

Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)

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. Hermann Einsele

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	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
3 Klinisches Bild	3
3.1 Komplikationen	4
4 Diagnose	4
4.1 Diagnose-Kriterien nach WHO	5
4.2 Differenzialdiagnosen	5
5 Prognose	6
6 Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.2 Hydroxycarbamid	7
6.3 Interferon-alpha	8
6.4 Ruxolitinib	8
6.5 Tyrosinkinaseinhibitoren der SRC Familie	9
6.6 Allogene Stammzelltransplantation	9
7 Verlaufskontrolle und Nachsorge	9
9 Literatur	9
11 Therapie - Protokolle	13
13 Zulassungsstatus	13
15 Anschriften der Verfasser	14
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	15

Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)

ICD-10: C92.7

Stand: Juli 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Nikolas von Bubnoff, Andreas Hochhaus, Felix Keil, Sara C. Meyer, Petro E. Petrides, Juliana Schwaab, Thamer Sliwa

1 Zusammenfassung

Die chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL) ist eine seltene myeloische Neoplasie, die durch aktivierende Mutationen des G-CSF Rezeptors (*CSF3R*) gekennzeichnet ist. Die Erkrankung ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Zielgerichtete Therapieansätze mit Tyrosinkinaseinhibitoren (JAK1/2 Inhibitoren, SRC-Inhibitoren) sind bislang in kleinen Studien nur mit begrenzten Erfolgen eingesetzt worden. Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzig verfügbare kurative Therapie dar und sollte insbesondere bei Hochrisikopatienten frühzeitig erwogen werden.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die chronische neutrophile Leukämie (CNL) ist nach WHO 2022 eine myeloproliferative Neoplasie ohne *BCR::ABL1*, die durch anhaltende Neutrophilie des peripheren Blutes, Hyperzellularität des Knochenmarks aufgrund neutrophiler Granulozytenproliferation und Hepatosplenomegalie gekennzeichnet ist [1]. Die CNL zählt neben der chronischen Eosinophilen-Leukämie (CEL), der juvenile myelomonozytären Leukämie (JMML) und der MPN, nicht anderweitig spezifiziert (MPN-NOS) zu den „nicht klassischen“ MPN, die gemeinsam mit den klassischen MPN (Polyzythämia vera (PV), Essentielle Thrombozythämie (ET) und Primäre Myelofibrose (PMF) sowie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) die Krankheitsgruppe der MPN innerhalb der WHO-Klassifikation der myeloischen Neoplasien ausmachen [1].

2.2 Epidemiologie

Die CNL ist selten. Die Inzidenz wird mit 0,1/1Mio/Jahr angegeben [2, 3]. Das mediane Alter bei Diagnose ist 66,5 Jahre [4]. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (Pat.) (56-61%) sind männlich [2, 5-7]. In der Literatur sind vier Fälle mit familiärer CNL beschrieben, in drei dieser Fälle fand sich eine aktivierende T618I Mutation in *CSF3R* (siehe Kapitel 2.3, Pathogenese) [8- 11].

2.3 Pathogenese

Der charakteristische Treiber der klonalen granulozytären Proliferation bei der CNL sind aktivierende Mutationen im Gen für den Granulozyten Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Rezeptor *CSF3R*, die in einer bahnbrechenden Arbeit 2013 in 89% der Fälle bei CNL und 40% der Fälle bei atypischer CML (aCML) identifiziert werden konnten [12]. Eine nachfolgende Arbeit zeigt eine strikte Assoziation von *CSF3R* Mutationen an Fälle mit CNL und ein Fehlen bei aCML [13]. Die

Spezifität der *CSF3R* Mutation zur Abgrenzung der CNL von MDS/MPN mit Neutrophilie (früher aCML) ist nicht abschließend geklärt. Der Nachweis von *CSF3R* Mutationen ist derzeit zur Diagnosestellung nach WHO und ICC-Kriterien nicht zwingend erforderlich (siehe Kapitel 4.1, Diagnose-Kriterien). Als MDS/MPN mit Neutrophilie diagnostizierte Fälle mit *CSFR3* Mutation sollten als CNL eingestuft werden.

G-CSF ist in der Granulopoese maßgeblich an der Proliferation und Reifung von Granulozyten beteiligt, und übt zusätzlich eine chemotaktische Wirkung auf reife Granulozyten aus [14]. Die Bindung von G-CSF an den Zytokinrezeptor *CSF3R* induziert eine Aktivierung der mit dem Rezeptor assoziierten Janus-Familien Kinasen JAK1 und JAK2 und hierdurch eine Aktivierung von STAT3 und STAT5 [15- 17]) Daneben führt eine Ligandbindung zur Aktivierung der SRC-Familien Kinase LYN sowie der spleen tyrosine kinase SYK [18] und über eine Bindung und Aktivierung von Grb2 an den Rezeptor die Aktivierung des RAS/MEK/ERK Signalweges [19]. Die Aktivierung des AKT/mTOR Signalweges durch den G-CSF Rezeptor wird mutmaßlich durch LYN vermittelt [20]. Ob JAK2 für die Aktivierung des AKT/mTOR Signalweges erforderlich ist, ist derzeit unklar [21].

Bei CNL finden sich zwei Klassen von aktivierenden *CSF3R* Mutationen [12]. **Am häufigsten finden sich membranproximale Mutationen** der extrazellulären Domäne, insbesondere der **Austausch T618I**. *CSF3R* T618I Mutationen wurden in einer WHO-definierten CNL Kohorte in 83% der Fälle beobachtet [13]. **Seltener finden sich trunkierende Mutationen der zytoplasmatischen Domäne** [12]. In Einzelfällen wurden Kombinationen beider Mutationen gefunden [12, 22]. Auch Kombinationen von Keimbahn- und somatischen *CSF3R*-Mutationen wurden beschrieben [9, 23]. Beide Klassen von Mutationen führen zu einer konstitutiven Signalaktivierung von Mitgliedern der SRC-Familie sowie des JAK/STAT Signalweges [12, 24], wobei Daten von Maxson et al. für eine präferenzielle Aktivierung des JAK/STAT Signalweges durch membranproximale Mutationen sprechen [12]. Bei trunkierenden Mutationen besteht neben der konstitutiven Signalaktivierung zusätzlich der Verlust von Motiven für die Rezeptor-Internalisierung [25] oder Degradation [26], die zu einer Stabilisierung des Rezeptors führen könnten. In Tiermodellen löst die membranproximale T618I Mutation ein CNL-ähnliches Krankheitsbild aus [27]. Eine Behandlung mit Ruxolitinib zeigt in diesem Modell moderate Effekte auf Leukozytose und Milzgröße [27]. Trunkierende Mutationen haben demgegenüber ein schwächeres transformierendes Potenzial [28], das durch eine schwächere Aktivierung des MEK/ERK Signalweges erklärt werden könnte [29], und induzieren im Tiermodell alleine keine Leukämie [30, 31]. Die Kombination aus T618I und trunkierender Mutation induzierte im Tiermodell eine aggressive Leukämie mit Resistenz gegenüber Ruxolitinib und Dasatinib, die sich durch eine Aktivierung des MEK/ERK Signalweges auszeichnet und im Tiermodell ein Ansprechen auf eine Behandlung mit dem MEK Inhibitor Trametinib zeigte [29]. Die differenzielle Signalaktivierung durch beide Klassen von Mutationen ist nicht vollständig aufgeklärt.

3 Klinisches Bild

Bei Diagnosestellung sind die Pat. meist asymptomatisch, konstitutionelle Symptome (Fatigue, Knochenschmerzen, Gichtanfälle u.a.m.) können bestehen. Klinisch findet sich in einem Drittel der Fälle eine Splenomegalie [6], zusätzlich kann eine Hepatomegalie vorkommen. Auffälligerweise zeigt sich bei Fällen mit CNL eine erhöhte Blutungsneigung [32- 35] mit einem erhöhten Risiko klinischer Blutungsereignisse einschließlich lebensbedrohlicher Hirnblutungen. Die Genese wurde zurückgeführt auf Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörungen und/oder Infiltration der Gefäßwände durch neoplastische Zellen [33, 36].

3.1 Komplikationen

Potenziell fatale Komplikationen der CNL beinhalten Blutungen, insbesondere Hirnblutungen. In einer retrospektiven Fallserie traten fatale Hirnblutungen bei sechs von 14 Pat. auf [35]. Daneben wird die Prognose häufig durch die Transformation in eine akute Leukämie, meist eine AML bestimmt. Die Rate der leukämischen Transformation wird zwischen 10% und 21% angegeben [5, 7, 37], die mediane Zeit bis zur Transformation in eine AML liegt bei 21 Monaten (3-94 Monate) [38]. Seltener wurden Transformationen in eine CMML beschrieben [7].

4 Diagnose

Laborchemisch zeigt sich neben einer Neutrophilie häufig eine milde Anämie und/oder Thrombozytopenie. Die LDH ist häufig erhöht. G-CSF Spiegel sind charakteristischerweise erniedrigt. Ob der G-CSF Spiegel zur Abgrenzung der CNL von einer reaktiven Neutrophilie herangezogen werden kann ist nicht untersucht, so dass die Messung in der Routinediagnostik nicht eingesetzt wird.

Die Diagnosekriterien und nach WHO [1] [39] und nach ICC [3] zeigt [Tabelle 1](#). Das Blutbild zeigt bei CNL eine Leukozytose mit Überwiegen reifer Granulozyten. Im peripheren Blut finden sich Blasten, wenn überhaupt, nur vereinzelt. Das Knochenmark ist hyperzellulär mit Überwiegen einer ausreifenden Granulopoese, Blasten sind auch hier typischerweise nicht in relevantem Ausmaß vermehrt. Die Kriterien für eine CML oder klassische MPN dürfen nicht erfüllt sein. Typischerweise sollte eine *CSF3R* Mutation wie z.B. T618I nachweisbar sein. Die Diagnose CNL ist nach derzeitigen Kriterien auch bei Fehlen einer *CSF3R* Mutation möglich, sofern folgende Kriterien erfüllt sind: Neutrophilie drei Monate oder länger, Splenomegalie und kein Hinweis auf eine reaktive Neutrophilie (incl. Ausschluss eines MGUS bzw. Multiplen Myeloms) ([Tabelle 1](#)) [3, 39]. Falls ein MGUS oder ein Multiples Myelom nachgewiesen wurde, kann die Diagnose CNL nur bei Klonalitätsnachweis myeloischer Zellen, insbesondere Nachweis einer *CSF3R* Mutation gestellt werden.

Die Zytogenetik zeigt bei einem Drittel der Fälle zytogenetische Aberrationen auf, darunter Trisomie 8, Trisomie 21, del11q, del12p und del20q [4, 37]. In einem Teil der Fälle traten die zytogenetischen Aberrationen im Verlauf der Erkrankung auf [4].

4.1 Diagnose-Kriterien nach WHO

Tabelle 1: Diagnosekriterien nach WHO [1] und ICC [3]

Kriterium	Merkmale
1. Peripheres Blut [1] [3]	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozytose $\geq 13 \times 10^9/L$ oder $\geq 25 \times 10^9/L$ bei <i>CSF3R</i> negativen Fällen • $\geq 80\%$ Neutrophile/Stabkernige • $< 10\%$ Vorläuferzellen (Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten) • selten einzelne Blasten • Monozyten $< 1 \times 10^9/L$ (WHO) bzw. $< 10\%$ (ICC) • Keine Dysplasiezeichen
2. Knochenmark [1] [3]	<ul style="list-style-type: none"> • hyperzellulär • Granulopoese vermehrt und ausreifend • $< 5\%$ Blasten
3. Kriterien für CML, PV, ET, PMF nicht erfüllt [1] [3]	
4. Kein Rearrangement von <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> oder <i>PCM1-JAK2</i> (nur WHO) [1]	
5. Nachweis einer <i>CSF3R</i> Mutation (z.B. T618I) [1] [3] *	
*Bei Fehlen einer <i>CSF3R</i> Mutation	<ul style="list-style-type: none"> • persistierende Neutrophilie (≥ 3 Monate), • Splenomegalie und • Kein Hinweis auf reaktive Neutrophilie (incl. Fehlen einer Plasmazellneoplasie) oder im Falle einer Plasmazellneoplasie • Nachweis einer klonalen Veränderung der myeloische Reihe (Zytophysik, Molekulargenetik)

4.2 Differenzialdiagnosen

Eine reaktive Neutrophilie sollte ausgeschlossen werden. Wichtig in diesem Zusammenhang ist der Nachweis eines Klonalitätsmarkers der myeloischen Reihe, im Falle der CNL einer *CSF3R* Mutation. Unter den chronischen myeloischen Neoplasien muss die CNL von der CML abgegrenzt werden, die sich durch die typische *BCR::ABL1* Fusion und eine in der Regel ausgeprägtere Linksverschiebung auszeichnet und bei der sich zudem eine Eosinophilie, Basophilie und/oder Thrombozytose finden kann. Die seltene neutrophile CML (CML-N) kann wie die CNL eine prominente Neutrophilie aufweisen und zeichnet sich durch ein e19a2 *BCR::ABL1* Transkript aus, welches zu einem 230kD *BCR::ABL1* Protein führt [40]. Die Abgrenzung von einer CMML gelingt in der Regel durch die Beachtung der Diagnosekriterien der CMML, insbesondere das Fehlen einer Monozytose und von Dysplasiezeichen bei der CNL. Ein MDS/MPN mit Neutrophilie nach aktueller WHO-Klassifikation, dort vormals als atypische CML (aCML) bezeichnet, weist in der Regel 10% oder mehr Vorläuferzellen (Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten) im peripheren Blut auf, zeigt gehäuft Dysplasiezeichen der Granulopoese und zeichnet sich durch das Fehlen einer *CSF3R* Mutation bei Vorhandensein anderer Klonalitätsmarker, z.B. Mutationen in *SETBP1*, *ASXL1* oder *ETNK1* aus [41]. Zu beachten ist hier, dass bei CNL eine *CSF3R* Mutation mit weiteren Mutationen koexistieren können, darunter Mutationen in *ASXL1*, *SETBP1* und seltener *SRSF2* und *TET2* [38, 42]. Der Nachweis dieser Zusatzmutationen kann daher weder zur Diagnose noch zum Ausschluss einer CNL in Abgrenzung zu einem MDS/MPN mit Neutrophilie herangezogen werden. Die Transformation in eine Blastenkrise ist bei CNL mit klonaler Evolution vergesellschaftet. Beschrieben wurde eine Zunahme der *CSF3R* T618I Allelfrequenz, der

Zugewinn oder Verlust von Zusatzmutationen sowie der Zugewinn zytogenetischer Aberrationen [4, 43].

Das Vorkommen von *CSF3R* Mutationen ist nicht spezifisch für die CNL. Die *CSF3R* Keimbahnmutation T617N wurde bei einer Familie mit hereditärer chronischer Neutrophilie nachgewiesen [44]. Daneben finden sich somatische *CSF3R* Mutationen in bis zu 40% der Fälle bei schwerer kongenitaler Neutropenie [45], gemeinsam mit den für diese Erkrankung charakteristischen Keimbahnmutationen in *ELANE* oder *HAX1* [46]. Wenngleich keine absolute Zuordnung möglich ist, spricht bei der Differenzialdiagnose der Nachweis einer *CSF3R* Mutation sehr für das Vorliegen einer CNL, das Fehlen sehr für MDS/MPN mit Neutrophilie (vormals aCML).

Die CNL zeigt eine Assoziation mit MGUS bzw. Multiplem Myelom [47]. Bislang ist unklar, ob diese Assoziation durch einen gemeinsamen klonalen Ursprung erklärt werden kann. Allerdings wiesen nur einzelne der bislang beschriebenen Pat. eine *CSF3R* Mutation auf, so dass sowohl eine klonale als auch nicht klonale Neutrophilie mit Plasmazellneoplasien koexistieren kann. So wurde in Fällen ohne Nachweis einer klonalen Veränderung der Granulopoese eine reaktive Neutrophilie postuliert [48], die möglicherweise durch die Sekretion von G-CSF durch klonale Plasmazellen verursacht wird [49, 50].

5 Prognose

Das mittlere Überleben von Pat. mit CNL beträgt 2 Jahre [2, 51, 52]. In einer populationsbasierten Analyse von 121 Fällen mit CNL lag das Überleben bei 29% nach 5 Jahren und 11% nach 10 Jahren [2]. In retrospektiven Analysen waren männliches Geschlecht, ein Alter über 65 Jahre, eine Leukozytose über $50 \times 10^9/L$, das Vorhandensein einer *ASXL1* Mutation sowie eine Thrombozytopenie jeweils mit einem kürzeren Überleben vergesellschaftet [2, 52].

In einer Kohorte von 19 Pat. mit *CSF3R* mutierter CNL wurde ein Modell für die Vorhersage der Prognose der CNL entwickelt [7]. Als Kriterien ergaben sich eine Thrombozytopenie $<160 \times 10^9/L$ (2 Punkte) sowie eine Leukozytose $> 60 \times 10^9/L$ (1 Punkt) und das Vorhandensein einer *ASXL1* Mutation (1 Punkt) (siehe Tabelle 2). Zehn der 19 Pat. mit Hochrisiko (2-4 Punkte) zeigten ein kürzeres Überleben (Median 22,4 Monate) in Vergleich zu den 9 Pat. mit niedrigem Risiko (0-1 Punkt), für die das mittlere Überleben bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren noch nicht erreicht war [7]. In dieser Kohorte wiesen Pat. mit einer *CSF3R* T618I Mutation im Vergleich zu Pat. mit anderen *CSF3R* Mutationen ein höheres Alter, höhere Leukozytenzahlen, niedrigere Hb-Werte, niedrigere Thrombozytenwerte und ein kürzeres Überleben auf. Das Vorhandensein einer *ASXL1* Mutation als alleiniger Parameter qualifiziert nach diesem Modell nicht für die Zuordnung zu einem hohen Risiko. Neuere genetische Untersuchungen bei in einer Population von 158 Patienten mit CNL (n=39), aCML (n=27), MPN-unclassifiable (n=13), MDS/MPN (n=12) oder CMML (n=29) zeigen, dass in der Gesamtpopulation das Vorhandensein einer Mutation aus der Gruppe *ASXL1*, *NRAS*, *GATA2*, *DNMT3A* mit dem Trend zu einem verkürzten Überleben assoziiert waren, das Vorhandensein einer *CBL* Mutation mit dem Trend zu einem besseren Überleben [53]. Es ist daher davon auszugehen, dass das Vorhandensein bereits einer der Mutationen aus der Gruppe *ASXL1*, *NRAS*, *GATA2*, *DNMT3A* auch bei Fehlen einer Thrombozytopenie oder Leukozytose $> 50 \times 10^9/L$ mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist.

Patienten mit *CSF3R* Keimbahnmutationen scheinen ein besseres Überleben aufzuweisen im Vergleich zu Patienten mit somatischen Mutationen [8- 10].

Tabelle 2: Berechnung des Risikoscores*

Merkmal	Punktzahl
Thrombozytopenie <160 x 10 ⁹ /L	2
Leukozytose > 60 x 10 ⁹ /L	1
ASXL1 Mutation	1

Legende:

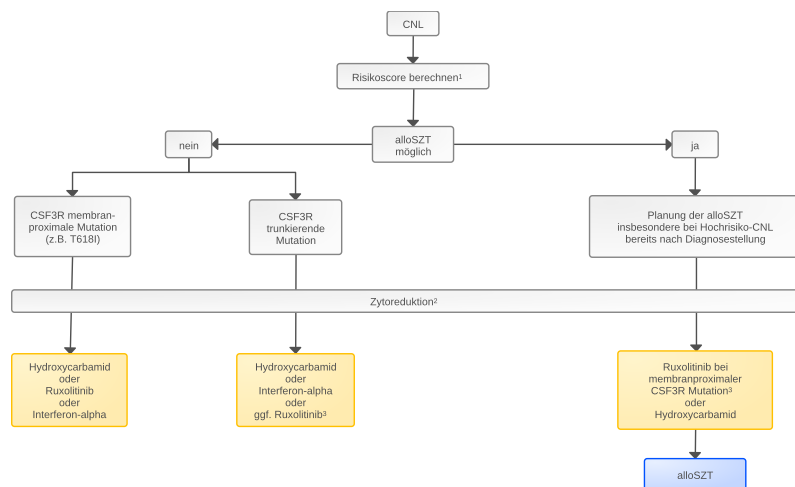
*[7]; 2-4 Punkte: Hochrisiko, 0-1 Punkte: Niedrigrisiko

6 Therapie

Es gibt derzeit keine durch randomisierte Studien gesicherte Standardbehandlung der CNL. Die vorliegenden Daten basieren überwiegend auf kleinen Fallserien. Eine zytoreduktive Therapie sollte bei ausgeprägter Leukozytose, Splenomegalie oder Symptomlast erwogen werden. Bislang konnte mit keiner der bekannten experimentellen Therapien eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Überlebens erzielt werden. Für geeignete Patienten, insbesondere bei Hochrisikokriterien wie Zunahme der Leukozytose, Entwicklung einer Thrombozytopenie, Blastenvermehrung oder Vorhandensein von Zusatzmutationen, insbesondere einer der Mutationen aus der Gruppe *ASXL1*, *NRAS*, *GATA2* oder *DNMT3A*, sollte die allogene Stammzelltransplantation erwogen werden.

6.1 Therapiestruktur

Abbildung 1: Therapiealgorithmus



Legende:

— kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention.

¹ Risikoscore nach [Tabelle 2](#) berechnen (Thrombozyten, Leukozyten, ASXL)[7]; zusätzlich sollten die Mutationen aus der Gruppe *NRAS*, *GATA2* *DNMT3A* Berücksichtigung finden [53].

² Die Indikation zur Durchführung einer zytoreduktiven Therapie besteht bei ausgeprägter Leukozytose, Splenomegalie oder Symptomlast.

³ Zur Wirksamkeit von Ruxolitinib bei trunkierenden *CSF3R* Mutationen liegen keine aussagekräftigen Daten vor.

Allo SZT: allogene Stammzelltransplantation

6.2 Hydroxycarbamid

Die Ansprechrate im Hinblick auf Leukozytose und/oder Splenomegalie liegt bei etwa 75% [4]. Der Effekt einer zytoreduktiven Therapie mit Hydroxycarbamid (HU) ist meist zeitlich begrenzt.

In einer Fallserie von 12 Pat., die mit HU behandelt wurden, betrug die mediane Behandlungsdauer 12 Monate [4].

6.3 Interferon-alpha

In Fallberichten und kleinen Fallserien wurden Remissionen beschrieben, die über mehrere Jahre anhielten [35, 54]. Ein Therapieversuch mit IFNa kann daher erwogen werden.

6.4 Ruxolitinib

In einem Fallbericht bei CNL mit Nachweis einer *CSF3R* T618I Mutation wurde die klinische Aktivität von Ruxolitinib (Dosierung von 10-15 mg zweimal täglich) im Hinblick auf die Abnahme der Leukozytose und Rückbildung einer Thrombozytopenie gezeigt [12]. In einer Fallserie erhielten vier von 19 Pat. mit CNL eine Behandlung mit Ruxolitinib [7]. Drei von vier Pat. zeigten ein Ansprechen im Hinblick auf eine Abnahme der Leukozytose mit einer Dauer des Ansprechens von > 2 Monaten, 9,5 Monaten und 36 Monaten.

In einer Phase 2 Studie an 43 Pat. zeigten 13 von 20 Pat (65%) mit CNL und zwei Pat. von 23 (9%) mit aCML ein Ansprechen auf Ruxolitinib in einer mittleren Dosierung von 30 mg [55]. Dreizehn von 22 Fällen (59%) mit *CSF3R* Mutation zeigten ein Ansprechen gegenüber zwei von 21 Pat. (10%) ohne *CSF3R* Mutation. Die Gesamtansprechrate lag bei 35% (11 PR: 9 CNL und 2 aCML) und vier CR (CNL). Eine PR war definiert als 50%ige Reduktion von WBC, ANC und granulozytärer Hyperplasie oder Dysplasie und 25%ige Reduktion des Milzvolumens oder der palpablen Milzlänge. Die Kriterien für eine CR waren Normwerte für WBC und ANC, keine granulozytäre Hyperplasie oder Dysplasie und normale Milzgröße. Zusatzmutationen fanden sich gleichverteilt in CNL und aCML in 89% für *ASXL1* und 46% für *SETBP1*, und in unterschiedlicher Verteilung für *DNMT3A* (24% vs. 4,3% für CNL und aCML); *TET2* 9,5% vs. 36%) und *RAS* (9,5% vs. 30%). Bei 20 von 23 Patienten mit *CSF3R* Mutation war eine typische *CSF3R* T618I Mutation vorhanden. Die Qualität des klinischen Ansprechens korrelierte mit dem Ausmaß der Reduktion der Allelfrequenz. Bei Pat. mit CR zeigte sich unter Behandlung mit Ruxolitinib der Trend einer stärkeren Abnahme der Allelfrequenz der membranproximalen *CSF3R* Mutation (Abnahme der VAF um 26%) im Vergleich zu Pat. mit PR (Abnahme um 5%) und Pat. ohne Ansprechen (Zunahme um 1%). Das Gesamtüberleben betrug 23,1 Monate für Responder gegenüber 15,6 Monaten bei non-Respondern [55].

Der Einfluss von Zusatzmutationen auf das Therapieansprechen unter Ruxolitinib ist mangels größerer Fallzahlen nicht abschließend geklärt. In einer univariaten Analyse der o.g. Phase 2 Studie an 43 Pat. korrelierten die Diagnose CNL und das Vorhandensein einer *CSF3R* Mutation mit dem Ansprechen, nicht jedoch das Vorhandensein von Zusatzmutationen in *ASXL1* oder *SETBP1* [55]. In Fallberichten wurde bei CNL bzw. aCML mit *CSF3R* T618I und gleichzeitig bestehender *SETBP1* Mutation kein Ansprechen auf Ruxolitinib beobachtet [56, 57].

Bei Compoundmutationen aus membranproximaler und trunkierender *CSF3R* Mutation zeigte sich im Tiermodell eine Resistenz gegenüber Ruxolitinib [29]. Demgegenüber wurde in einem Fallbericht über ein klinisches Ansprechen auf Ruxolitinib bei einem Patient mit CNL berichtet, das mit dem Verschwinden der subklonalen, trunkierenden *CSF3R* Mutation und einer Persistenz der T618I und einer koexistierenden *DNMT3A* Mutation vergesellschaftet war [58]. Serielle genetische Untersuchungen bei Pat. unter Behandlung mit Ruxolitinib lassen vermuten, dass die klonale Evolution der Erkrankung unter Therapie mit dem Auftreten oder der Expansion zusätzlicher Mutationen für eine Krankheitsprogression (*RUNX1*, *STAG2*) oder der Entwicklung einer Therapieresistenz (*STAT3*) verantwortlich sein könnten [59].

Zusammengefasst zeigen die verfügbaren Daten für Ruxolitinib bei Patienten mit einer **membranproximalen *CSF3R* Mutation** (überwiegend T618I) eine zeitlich begrenzte klinische Aktivität bei einem Teil der Patienten, mit einem allenfalls geringen krankheitsmodifizierenden

Effekt. Der größere Teil der Daten stützt den Einsatz von Ruxolitinib in der zweiten Therapielinie [7, 55]. In der Phase 2 Studie hatte die Vortherapie (66,7% der Patienten mit CNL, von diesen 85,7% mit HU) keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Ruxolitinib [55]. Die Wirksamkeit bei Patienten mit **trunkierenden CSF3R Mutationen**, die optimale Therapiesequenz und der Stellenwert einer Behandlung mit Ruxolitinib vor bzw. auch nach einer allogenen Stammzelltransplantation bleiben unklar.

6.5 Tyrosinkinaseinhibitoren der SRC Familie

Das Rational für den Einsatz von SRC Inhibitoren basiert auf der Wirksamkeit von Dasatinib bei der trunkierenden *CSF3R* Mutation S783fs in einem in vitro Modell [12]. Abgesehen von dieser Beobachtung gibt es von klinischer Seite keine Evidenz, die den Einsatz von Dasatinib oder anderen Inhibitoren der SRC Familie bei CNL unterstützen würde. Bei Vorliegen einer kombinierten *CSF3R* Mutation aus T618I und trunkierender Mutation zeigte sich sowohl im Tiermodell [29] als auch in einem Einzelfallbericht bei einem Patient mit CNL [58] kein Hinweis auf eine Wirksamkeit von Dasatinib.

6.6 Allogene Stammzelltransplantation

Daten aus prospektiven klinischen Studien liegen nicht vor. In einer retrospektiven Studie aus Japan wurden 14 Pat. mit CNL und 5 Pat. mit aCML nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersucht [60]. In fünf Fällen wurde von HLA-gematchten Familienspendern transplantiert, in 14 Fällen von alternativen Spendern. Die Mehrheit der Pat. wurde myeloablativ konditioniert. Das Überleben nach einem Jahr lag bei 54,4% bei aCML und 40% bei CNL. Unter Berücksichtigung der ungünstigen Prognose der CNL und der begrenzten Wirksamkeit verfügbarer Therapien sollten geeignete Patienten (passender Spender, Alter, Komorbidität) insbesondere bei Vorliegen von Hochrisikokriterien (Zunahme der Leukozytose, Entwicklung einer Thrombozytopenie, Blastenvermehrung, Vorhandensein von Zusatzmutationen, insbesondere einer der Mutationen aus der Gruppe *ASXL1*, *NRAS*, *GATA2*, *DNMT3A*) einer allogenen Stammzelltransplantation als einzig verfügbare kurative Therapie zugeführt werden. Zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Ruxolitinib nach allogener Stammzelltransplantation liegen derzeit noch keine Daten vor.

7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nach Diagnosestellung, initialer Berechnung des Risikoprofils und Festlegung der Therapiestrategie sollte eine Verlaufskontrolle alle 3 Monaten durchgeführt werden und eine klinische Kontrolle sowie ein Blutbild und Differenzialblutbild umfassen. Falls initial keine prognostisch relevante Mutation aus der Gruppe einer der Mutationen aus der Gruppe *ASXL1*, *NRAS*, *GATA2* oder *DNMT3A* identifiziert werden kann, kann im Falle einer klinischen oder laborchemischen Progression (Zunahme der Leukozytose, Auftreten einer Thrombozytopenie, Auftreten von Blasten im peripheren Blut) eine erneute molekulargenetische Diagnostik zur Erfassung von Risikomutationen erwogen 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. Ruan GJ, Smith CJ, Day C, et al. A population-based study of chronic neutrophilic leukemia in the United States. *Blood Cancer J*. 2020;10(6):68. Published 2020 Jun 15. DOI:10.1038/s41408-020-0334-1

3. 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
4. Elliott MA, Hanson CA, Dewald GW, Smoley SA, Lasho TL, Tefferi A. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: a long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. *Leukemia*. 2005;19(2):313-317. DOI:10.1038/sj.leu.2403562
5. Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia: WHO defined. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(3):571-593. DOI:10.1016/j.beha.2005.07.012
6. Elliott MA, Pardanani A, Hanson CA, et al. ASXL1 mutations are frequent and prognostically detrimental in CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90(7):653-656. DOI:10.1002/ajh.24031
7. Szuber N, Finke CM, Lasho TL, et al. CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. *Blood Cancer J*. 2018;8(2):21. DOI:10.1038/s41408-018-0058-7
8. Kojima K, Yasukawa M, Hara M, et al. Familial occurrence of chronic neutrophilic leukaemia. *Br J Haematol*. 1999;105(2):428-430.
9. Druhan LJ, McMahon DP, Steuerwald N, et al. Chronic neutrophilic leukemia in a child with a CSF3R T618I germ line mutation. *Blood*. 2016;128(16):2097-2099. DOI:10.1182/blood-2016-07-730606
10. Duployez N, Willekens C, Plo I, et al. Inherited transmission of the CSF3R T618I mutational hotspot in familial chronic neutrophilic leukemia. *Blood*. 2019;134(26):2414-2416. DOI:10.1182/blood.2019003206
11. Serin I, Cinli TA, Tunc S, Kaynar L, Sevindik OG, Yokus O. Inherited transmission of the CSF3R T618I mutation: a familial report. *Ann Hematol*. 2023;102(2):477-479. DOI:10.1007/s00277-022-05050-z
12. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1781-1790. DOI:10.1056/NEJ-Moa1214514
13. Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(9):1870-1873. DOI:10.1038/leu.2013.122
14. Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(6):425-434. DOI:10.1038/nrc2843
15. Dong F, van Paassen M, van Buitenen C, Hoefsloot LH, Löwenberg B, Touw IP. A point mutation in the granulocyte colony-stimulating factor receptor (G-CSF-R) gene in a case of acute myeloid leukemia results in the overexpression of a novel G-CSF-R isoform. *Blood*. 1995;85(4):902-911. PMID:5731515
16. Nicholson SE, Oates AC, Harpur AG, Ziemiecki A, Wilks AF, Layton JE. Tyrosine kinase JAK1 is associated with the granulocyte-colony-stimulating factor receptor and both become tyrosine-phosphorylated after receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(8):2985-2988. DOI:10.1073/pnas.91.8.2985
17. Tian SS, Lamb P, Seidel HM, Stein RB, Rosen J. Rapid activation of the STAT3 transcription factor by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1994;84(6):1760-1764. PMID:7521688
18. Corey SJ, Burkhardt AL, Bolen JB, Geahlen RL, Tkatch LS, Tweardy DJ. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling involves the formation of a three-component com-

- plex with Lyn and Syk protein-tyrosine kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(11):4683-4687. DOI:10.1073/pnas.91.11.4683
19. Hermans MH, van de Geijn GJ, Antonissen C, et al. Signaling mechanisms coupled to tyrosines in the granulocyte colony-stimulating factor receptor orchestrate G-CSF-induced expansion of myeloid progenitor cells. *Blood*. 2003;101(7):2584-2590. DOI:10.1182/blood-2002-07-2062
 20. Zhu QS, Robinson LJ, Roginskaya V, Corey SJ. G-CSF-induced tyrosine phosphorylation of Gab2 is Lyn kinase dependent and associated with enhanced Akt and differentiative, not proliferative, responses. *Blood*. 2004;103(9):3305-3312. DOI:10.1182/blood-2003-06-1861
 21. Bartalucci N, Tozzi L, Bogani C, et al. Co-targeting the PI3K/mTOR and JAK2 signalling pathways produces synergistic activity against myeloproliferative neoplasms. *J Cell Mol Med*. 2013;17(11):1385-1396. DOI:10.1111/jcmm.12162
 22. Maxson JE, Luty SB, MacManiman JD, Abel ML, Druker BJ, Tyner JW. Ligand independence of the T618I mutation in the colony-stimulating factor 3 receptor (CSF3R) protein results from loss of O-linked glycosylation and increased receptor dimerization. *J Biol Chem*. 2014;289(9):5820-5827. DOI:10.1074/jbc.M113.508440
 23. Adam FC, Szybinski J, Halter JP, et al. Co-Occurring CSF3R W791* Germline and Somatic T618I Driver Mutations Induce Early CNL and Clonal Progression to Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Curr Oncol*. 2022;29(2):805-815. Published 2022 Feb 1. DOI:10.3390/curroncol29020068
 24. Mehta HM, Glaubach T, Long A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor T595I (T618I) mutation confers ligand independence and enhanced signaling. *Leukemia*. 2013;27(12):2407-2410. DOI:10.1038/leu.2013.164
 25. Aarts LH, Roovers O, Ward AC, Touw IP. Receptor activation and 2 distinct COOH-terminal motifs control G-CSF receptor distribution and internalization kinetics. *Blood*. 2004;103(2):571-579. DOI:10.1182/blood-2003-07-2250
 26. Hörtner M, Nielsch U, Mayr LM, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is recruited to the activated granulocyte-colony stimulating factor receptor and modulates its signal transduction. *J Immunol*. 2002;169(3):1219-1227. DOI:10.4049/jimmunol.169.3.1219
 27. Fleischman AG, Maxson JE, Luty SB, et al. The CSF3R T618I mutation causes a lethal neutrophilic neoplasia in mice that is responsive to therapeutic JAK inhibition. *Blood*. 2013;122(22):3628-3631. DOI:10.1182/blood-2013-06-509976
 28. Hunter MG, Avalos BR. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in severe congenital neutropenia transforming to acute myelogenous leukemia confer resistance to apoptosis and enhance cell survival. *Blood*. 2000;95(6):2132-2137. PMID:10706885
 29. Rohrabough S, Kesarwani M, Kincaid Z, et al. Enhanced MAPK signaling is essential for CSF3R-induced leukemia. *Leukemia*. 2017;31(8):1770-1778. DOI:10.1038/leu.2016.376
 30. Kunter G, Woloszynek JR, Link DC. A truncation mutant of Csf3r cooperates with PML-RAR α to induce acute myeloid leukemia in mice. *Exp Hematol*. 2011;39(12):1136-1143. DOI:10.1016/j.exphem.2011.08.013
 31. Mitsui T, Watanabe S, Taniguchi Y, et al. Impaired neutrophil maturation in truncated murine G-CSF receptor-transgenic mice. *Blood*. 2003;101(8):2990-2995. DOI:10.1182/blood.V101.8.2990
 32. Mitsumori T, Komatsu N, Kirito K. A CSF3R T618I Mutation in a Patient with Chronic Neutrophilic Leukemia and Severe Bleeding Complications. *Intern Med*. 2016;55(4):405-407. DOI:10.2169/internalmedicine.55.5059

33. Noguchi T, Ikeda K, Yamamoto K, et al. Severe bleeding tendency caused by leukemic infiltration and destruction of vascular walls in chronic neutrophilic leukemia. *Int J Hematol.* 2001;74(4):437-441. DOI:10.1007/BF02982088
34. Shigekiyo T, Miyagi J, Chohraku M, et al. Bleeding tendency in chronic neutrophilic leukemia. *Int J Hematol.* 2008;88(2):240-242. DOI:10.1007/s12185-008-0128-x
35. Böhm J, Schaefer HE. Chronic neutrophilic leukaemia: 14 new cases of an uncommon myeloproliferative disease. *J Clin Pathol.* 2002;55(11):862-864. DOI:10.1136/jcp.55.11.862
36. Hossfeld DK, Lokhorst HW, Garbrecht M. Neutrophilic leukemia accompanied by hemorrhagic diathesis: report of two cases. *Blut.* 1987;54(2):109-113. DOI:10.1007/BF00321039
37. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity?. *Br J Haematol.* 2002;116(1):10-18. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03234.x
38. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(4):491-505. DOI:10.1002/ajh.26481
39. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
40. Pane F, Frigeri F, Sindona M, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood.* 1996;88(7):2410-2414.
41. Maxson JE, Tyner JW. Genomics of chronic neutrophilic leukemia. *Blood.* 2017;129(6):715-722. DOI:10.1182/blood-2016-10-695981
42. Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, et al. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 2014;99(12):e244-e246. DOI:10.3324/haematol.2014.113159
43. Langabeer SE, Haslam K, Kelly J, Quinn J, Morrell R, Conneally E. Targeted next-generation sequencing identifies clinically relevant mutations in patients with chronic neutrophilic leukemia at diagnosis and blast crisis. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(3):420-423. DOI:10.1007/s12094-017-1722-2
44. Plo I, Zhang Y, Le Couédic JP, et al. An activating mutation in the CSF3R gene induces a hereditary chronic neutrophilia. *J Exp Med.* 2009;206(8):1701-1707. DOI:10.1084/jem.20090693
45. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood.* 2007;109(1):93-99. DOI:10.1182/blood-2006-02-004275
46. Dale DC, Link DC. The many causes of severe congenital neutropenia. *N Engl J Med.* 2009;360(1):3-5. DOI:10.1056/NEJMp0806821
47. Vermeersch G, Delforge M, Havelange V, Graux C, Michaux L, Devos T. Case report: Chronic neutrophilic leukemia associated with monoclonal gammopathies. A case series and review of genetic characteristics and practical management. *Front Oncol.* 2022;12:1014671. DOI:10.3389/fonc.2022.1014671
48. Bain BJ, Ahmad S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. *Br J Haematol.* 2015;171(3):400-410. DOI:10.1111/bjh.13600
49. Usuda H, Naito M, Ohyach K, Iizumi T. A case of multiple myeloma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Pathol Int.* 1997;47(12):866-869. DOI:10.1111/j.1440-1827.1997.tb03719.x

50. Kohmura K, Miyakawa Y, Kameyama K, Kizaki M, Ikeda Y. Granulocyte colony stimulating factor-producing multiple myeloma associated with neutrophilia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(7):1475-1479. DOI:10.1080/10428190310001645870.
51. Cui YJ, Jiang Q, Liu JQ, et al. [The clinical characteristics, gene mutations and prognosis of chronic neutrophilic leukemia] *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;38(1):28-32. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.006
52. Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia: a contemporary review. *Curr Hematol Rep*. 2004;3(3):210-217. PMID:15087070
53. Zhang H, Wilmot B, Bottomly D, et al. Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. *Blood*. 2019;134(11):867-879. DOI:10.1182/blood.2019000611
54. Meyer S, Feremans W, Cantiniaux B, Capel P, Huygen K, Dicato M. Successful alpha-2b-interferon therapy for chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol*. 1993;43(4):307-309. DOI:10.1002/ajh.2830430416
55. Lasho TL, Mims A, Elliott MA, Finke C, Pardanani A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia with concurrent CSF3R and SETBP1 mutations: single colony clonality studies, in vitro sensitivity to JAK inhibitors and lack of treatment response to ruxolitinib. *Leukemia*. 2014;28(6):1363-1365. DOI:10.1038/leu.2014.39
56. Lasho TL, Mims A, Elliott MA, Finke C, Pardanani A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia with concurrent CSF3R and SETBP1 mutations: single colony clonality studies, in vitro sensitivity to JAK inhibitors and lack of treatment response to ruxolitinib. *Leukemia*. 2014;28(6):1363-1365. DOI:10.1038/leu.2014.39
57. Ammatuna E, Eefting M, van Lom K, Kavelaars FG, Valk PJ, Touw IP. Atypical chronic myeloid leukemia with concomitant CSF3R T618I and SETBP1 mutations unresponsive to the JAK inhibitor ruxolitinib. *Ann Hematol*. 2015;94(5):879-880. DOI:10.1007/s00277-014-2272-0
58. Hinze A, Rinke J, Hochhaus A, Ernst T. Durable remission with ruxolitinib in a chronic neutrophilic leukemia patient harboring a truncation and membrane proximal CSF3R compound mutation. *Ann Hematol*. 2021;100(2):581-584. DOI:10.1007/s00277-020-04152-w
59. Stoner RC, Press RD, Maxson JE, Tyner JW, Dao KT. Insights on mechanisms of clonal evolution in chronic neutrophilic leukemia on ruxolitinib therapy. *Leukemia*. 2020;34(6):1684-1688. DOI:10.1038/s41375-019-0688-1
60. Itonaga H, Ota S, Ikeda T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of BCR-ABL1-negative atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophil leukemia: A retrospective nationwide study in Japan. *Leuk Res*. 2018;75:50-57. DOI:10.1016/j.leukres.2018.11.003

11 Therapie - Protokolle

- [Chronische Neutrophilen-Leukämie - Medikamentöse Tumortherapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Chronische Neutrophilen-Leukämie - Zulassungsstatus](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Nikolas von Bubnoff

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
NikolasChristianCornelius.vonBubnoff@uksh.de

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie & Onkologie
Am Klinikum 1
07740 Jena
andreas.hochhaus@med.uni-jena.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

3. Medizinischen Abteilung
Hämatologisch-Onkologisches Zentrum
Heinrich-Collin-Str. 30
1140 Wien
felix.keil@oegk.at

Prof. Dr. med. Sara C. Meyer

Inselspital, Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor
Murtenstrasse 21, 4.401
CH-3010 Bern
sara.meyer@insel.ch

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis
am Isartor
Zweibrückenstr. 2
80331 München
petrides@onkologiemuenchen.de

PD Dr. med. Juliana Schwaab

Universitätsmedizin Mannheim
III. Medizinische Klinik
Hämatologie und Internistische Onkologie
Theodor-Kulzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
juliana.schwaab@medma.uni-heidelberg.de

Prim. Dr. med. Thamer Sliwa

Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
LKH Hochsteiermark/Leoben
Vordernberger Str. 42
A-8700 Leoben
thamer.sliwa@kages.at

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).