



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Wirksamkeit und Verträglichkeit von Imatinib bei Eosinophilie -
assoziierten myeloproliferativen Neoplasien**

Autorin: Helena Popp
Institut/Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

Dysregulation und konstitutive Aktivierung von diversen Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK), z.B. *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* und *KIT*, sowie Nicht-RTK, z.B. *JAK2* und *ABL*, als Folge einer Punktmutation oder eines Fusionsgens durch chromosomale Aberrationen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von myeloproliferativen Neoplasien (MPN).

Neben der bereits seit einigen Jahren bekannt guten Wirksamkeit von Imatinib bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), wurde mit der Entdeckung des *FIP1L1-PDGFR* Fusionsgens bei der chronischen Eosinophilenleukämie (CEL) eine weitere molekulare Zielstruktur für Imatinib bei einem MPN-Subtyp gefunden. Diesem Fusionsgen liegt eine kleine Deletion auf 4q12 zugrunde, die nur mit FISH- oder RT-PCR-Analyse, aber nicht mit herkömmlichen zytogenetischen Analysen darstellbar ist. Daneben gibt es diverse weitere Fusionsgene unter Beteiligung von *PDGFRB*, die ähnlich gut auf Imatinib ansprechen.

CEL mit *PDGFR*-Fusionsgenen gehen mit einigen klinischen und morphologischen Charakteristika einher, z.B. männliches Geschlecht, erhöhte Serumtryptase-Spiegel, Splenomegalie sowie Fibrose und Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark, so dass in der Abklärung der Eosinophilie bei entsprechender Konstellation bereits frühzeitig eine gezielte Diagnostik mittels RT-PCR oder FISH-Analyse durchgeführt werden sollte.

In unserer Phase-II-Studie konnten wir die ausgezeichnete Wirksamkeit von Imatinib bei CEL mit *PDGFR*-Fusionsgenen in niedriger Dosierung und eine sehr gute Verträglichkeit nicht nur in chronischer Phase bestätigen, sondern auch für Patienten in Blastenphase erstmals zeigen. Insbesondere die RT-PCR erlaubt ein molekulares Monitoring im Rahmen der sich unter Imatinib rasch einstellenden kompletten klinischen und hämatologischen Remissionen. Auch bei HES Patienten ohne molekulargenetische Aberrationen konnten vereinzelt dauerhafte Ansprechraten erzielt werden, möglicherweise hinweisend auf bislang unbekannte und Imatinib-sensible molekulare Aberrationen. Imatinib kann daher bei Patienten mit HES unter sorgfältiger Abwägung alternativer Therapieoptionen in individuellen Fällen eingesetzt werden. Bei Patienten mit CEL und *PDGFR*-Fusionsgenen ist es sowohl in chronischer Phase als auch in Blastenphase Mittel der 1. Wahl.