 2].

- **Die „Myeloischen/lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie und Tyrosinkinase-Fusionsgenen (MLN-TK)“:**

Im Gegensatz zur vorherigen Klassifikation werden neben Rearrangierungen von *PDGFRA* (z.B. *FIP1L1::PDGFRA*), *PDGFRB* (z.B. *ETV6::PDGFRB*), *FGFR1* (z.B. *ZMYM2::FGFR1*) und dem *PCM1::JAK2* Fusionsgen auch *ETV6::ABL1* und weitere seltene Tyrosinkinase-Fusionsgene unter Beteiligung von *JAK2* (z.B. *ETV6::JAK2* und *BCR::JAK2*) oder *FLT3* berücksichtigt. Wie aus dem Namen hervorgeht, können sich die Pat. in chronischer Phase (dann in der Regel MPN oder MDS/MPN), seltener aber auch in einer myeloischen oder lymphatischen Blastenphase präsentieren. Diese kann sich im Knochenmark manifestieren (akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie) oder als EMD (Myelsarkom, T- oder B-Zell Lymphom). Das Risiko der primären oder sekundären Blastenphase ist von der genetischen Aberration abhängig.

Bemerkung: Mehr als 70 verschiedene TK-Fusionsgene mit rekurrenter Beteiligung von mindestens sechs Tyrosinkinasen (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *ABL1*, *FLT3*) sind bisher identifiziert worden. Das klinische und morphologische Erscheinungsbild ist heterogen und sowohl durch die konstitutiv aktivierte TK als auch durch das an der Rearrangierung beteiligte Partnergen mit beeinflusst. Bei einigen dieser Fusionsgene kann eine Eosinophilie fehlen. In der diagnostischen Abklärung einer Eosinophilie kann ein Fusionsgen aus dieser Gruppe bei weniger als 10% der Patienten detektiert werden.

- **Die chronische Eosinophilenleukämie, (WHO: CEL; ICC: 'not otherwise specified', CEL NOS):**

Die Diagnose basiert auf einer Hypereosinophilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 10\%$ der Leukozyten), einer pathologischen Knochenmarkmorphologie (dysplastische Megakaryopoese mit oder ohne Dysplasien in den anderen Zellreihen, Nachweis einer Fibrose oder eine Vermehrung von Blasten $\geq 5\%$ und/oder $\geq 2\%$ Blasten im peripheren Blut) und dem Nachweis einer klonalen zytogenetischen Aberration und/oder somatischen Mutation.

Bemerkung: Bei Pat. mit dem morphologischen Bild einer CEL finden sich durch NGS-Analysen identifizierte somatische Mutationen, die mit bestimmten Phänotypen assoziiert sind (*JAK2* V617F - MPN, *KIT* D816V - SM, *STAT5B* N642H - MDS/MPN) oder Prognose-relevant sind (*ASXL1*, *SRSF2*, *SF3B1*, *RUNX1*, *TET2*, *EZH2* oder *CBL* u.a.m.). [11, 12]. Zudem finden sich zytogenetische Aberrationen. Die „echte“ CEL/CEL-NOS (kein Fusionsgen, keine Phänotyp-Mutation) ist sehr selten.

Tabelle 2: Klassifikation primärer eosinophiler Neoplasien und Definition des idiopathischen hypereosinophilen Syndroms

Subtyp	Bemerkung
Myeloische / lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Tyrosinkinase-Fusionsgenen (MLN-TK)	<ul style="list-style-type: none"> • Myeloische oder lymphatische Neoplasie • Blutbild: Eosinophilie, evtl. Monozytose • Organ: Splenomegalie • Serum: Erhöhung von Tryptase und Vitamin B12, KM-Morphologie: Hyperzellularität, Vermehrung von Mastzellen, Fibrose
• <i>FIP1L1::PDGFRA</i> oder variantes Fusionsgen	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie >95% der Fälle • Monozytose bei Eosinophilie >1,5 Mio/μl
• <i>ETV6::PDGFRB</i> oder anderes <i>PDGFRB</i> Fusionsgen	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie mitunter fehlend • Monozytose • Am häufigsten t(5;12)(q32;p13) mit <i>ETV6::PDGFRB</i> • Cave: <i>ETV6::PDGFRB</i> nicht bei jeder t(5;12)(q32;p13) • Mehrere <i>PDGFRB</i>-Fusionsgene: a) zytogenetisch kryptisch, b) nur in Einzelfällen beschrieben
• <i>FGFR1</i> Fusionsgene	<ul style="list-style-type: none"> • Rekurrent sind t(8;13)(p11;q12) mit <i>ZMYM2::FGFR1</i> (häufig lymphatische BP/ALL und EMD, v.a. lymphatisch) und t(8;22)(p12;q34) mit <i>BCR::FGFR1</i> Fusionsgen (CML-like, meist ohne Eosinophilie)
• <i>JAK2</i> Fusionsgene	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;9)(p22;p24) mit <i>PCM1::JAK2</i> rekurrent • Pathognomonisch sind riesige Erythrozytencluster in der KM-Morphologie • <i>ETV6::JAK2</i> sehr selten
• <i>ETV6::ABL1</i> Fusionsgen	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie >90-95% der Fälle • Häufig zytogenetisch kryptisch (komplexe Rearrangierung mit Translokation und Inversion oder Insertion von <i>ETV6</i> in 9q34 oder <i>ABL1</i> in 12p13).
• <i>FLT3</i> -Fusionsgen	<ul style="list-style-type: none"> • sehr selten • t(12;13)(p13;q12) mit <i>ETV6::FLT3</i> Fusionsgen rekurrent
Chronische Eosinophilenleukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS)	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$ und $\geq 10\%$ der Leukozyten) • Ausschluss definierter MPN (u.a. PV, ET, PMF), CMML oder SM • Kein Tyrosinkinase-Fusionsgen: u.a. <i>BCR::ABL1</i>, <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i>, <i>JAK2</i>, <i>FLT3</i> Fusionsgen • Blasten <20% im peripheren Blut und Knochenmark, und andere diagnostische Kriterien für eine AML fehlen • Knochenmarkmorphologie: Hyperzellulär, dysplastische Megakaryopoese mit oder ohne dysplastische Veränderungen in anderen Zelllinien, häufig Fibrose, eosinophile Infiltration oder • Blasten $\geq 5\%$ im Knochenmark und/oder $\geq 2\%$ im peripheren Blut • Klonale zytogenetische oder molekulare Veränderung* <p><i>*klonale Veränderungen wie z.B. TET2, ASXL1, DNMT3A Mutationen treten auch bei einer Minderheit von älteren Patienten ohne manifeste hämatologische Erkrankung auf (z.B. CHIP, CCUS). Bei Fehlen von zytogenetischen/molekulargenetischen Veränderungen oder Blasten, reichen die typischen Veränderungen im Knochenmark bei persistierender Eosinophilie nach Ausschluss anderer Ursachen für die Diagnose einer CEL aus.</i></p>
Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom (HES-I)	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$ und $\geq 10\%$ der Leukozyten) • Eosinophilie-bedingter Organschaden* • Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie, Autoimmunerkrankung oder neoplastische/primäre Eosinophilie • Kein Anhalt für lymphozytisches HES (HES-L) (immunphänotypisch keine abnormale T-Zell Population) • Knochenmarkmorphologie mit Eosinophilie ohne weitere Veränderungen • Kein Anhalt für Klonalität (im Falle von Klonalität ggf. als CHIP/CCUS einzustufen)

Subtyp	Bemerkung
	* ohne Organbeteiligung: idiopathische Hypereosinophilie bzw. Hypereosinophilie unklarer Signifikanz (HEUS)

5.2.1 MLN-TK und verwandte Entitäten - Klassifikation

Aus der Gruppe der MLN-TK mit Rearrangierung von *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2* und *FLT3* oder einem *ETV6::ABL1* Fusionsgen ist das *FIP1L1::PDGFRA* Fusionsgen am weitaus häufigsten. Es ist etwa so häufig wie alle anderen Fusionsgene zusammen und lässt sich bei etwa 3-5% der Patienten mit unklarer Eosinophilie nachweisen [6, 7, 13].

Da MLN-TK in der Regel über eine Eosinophilie diagnostiziert werden, können sie bei fehlender Eosinophilie übersehen werden. Daten aus dem deutschen Register für seltene myeloische Neoplasien zeigen aber, dass eine Eosinophilie nur bei *FIP1L1::PDGFRA* und *ETV6::ABL1* Fusionsgenen in >95% der Patienten vorliegt, während sie bei ca. einem Drittel der Fälle mit *PDGFRB*, *FGFR1* und *JAK2* Fusionsgenen häufiger fehlt. Letztlich sind bei diesen Patienten nur die Konstellation MPN mit EMD oder eine typische reziproke Translokation, z.B. t(8;13)(p11;q13), diagnoseweisend.

Einige Fusionsgene, z.B. *FIP1L1::PDGFRA*, *ETV6::ABL1* oder v.a. verschiedene *PDGFRB*-Fusionsgene entstehen durch zytogenetisch kryptische Deletionen, Insertionen oder Inversionen und benötigen für ihre Detektierung spezifische FISH-Sonden oder spezifische PCR-Primer. Die Erstidentifizierung gelang meist nur durch RNA-Sequenzierung, WTS oder WGS. Mehrere dieser Fusionsgene, v.a. bei Rearrangierung mit *PDGFRB*, konnten bislang nur in Einzelfällen identifiziert werden.

5.2.1.1 FIP1L1::PDGFRA

Das nach *BCR::ABL1* häufigste TK-Fusionsgen ist *FIP1L1::PDGFRA*, welches durch eine zytogenetisch kryptische, interstitielle Deletion von etwa 800 kb auf Chromosomenbande 4q12 entsteht [6, 13]. Für den Nachweis des *FIP1L1::PDGFRA* Fusionsgens ist peripheres Blut ausreichend. Die PCR detektiert direkt das Fusionsgen, die FISH-Analyse weist die Deletion des *CHIC2*-Gens nach, das zwischen *FIP1L1* und *PDGFRA* liegt. Neben *FIP1L1* existieren weitere Fusionspartner von *PDGFRA*, z.B. *BCR*, *ETV6*, *CDK5RAP* [14]. Eine MLN mit *FIP1L1::PDGFRA* kann in allen Altersgruppen auftreten, das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Aus noch unbekanntem Grund sind >95% der Pat. männlich. *FIP1L1::PDGFRA* ist bei >95% der Patienten mit einer Eosinophilie assoziiert, die überwiegende Mehrheit der Pat. wird in chronischer Phase diagnostiziert. Eine primäre Blastenphase ist selten (ca. 10-15%), eine sekundäre Blastenphase noch seltener (ca. 5%) [3]. Das Knochenmark ist hyperzellulär und wird neben der Eosinophilie in der Regel von einer Fibrose und einer Vermehrung von Mastzellen begleitet. Neben der häufig anzutreffenden Splenomegalie, können durch die Eosinophilie bedingte, potentiell lebensbedrohliche, Organmanifestationen vorliegen, in erster Linie kardial, z.B. endomyokardiale Fibrose, Thrombose, Kardiomyopathie.

5.2.1.2 PDGFRB-Fusionsgene

Eine in der konventionellen Zytogenetik, z.B. t(5;12)(q31-33;p13), aus dem Knochenmarkaspirat nachweisbare Rearrangierung der Chromosomenbande 5q31-33 führt zur Fusion von *PDGFRB* mit mehr als 30 verschiedenen Fusionspartnern. Die häufigsten rekurrenten Fusionsgene sind *ETV6::PDGFRB* und *CDCC88C::PDGFRB* [14]. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis der Rearrangierung von *PDGFRB* durch eine FISH-Analyse und (nachfolgendem) Nachweis des Fusionsgens durch RT-PCR. Bei der t(5;12)(q31-33;p13) ist Voricht geboten, da sie auch mit anderen Fusionsgenen ohne Beteiligung einer TK assoziiert sein kann, z.B. *ETV6::ACSL6*. Bei t(5;12)

(q31-33;p13) sollten FISH-Analyse und/oder RT-PCR immer durchgeführt werden. Zwischenzeitlich sind mehrere zytogenetisch kryptische *PDGFRB*-Fusionsgene und ihre Partnergene durch zielgerichtete RNA-Sequenzierung identifiziert worden [15]. Auch bei den *PDGFRB*-Fusionsgenen sind Männer weitaus häufiger betroffen. Eine periphere Eosinophilie kann bei der Hälfte der Pat. fehlen, bei etwa einem Drittel der Patienten besteht eine Monozytose. Eine Splenomegalie ist häufig, wohingegen andere Organe seltener als bei *FIP1L1::PDGFRA* betroffen sind [16]. Eine primäre oder sekundäre Blastenphase tritt bei ca. 20% der Pat. auf [3]. Die Knochenmarkbefunde sind mit denen beim *FIP1L1::PDGFRA* Fusionsgen vergleichbar. Generell erlauben die klinischen, hämatologischen und laborchemischen Parameter keine Rückschlüsse auf das zugrundeliegende Fusionsgen. Ein komplexer Karyotyp ist mit einem mehr aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert und verschlechtert die Prognose.

5.2.1.3 FGFR1-Fusionsgene

Die potentielle Involvierung von *FGFR1* wird in der Zytogenetik durch eine reziproke Translokation der Chromosomenbande 8p11-12 (*FGFR1*) angezeigt (frühere Bezeichnung: „8p11 myeloproliferatives Syndrom“). MLN mit *FGFR1* Fusionsgen sind selten, bisher sind etwas mehr als 100 Fälle publiziert worden [17]. *FGFR1*-Fusionsgene treten bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf, zumeist im 30. bis 40. Lebensjahr. Klinisch präsentieren sich die Pat. häufig mit primärer (häufig EMD) oder raschem Übergang in sekundäre Blastenphase, sowohl lymphatischen als auch myeloischen Ursprungs. Über 15 verschiedene *FGFR1*-Fusionsgene sind inzwischen identifiziert worden [17, 18]. Der Krankheitsverlauf ist aggressiv mit primärer Manifestation in einer Blastenphase oder rascher Transformation in eine myeloische oder lymphatische differenzierte Blastenphase mit sehr ungünstiger Prognose.

Das *ZMYM2::FGFR1* Fusionsgen bei t(8;13)(p11;q11-12) ist das häufigste *FGFR1*-Fusionsgen. Der heterogene klinische Phänotyp erschwert die Diagnostik. Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie sind häufig die ersten Manifestationen. Die meisten Patienten werden primär mit einem T-lymphoblastischen oder T-Zell Lymphom diagnostiziert. Bei einer an sich für eine MPN untypischen Lymphadenopathie sollte daher immer eine Lymphknotenbiopsie mit Histologie und Zytogenetik durchgeführt werden. *FGFR1* ist nach *ABL1* der zweithäufigste Fusionspartner von *BCR*. *BCR::FGFR1* positive Pat. mit t(8;22)(p12;q34) präsentieren sich ähnlich einer *BCR::ABL1* positiven CML mit Leukozytose, Linksverschiebung und Basophilie aber meist ohne Eosinophilie.

5.2.1.4 ETV6::ABL1-Fusionsgen

Dem *ETV6::ABL1* Fusionsgen liegt aufgrund der Orientierung der Gene immer ein komplexeres Geschehen mit mindestens drei (sicht- oder unsichtbaren) chromosomalen Brüchen im Bereich der Chromosomenbanden 9q34 und 12p13 zugrunde. Die Zytogenetik kann daher normal sein. Bei *FIP1L1::PDGFRA*-negativen myeloischen Neoplasien mit Eosinophilie und normaler Zytogenetik sollte immer eine RT-PCR auf ein *ETV6::ABL1* Fusionsgen durchgeführt werden. Das *ETV6::ABL1* Fusionsgen ist mit einem breiten Spektrum von myeloischen und lymphatischen Neoplasien assoziiert. Die *ETV6::ABL1* positive *de novo* ALL findet sich vor allem bei Kindern [19]. Bei Erwachsenen ist das klinische Erscheinungsbild von positiven MLN mit *PDGFRA/B*-Fusionsgen nicht zu unterscheiden mit männlicher Prädominanz, Eosinophilie (>90% der Fälle), häufiger Monozytose, Splenomegalie, Knochenmarkfibrose und Manifestation in chronischer Phase oder prognostisch schlechter Blastenphase.

5.2.1.5 ETV6::FLT3 und andere FLT3 Fusionsgene

FLT3-Fusionsgene (v.a. *ETV6::FLT3*, *TRIP11::FLT3*) sind extrem selten. Das klinische Krankheitsbild ähnelt dem der MLN-TK. In den wenigen publizierten Fällen präsentierten sich die Pat. mit einer MPN- oder CML-ähnlichen Erkrankung oder einem T-Zell Lymphom [14, 20].

5.2.2 Chronische Eosinophilenleukämie, not-otherwise specified (CEL, NOS)

Die chronische Eosinophilenleukämie (CEL, NOS) ist eine seltene Erkrankung mit einem medianen Manifestationsalter von 63 Jahren [21]. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch Leukozytose mit oder ohne Linksverschiebung, Splenomegalie und ein hyperzelluläres Knochenmark. Ein Teil der Pat. weist eine Organmanifestation (v.a. Herz) auf [21]. Die eine CEL definierenden Kriterien sind neben der Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/l$ und $\geq 10\%$ der Leukozyten) und dem Ausschluss definierter MPN und MLN-TK, eine Vermehrung von Blasten ($\geq 5\%$ im Knochenmark und/oder $\geq 2\%$ im peripheren Blut, beides $< 20\%$), Knochenmarkveränderungen (Hyperzellulärität, Dysplasien der Megakaryopoese mit oder ohne dysplastische Veränderungen der anderen Zelllinien, häufig Fibrose, eosinophile Infiltration oder Blasten) und der Nachweis von klonalen zytogenetischen (Deletion, Trisomie, Monosomie oder komplexer Karyotyp) oder molekularen Veränderungen. Zytogenetische Veränderungen werden bei der Mehrzahl der Pat. nachgewiesen ($> 80\%$), die meisten haben auch ein oder mehrere somatische Mutationen wie z.B. *ASXL1*, *IDH1* [21].

5.2.3 KIT D816V positive SM mit assoziierter Eosinophilie/CEL

In wahrscheinlich mindestens 10-20% der Fälle mit v.a. klonale Eosinophilie und normaler Zytogenetik wird die für eine SM spezifische *KIT* D816V Mutation nachgewiesen [22]. Damit ist die SM mit Eosinophilie eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der Hypereosinophilie, die aus therapeutischer und prognostischer Sicht nicht übersehen werden sollte. Im Zusammenhang mit einer SM kann die Eosinophilie aber auch reaktiv sein, z.B. im Rahmen von Allergien und Unverträglichkeiten. Ein typisches Zeichen der fortgeschrittenen SM ist neben der Eosinophilie auch die Monozytose. Häufig lassen sich in diesen Fällen prognoserelevante somatische Mutationen, wie z.B. *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* nachweisen [23]. (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Systemische Mastozytose](#)).

5.2.4 JAK2 V617F positive myeloproliferative Neoplasien mit Eosinophilie

Bei $< 5\%$ der Pat. mit einer myeloischen Neoplasie mit Eosinophilie und normaler Zytogenetik findet sich eine *JAK2* V617F Mutation [22]. Diese Pat. präsentieren sich mit den klassischen Phänotypen PV, ET und MF oder als MDS/MPN. Die Eosinophilie *per se* als auch deren Höhe sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [6].

5.2.5 STAT5B N642H

Die rekurrente *STAT5B* N642H Mutation lässt sich bei maximal 1-2% der Pat. mit einer myeloischen Neoplasie mit Eosinophilie, seltener einem HES nachweisen [24]. Diese Mutation ist häufig mit zwei oder mehr somatischen Mutationen assoziiert. Pat. mit einer zusätzlichen *SF3B1* Mutation (33%) oder Pat. mit einer alleinigen *STAT5B* N642H Mutation haben eine bessere Prognose. Das Gesamtüberleben von HES mit *STAT5B* Mutation ist mit einem Median von 30 Monaten mit dem der CEL, NOS vergleichbar, so dass diese Fälle als CEL, NOS oder MDS/MPN-eo reklassifiziert werden könnten.

5.2.6 JAK2 ex13InDel

Die *JAK2*ex13InDel ist extrem selten [25]. Die Hälfte der Pat. erfüllt gleichzeitig die diagnostischen Kriterien für eine PV als auch für eine CEL. Dieses PV/CEL-Überlappungssyndrom ähnelt klinisch einer PV mit thromboembolischen Komplikationen.

5.3 Prognostische Faktoren

Die Prognose der klonalen Eosinophilien ist primär vom Erkrankungsstadium und der genetischen Aberration unter Beteiligung von Tyrosinkinase und/oder somatischen Mutationen abhängig. Die Verfügbarkeit von potentiell wirksamen TKI, die für die verschiedenen Aberrationen unterschiedlichen Latenzzeiten bis zur Progression in eine sekundäre Blastenphase und das Vorliegen einer Eosinophilie-bedingten Organinfiltration/-dysfunktion sind entscheidend.

Patienten mit *PDGFRA/B* Fusionsgenen zeigen ein exzellentes Ansprechen auf Imatinib, primäre/sekundäre Resistenzen oder eine Progression in eine sekundäre Blastenphase sind selten, inzwischen sind sogar Therapie-freie Remissionen berichtet worden. Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 92% und 78%, etwa 50% der Patienten versterben an Komorbiditäten.

Bei *ETV6::ABL1*, ausgeprägter bei *JAK2*- und am ausgeprägtesten bei *FGFR1*-Fusionsgenen sind die Inzidenzen primärer und sekundärer Blastenphasen signifikant höher, die Ansprechraten auf TKI schlechter. Ein Langzeitüberleben ist bei häufig nur durch eine allogene Stammzelltransplantation möglich, unter deren Einschluss liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei etwa 50% [3].

Das Langzeitüberleben von Pat. mit CEL, NOS ist aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten und der zumeist raschen Progression in eine sekundäre Blastenphase mit 1-2 Jahren schlecht. Im Zusammenhang mit einer Eosinophilie sind rekurrente Mutationen in *KIT*, *JAK2* und *STAT5B* trotz der Verfügbarkeit spezifischer TKI (*KIT*, *JAK2*) ebenfalls prognostisch ungünstig. In entsprechenden Fällen sollte die Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation geprüft werden.

5.4 Differentialdiagnosen

Die initial wichtigste differentialdiagnostische Herausforderung ist die Trennung zwischen klonaler und reaktiver Eosinophilie. Innerhalb der **klonalen Eosinophilie** gibt es wichtige und bereits ausführlich beschriebene klinisch/morphologische (z.B. chronische Phase, Blastenphase, EMD) und genetische (Fusionsgene, Mutationen, zytogenetische Aberrationen) Unterscheidungen (Tabelle 3).

Innerhalb der **reaktiven Eosinophilie** gibt es schwierige, mitunter nicht unmittelbar lösbare differentialdiagnostische Abgrenzungen. Allen voran geht die durch eine singuläre Organdysfunktion verursachte Eosinophilie, z.B. Dermatitis, Asthma, Ösophagitis oder Kolitis, gegenüber der im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems verursachten Eosinophilie mit Beteiligung von einem, regelhaft aber mehreren Organen, z.B. EGPA, HES-I oder HES-L.

Idiopathisches (HES-I) und lymphozytisches HES (HES-L) sind nicht-klonale, häufige Multiorganerkrankungen. Sie sind definiert durch eine persistierende Eosinophilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oder histologisch nachgewiesene Gewebeeinfiltration durch Eosinophile ohne erkennbare Grunderkrankung und durch das Vorliegen einer Eosinophilie-assoziierten Organdysfunktion, insbesondere von Lunge, Gastrointestinaltrakt, Herz, Haut und/oder Nervensystem. Klinisch zeigen sich mitunter schwer zu differenzierende Überlappungen zu Autoimmunerkrankungen, v.a. zur EGPA. Klinische Symptome und Befunde werden im Wesentlichen durch das Muster der Organinfiltration/-dysfunktion geprägt. Ein distinkter Subtyp ist das seltene HES-L [8, 26, 27], das durch den Nachweis von aberranten T-Lymphozyten in der FACS-Analyse (z.B. CD3+/CD4-/CD8-;

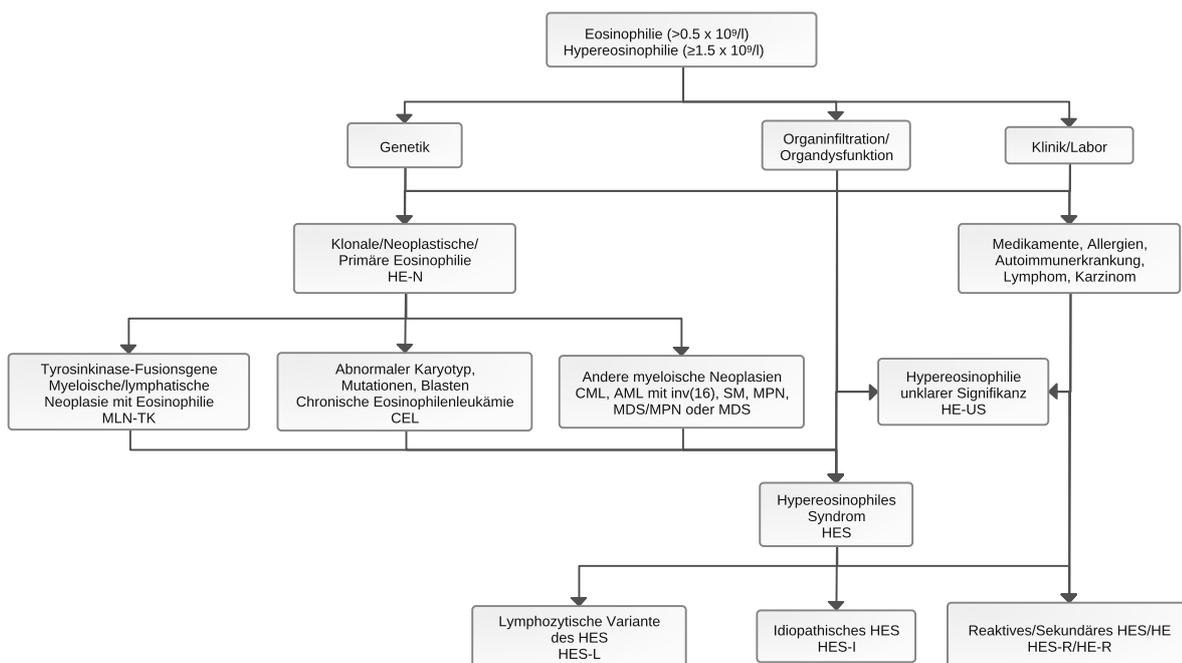
CD3-/CD4+, CD3-/CD8+) diagnostiziert wird. Beim HES-L haben über 80% der Patienten eine kutane Beteiligung. Problematisch ist die mögliche Progression in ein T-Zell Lymphom bei 10-15% der Patienten [28].

Bei der Eosinophilie unklarer Signifikanz (HE-US) fehlt definitionsgemäß eine Organbeteiligung. Eine abwartende Haltung mit engmaschigen Kontrollen ist vertretbar.

Tabelle 3: Praktische Hinweise für Diagnostik und Differentialdiagnose der klonalen Eosinophilie

<p>MPN mit Eosinophilie (MLN-TK, MLN-eo, CEL, usw.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>FIP1L1::PDGFRA</i> und <i>ETV6::ABL1</i> nahezu immer mit Eosinophilie assoziiert, sie kann bei anderen MLN-TK fehlen z.B. <i>PDGFRB</i>-Fusionsgene, <i>BCR::FGFR1</i> • Monozytose bei etwa 30% der Pat. mit MLN-TK • Vermehrung von Blasten eher selten • Routinezytogenetik • Nachweis zytogenetisch kryptischer Fusionsgene durch RNA-Sequenzierung/WES/WGS • Nachweis/Ausschluss von <i>KIT</i> D816V, <i>JAK2</i> V617F, <i>STAT5B</i> N642H und <i>JAK</i> ex13InsDel) • Prognostische Mutationen
<p>Akute Leukämie mit assoziierter Eosinophilie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Akute myelo-monozytäre Leukämie (FAB M4Eo), inv(16) (p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> • DD. Blastenphase einer MLN-TK (Zytogenetik, NGS, Serum-Tryptase) • DD. SM-AML (Histologie, Genetik, Serum-Tryptase) • Sehr selten: <i>ETV6::IL3</i> Fusionsgen (klinisch wie ALL) [29], (kein Ansprechen auf TKI da die Eosinophilen durch die IL3-Überproduktion entstehen).
<p>EMD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Extramedulläre myeloische (Myelosarkom)/lymphatische (meist T-Zell-Lymphom) Blastenphase einer MLN-TK (KM-Histologie, Genetik, Serum-Tryptase)

Abbildung 1: Differentialdiagnostik und Subklassifikation der reaktiven und klonalen Eosinophilie (adaptiert nach Valent, [8])



Legende:

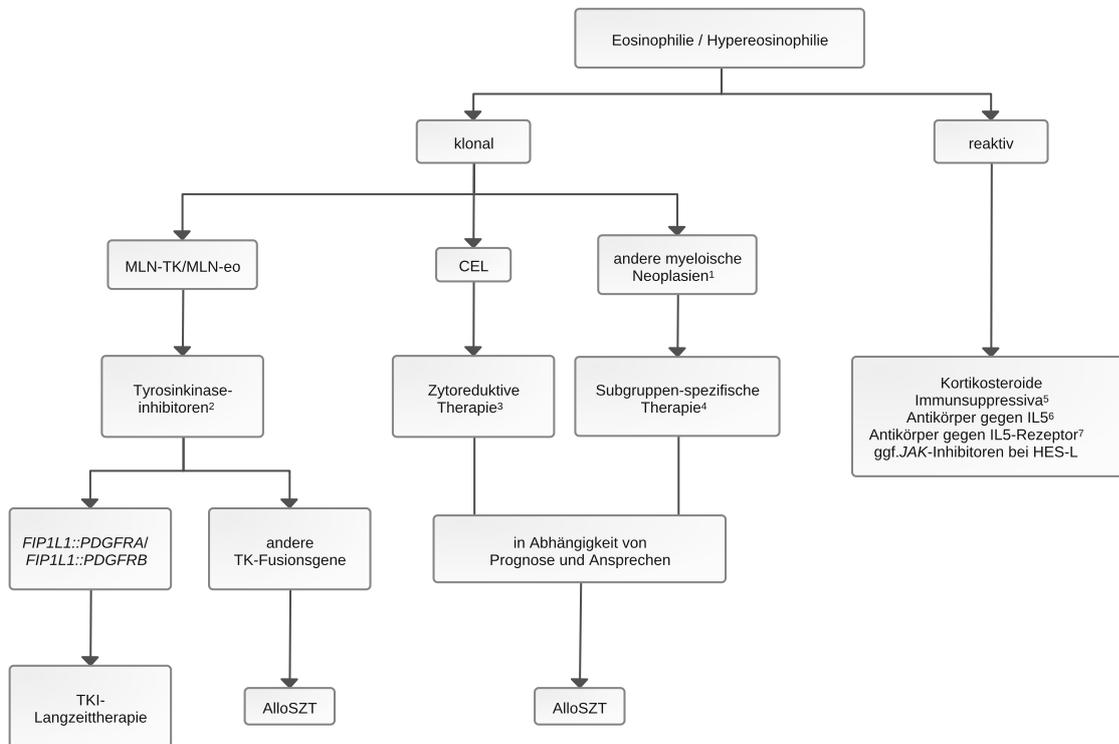
CEL, chronische Eosinophilenleukämie; HES, Hypereosinophiles Syndrom idiopathisch, HES-I, lymphozytisches HES-L; HE-R, Hypereosinophilie reaktiv; HE-N, Hypereosinophilie neoplastisch; HE-US, Hypereosinophilie unklarer Signifikanz; MLN-TK, myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie und Tyrosinkinase-Fusionsgen

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Abbildung 2 gibt einen Überblick zu den bei klonaler und reaktiver Eosinophilie zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Abbildung 2: Therapiestrategien bei klonaler und reaktiver Eosinophilie



Legende:

MLN-TK, myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie; CEL, chronische Eosinophilenleukämie, AlloSZT, allogene Stammzelltransplantation; MLN-eo, myeloische/lymphatischen Neoplasie mit Eosinophilie.

¹ Details siehe [Abbildung 1](#)

² Die jeweilige zielgerichtete Therapie ist in [Tabelle 5](#) dargestellt.

³ Zytoreduktive Therapie bei chronischer Eosinophilenleukämie z.B. Hydroxyurea oder mit Interferon-alpha.

⁴ Die Therapie richtet sich nach der jeweiligen myeloischen Neoplasie.

⁵ Immunsuppressiva: Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid u.a.

⁶ Mepolizumab.

⁷ z.B. Benralizumab (derzeit in Studien untersucht).

Tabelle 4: Therapieoptionen bei klonaler und reaktiver Eosinophilie

Genetische Aberration der klonalen Erkrankung	TKI	Alternative, z.B. bei schlechter Verfügbarkeit/Unverträglichkeit/Resistenz	Allogene SZT	
			CP	Resistenz/ BP
Fusionsgen				
<i>PDGFRA</i>	Imatinib	Ponatinib, Avapritinib	-	+
<i>PDGFRB</i>	Imatinib	Ponatinib, Avapritinib	-	+
<i>FGFR1</i>	Pemigatinib	Ponatinib	+	+
<i>JAK2</i>	Ruxolitinib	Fedratinib	+	+
<i>ETV6::ABL1</i>	Nilotinib, Dasatinib	Imatinib	+	+
<i>FLT3</i>	Gilteritinib	Sunitinib, Sorafenib, Midostaurin	+	+
Mutationen				
<i>KIT D816V</i>	Midostaurin	Avapritinib	+	
<i>JAK2 V617F</i>	Ruxolitinib	Fedratinib	+	
<i>JAK2 ex13insdel</i>	Ruxolitinib?	Fedratinib?	?	
Weitere klonale Erkrankungen				
Weitere klonale Erkrankungen	Therapieform	Kommentar	Allogene SZT	
CEL	zytoreduktive Therapie (Hydroxyurea, pegyliertes Interferon alpha oder andere Chemotherapie unterschiedlicher Intensität)	kein standardisiertes Vorgehen, (ggf. ‚Bridging‘-Therapie vor allogener SZT erforderlich)	+	
Andere myeloische Neoplasien mit ggf. assoziierter Eosinophilie (z.B. AML, ALL, MDS u.a.)	Entitätsbezogene Therapie	Therapie möglichkeiten siehe entsprechende Onkopedi Leitlinie	+/-	
Nicht-klonale Erkrankungen				
Nicht-klonale Erkrankungen	Therapieform	Kommentar	Allogene SZT	
Reaktive Eosinophilie	Therapie analog Autoimmunerkrankungen	Details der Therapiemöglichkeiten unter Kapitel 6.4 (HES)	-	

6.2 MLN-TK und verwandte Entitäten

Für alle der bisher bekannten TK-Fusionsgene gibt es zugelassene und im „off-label use“ einsetzbare TKI für die Erst- und Zweitlinientherapie. In Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Fusionsgen ist der klinische Verlauf unter Umständen von primärer Blastenphase, rascher Progression in sekundäre Blastenphase sowie primärer und sekundärer Resistenz gekennzeichnet. [Tabelle 4](#) gibt einen Überblick über die effektiven TKI bei den entsprechenden Fusionsgenen. Eine frühzeitige allogene SZT sollte bei allen Non-PDGFR A/B MLN in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden.

Tabelle 5: Zielgerichtete Therapie mit TKI bei MLN-TK und verwandten Entitäten

Fusionsgen	TKI	Bemerkung
PDGFRA	<p><i>Erstlinie</i> Imatinib Chronische Phase 100 mg/Tag, Blastenphase 400 mg/Tag, Erhaltungstherapie: 3 x 100 mg /Woche [30]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nahezu ausschließlich <i>FIP1L1::PDGFRA</i> • >90-95% komplette und dauerhafte komplette hämatologische (CHR) und molekulare (CMR) Remission, auch bei Blastenphase [31] • Monitoring durch RT-PCR initial alle 4 Wochen, dann 3-6 monatlich • 5-Jahres-Überleben in chronischer Phase liegt bei über 80-90% [32] • Absetzen von Imatinib möglich (therapiefreie Remission drei Jahre nach Absetzen von Imatinib bei ca. 30-40%) [33], bei Rezidiv rasche erneute Remission nach Wiederaufnahme von Imatinib • Blastenphase: Monotherapie möglich, Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapie abwägen
	<p><i>Resistenz (off label)</i> Nilotinib (2x 300-400mg/Tag) Dasatinib (1x 100mg/Tag) Ponatinib (1x 30-60mg/Tag) Midostaurin (2x 100mg/Tag) Avapritinib (1x 50-200mg/Tag)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schlechte Prognose, daher allogene Stammzelltransplantation (SZT) anstreben. • Alle genannten TKI verfügbar, aber off-label. • Sehr selten bei Mutationen von <i>PDGFRA</i> (T674I und D842V, bei beiden Mutationen sind diese TKI nur bedingt wirksam)
PDGFRB	<p><i>Erstlinie</i> Wie <i>PDGFRA</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • >90% komplette und dauerhafte CHR, wenn durchgeführt, meist auch komplette zytogenetische Remission (CCR) und CMR, auch nach Blastenphase [34] • Monitoring durch RT-PCR initial alle 4 Wochen, dann 3-6 monatlich • 5-Jahres-Überleben in chronischer Phase bei >80-90% [32] • Keine Daten zum Absetzen
	<p><i>Resistenz</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Resistenz sehr selten, häufiger bei Pat. mit Blastenphase • Möglicherweise Zusammenhang mit komplex aberranten Karyotyp • Allogene SZT erwägen
FGFR1	<p>Pemigatinib (4,5-13,5 mg/Tag) Ponatinib (15-45mg/Tag)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Resistenz auf Imatinib, Nilotinib und Dasatinib • Limitierte Aktivität von Ponatinib • Pemigatinib mit sehr guter Aktivität [18], bei ca. 80% der Patienten zytogenetische Remissionen (FDA Zulassung) • Blastenphase: Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapie abwägen • Langzeitremissionen bislang nur durch (frühzeitige) allogene SZT
JAK2	<p>Ruxolitinib (2 x 5-20mg/Tag)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CHR möglich, meist zeitlich limitiert [35] • Cave: primäre und rasche sekundäre Resistenz bzw. Progression • Allogene SZT
ABL1	<p>Imatinib (1 x 400mg/Tag) Nilotinib (2 x 300-400mg/Tag) Dasatinib (1 x 70-100mg/Tag)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dasatinib und Nilotinib erscheinen effektiver als Imatinib • Blastenphase: TKI wenig effektiv [19], vorzugsweise frühzeitige allogene SZT
FLT3	<p>Gilteritinib Sunitinib Sorafenib Midostaurin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CHR möglich, meist zeitlich limitiert [36] • Allogene SZT

6.3 CEL, NOS

Für die Behandlung der CEL, NOS ohne molekulare Zielstruktur existiert kein standardisiertes Vorgehen. Zum Einsatz kommen Hydroxyurea zur Kontrolle von Leukozytose, Eosinophilie und Splenomegalie und evtl. off-label Interferon-alpha, heute in Form der pegylierten Applikationsform. Ein Langzeitüberleben kann nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation erzielt werden [14].

Cave: bei Nachweis einer *KIT* D816V Mutation (entspricht dann SM-CEL) Therapie analog der Therapie der fortgeschrittenen SM (*KIT*-Inhibitoren: Midostaurin, Avapritinib). Bei Nachweis einer *JAK2* V617F Mutation und Nachweis Myelofibrose und symptomatischen Splenomegalie Therapie mit *JAK*-Inhibitoren (Ruxolitinib, Fedratinib).

6.4 HES

Unter dem Begriff Hypereosinophiles Syndrom (**HES**) werden die unterschiedlichen klinischen Manifestationmöglichkeiten des gesamten mit Eosinophilie verbundenen Symptomenkomplexes ohne ätiologische Zuordnung zusammengefasst. Ein HES kann somit reaktive Ursachen haben oder auch bei klonaler Eosinophilie auftreten, was die Therapie jeweils maßgeblich bestimmt.

Die primären Therapieoptionen für HES-I (auch HES-L) sind analog den Autoimmunerkrankungen, Kortikosteroide, nach klinischer Situation i.v. oder p.o. Die initiale Dosis ist 1mg/kg oder 100mg absolut, bei drohendem Organversagen unter Umständen höher. Ziel ist eine Reduktion der Dosis auf <7,5 mg/Tag, analog EGPA <4 mg/Tag. Nach Dosisanpassung entsprechend Wirksamkeit und (potentiellen) Nebenwirkungen sind entsprechend bisherigen Empfehlungen unter Umständen frühzeitig Steroid-sparende Medikamente einzusetzen, z.B. Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat, bei lebensbedrohlicher Organbeteiligung (z.B. kardial) in Analogie zur Therapie der EGPA nach dem „Five-factor-score“ Cyclophosphamid i.v.

Der gegen IL-5 gerichtete monoklonale Antikörper Mepolizumab ist inzwischen für die Behandlung erwachsener Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES zugelassen. In der Langzeitbehandlung (300 mg s.c. alle 4 Wochen) kann so die Eosinophilie und die Zahl von HES-Krankheitsschüben signifikant vermindert und Steroide eingespart werden, bei guter bis sehr guter Verträglichkeit [37, 38]. Der gegen IL5-Rezeptor gerichtete Antikörper Benralizumab wird in klinischen Studien hinsichtlich Reduktion der Krankheitsschübe bzw. der Krankheitsverschlechterung/Notwendigkeit einer Therapieeskalation getestet. Wichtig ist bei der Behandlung des HES thromboembolische Komplikationen frühzeitig und konsequent mit oraler Antikoagulation, ggf. in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern, zu behandeln.

Beim HES-L im Speziellen kann durch Kortikosteroide bei etwa zwei Drittel der Pat. eine Kontrolle der Eosinophilen oder der klinischen Symptomatik (Haut, Lunge, Gastrointestinaltrakt) erzielt werden. Eine gleichzeitige hämatologische (Normalisierung der Eosinophilen) und Symptomkontrolle ist jedoch nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten möglich [28]. Hierzu sind häufig Steroiddosen > 10 mg/Tag notwendig, so dass für die meisten Patienten steroidsparende Medikamente benötigt werden [28]. Eine wirksame Alternative scheinen hier *JAK*-Inhibitoren wie z.B. Ruxolitinib zu sein, wie an einer bislang kleinen Patientenzahl gezeigt werden konnte (genauer Wirkmechanismus noch nicht im Detail geklärt) [39].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Neben der regelmäßigen körperlichen Untersuchung (Milz), Blut- und Differentialblutbild sowie Kontrolle der Organmanifestation (z.B. kardiale Marker wie TNI/ProBNP, Sonographie, Echokardiographie, Kardio-MRT, Lungenfunktion, Endoskopie, CT/MRT) sollten in regelmäßigen Abständen (initial monatlich, später 3-6 monatlich) PCR- (Fusionsgen) bzw. FISH-Analysen (rearran-

gierte TK) zur Beurteilung der molekularen Remission erfolgen. Mitunter ist eine Zytogenetik aus einem Knochenmarkaspirat erforderlich. Erneute Knochenmarkpunktion mit Zytologie, Histologie und/oder Zytogenetik sind in der Regel nur bei Verdacht auf primäre oder sekundäre Resistenz oder Progression erforderlich. Sie sollten auch vor geplanter allogener Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

9 Literatur

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. DOI:10.1182/blood.2022015850
3. Metzgeroth G, Steiner L, Naumann N, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: reevaluation of the defining characteristics in a registry-based cohort. *Leukemia*. 2023;37(9):1860-1867. DOI:10.1038/s41375-023-01958-1
4. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607-612.e9. DOI:10.1016/j.jaci.2012.02.019
5. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(2):157-176. DOI:10.1586/ehm.11.81
6. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4635-4640. DOI:10.1182/blood-2006-10-050054
7. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, et al. FIP1L1-PDGFR α fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood*. 2004;104(10):3038-3045. DOI:10.1182/blood-2004-03-0787
8. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47-59. DOI:10.1111/all.15544
9. Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 2013;27(11):2254-2256. DOI:10.1038/leu.2013.129
10. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere*. 2021;5(11):e646. Published 2021 Oct 13. DOI:10.1097/HS9.0000000000000646
11. Wang SA. The Diagnostic Work-Up of Hypereosinophilia. *Pathobiology*. 2019;86(1):39-52. DOI:10.1159/000489341
12. Wang SA, Tam W, Tsai AG, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. *Mod Pathol*. 2016;29(8):854-864. DOI:10.1038/modpathol.2016.75
13. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR α and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1201-1214. DOI:10.1056/NEJMoa025217

14. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704-714. DOI:10.1182/blood-2016-10-695973
15. Jawhar M, Naumann N, Knut M, et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and DIAPH1-PDGFRB gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia*. 2017;31(10):2271-2273. DOI:10.1038/leu.2017.240
16. Jawhar M, Naumann N, Schwaab J, et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. *Ann Hematol*. 2017;96(9):1463-1470. DOI:10.1007/s00277-017-3067-x
17. Li T, Zhang G, Zhang X, Lin H, Liu Q. The 8p11 myeloproliferative syndrome: Genotypic and phenotypic classification and targeted therapy. *Front Oncol*. 2022;12:1015792. Published 2022 Nov 3. DOI:10.3389/fonc.2022.1015792
18. Verstovsek S, Subbiah V, Masarova L, et al. Treatment of the myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement with FGFR1 inhibitor. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1880-1882. DOI:10.1093/annonc/mdy173
19. Zaliova M, Moorman AV, Cazzaniga G, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica*. 2016;101(9):1082-1093. DOI:10.3324/haematol.2016.144345
20. Shao H, Wang W, Song J, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and FLT3 rearrangement. *Leuk Res*. 2020;99:106460. DOI:10.1016/j.leukres.2020.106460
21. Morsia E, Reichard K, Pardani A, Tefferi A, Gangat N. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): A contemporary series from the Mayo Clinic. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E172-E174. DOI:10.1002/ajh.25811
22. Schwaab J, Umbach R, Metzgeroth G, et al. KIT D816V and JAK2 V617F mutations are seen recurrently in hypereosinophilia of unknown significance. *Am J Hematol*. 2015;90(9):774-777. DOI:10.1002/ajh.24075
23. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3121-3127.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.005
24. Cross NCP, Hoade Y, Tapper WJ, et al. Recurrent activating STAT5B N642H mutation in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia*. 2019;33(2):415-425. DOI:10.1038/s41375-018-0342-3
25. Patel AB, Franzini A, Leroy E, et al. JAK2 ex13InDel drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera. *Blood*. 2019;134(26):2388-2398. DOI:10.1182/blood.2019001385
26. Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, et al. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity. *Semin Immunopathol*. 2021;43(3):423-438. DOI:10.1007/s00281-021-00863-y
27. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):389-413. DOI:10.1016/j.iac.2007.07.002
28. Shi Y, Wang C. What we have learned about lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome: A systematic literature review. *Clin Immunol*. 2022;237:108982. DOI:10.1016/j.clim.2022.108982
29. Zhao C, Wang M, Zhan Y, et al. A Novel *IL3-ETV6* Fusion in Chronic Eosinophilic Leukemia Not Otherwise Specified With t(5; 12) (q31; p13): A Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2022;12:887945. Published 2022 Jun 7. DOI:10.3389/fonc.2022.887945

30. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFR α -Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(5):e1-e9. DOI:10.1097/MD.0b013e3182a71eba
31. Metzgeroth G, Walz C, Score J, et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR α fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(6):1183-1188. DOI:10.1038/sj.leu.2404662
32. Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, Hanson CA, Ketterling RP, Tefferi A. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFR α -mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. *Leukemia*. 2012;26(11):2439-2441. DOI:10.1038/leu.2012.162
33. Metzgeroth G, Schwaab J, Naumann N, et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFR α -positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. *Blood Adv*. 2020;4(3):440-443. DOI:10.1182/bloodadvances.2019001111
34. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood*. 2014;123(23):3574-3577. DOI:10.1182/blood-2014-02-555607
35. Schwaab J, Knut M, Haferlach C, et al. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol*. 2015;94(2):233-238. DOI:10.1007/s00277-014-2221-y
36. Walz C, Erben P, Ritter M, et al. Response of ETV6-FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia to inhibitors of FMS-like tyrosine kinase 3. *Blood*. 2011;118(8):2239-2242. DOI:10.1182/blood-2011-03-343426
37. Kuang FL, Fay MP, Ware J, et al. Long-Term Clinical Outcomes of High-Dose Mepolizumab Treatment for Hypereosinophilic Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1518-1527.e5. DOI:10.1016/j.jaip.2018.04.033
38. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):461-7.e75. DOI:10.1016/j.jaci.2012.07.055
39. Faguer S, Groh M, Vergez F, et al. JAK inhibition for CD3⁻ CD4⁺ lymphocytic-variant hypereosinophilic syndrome. *Clin Immunol*. 2023;251:109275. DOI:10.1016/j.clim.2023.109275

10 Aktive Studien

Für Patienten mit MLN-TK und *FGFR1* Rearrangement existieren Phase I/II-Studien mit Pemigatinib (INCB054828). Eingeschlossen werden Pat. die nicht geeignet sind für eine allogene SZT oder mit Rezidiv nach allogener SZT oder anderer Vortherapien (Zentren: Aachen, Jena, Mannheim).

Für Pat. mit HES Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab (NATRON) (Zentren: Hannover, Kirchheim, Mannheim)

In Ermangelung von nationalen/internationalen Studien zur Epidemiologie, Versorgungssituation und Prognose existieren für diese sehr seltenen Entitäten mehrere zum Teil miteinander verzahnte Register:

Deutschlandweites Register für seltene myeloische Neoplasien

Ansprechpartner/Kontakt: Prof. Dr. med. Andreas Reiter/Prof. Dr. med. Georgia Metzgeroth

11 Therapie - Protokolle

- [Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungstatus

- [Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen - Zulassungstatus von Medikamenten](#)

15 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): <https://ecnm.meduniwien.ac.at/>

16 Anschriften der Verfasser

PD Dr.med. Jeroen Goede

Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital Winterthur
Brauerstr. 15
CH-8401 Winterthur
jeroen.goede@ksw.ch

Prof. Dr. med. Georgia Metzgeroth

Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Klinik III
Hämatologie und Intern. Onkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
g.metzgeroth@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Andreas Reiter

Hämatologie und internistische Onkologie
III. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
andreas.reiter@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Reinhard Sperr

Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin I
Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
wolfgang.r.sperr@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Peter Valent

Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin I
Abt.f. Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18 - 20
A-1090 Wien
peter.valent@meduniwien.ac.at

17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Goede, Jeroen	Kantonsspital Winterthur Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie PD Dr. med. Jeroen S. Goede Chefarzt Hämatologie Leiter Zentrum für Hämatologische Neoplasien Leiter Forschungskommission Brauerstrasse 15, Postfach 834 8401 Winterthur	Ja Abbvie AG, AstraZeneca AG, Beigene Switzerland GmbH, Eli Lilly (Schweiz) AG, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma (Schweiz) AG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Metzgeroth, Georgia	III. Medizinische Klinik Hämatologie und Onkologie Universitätsmedizin Mannheim	Ja GSK Patientenbröschüre	Nein	Nein	Ja Vorträge Roche, Novartis Pharma, GSK, BMS	Nein	Nein	Nein
Reiter, Andreas	Universitätsklinikum Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim	Ja Abbvie AOP Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Nein	Nein	Ja Abbvie AOP Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Ja Abbvie AOP AstraZeneca Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Ja Abbvie AOP Blueprint BMS Cogent GSK Incyte Novartis	Nein
Sperr, Wolfgang Reinhard	Medizinische Universität Wien	Nein	Nein	Nein	Ja AbbVie, Blueprint-Medicines, BMS-Celgene, Incyte, Jazz, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier, StemLine, Thermo Fisher	Ja Pfizer	Nein	Nein
Valent, Peter	Medical University of Vienna and Ludwig Boltzmann Institute for Hematology and Oncology (AG: Ludwig Boltzmann Gesellschaft)	Nein	Nein	Nein	Ja Konsulenten-Honorare (Pharmaindustrie): Novartis, BMS/Celgene, Pfizer, AOP Orphan, Stemline, Cogent, Blueprint, Incyte	Ja Forschungsprojekte: Pfizer, AOP Orphan	Ja Konsulenten-Honorare (Pharmaindustrie): Novartis, BMS/Celgene, Pfizer, AOP Orphan, Stemline, Cogent, Blueprint, Incyte	Nein

Legende:

- ¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)
- ² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- ⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte
- ⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat
- ⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft