



MLL News

30.09.2020

Pharmakogenetische Testung der Fluorouracil-Toxizität im MLL

Die pharmakogenetische Testung auf einen Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) trägt wesentlich zur Verhinderung von Fluorouracil (FU)-Toxizität bei. Die Analyse soll vor Beginn einer systemischen Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln erfolgen und ist die Basis für einen risiko-adaptierten Algorithmus der FU-Therapie nach aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Das MLL bietet ab 01.10.2020 eine pharmakogenetische DPD-Testung mittels CE-IVD zertifiziertem Testsystem für alle Patientinnen und Patienten an.

Bis zu 9% aller Menschen tragen eine *DPYD* Genvariante, die im Falle einer Therapie mit Fluorouracil (FU) zu einer verminderten Aktivität des FU-abbauenden Enzyms DPD führt, 0,1% bis zu 0,5% weisen sogar einen vollständigen DPD-Mangel auf. Obwohl eine verminderte DPD-Enzymaktivität *per se* keine klinische Relevanz hat, führt sie in Kombination mit einer systemischen Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln zu einem verminderten FU-Abbau und zu einem erheblichen Risiko schwerer Nebenwirkungen und lebensbedrohlicher Toxizität. Da ca. 30% aller schweren FU-Toxizitätsreaktionen durch einen genetischen DPD-Mangel erklärbar sind und vermieden werden könnten, empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), alle Patienten vor einer systemischen Therapie mit den FU-haltigen Arzneimitteln 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen (**EMA Recommendations 2020**). Diese Empfehlung wurde auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aufgegriffen und in die Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel aufgenommen.

Die DHGO empfiehlt deshalb zur Umsetzung dieser Vorgaben eine pharmakogenetische Testung auf das Vorliegen der vier häufigsten und klinisch bedeutsamsten Varianten des *DPYD* Gens, für die ein eindeutiger Effekt auf die DPD Enzymfunktion beschrieben ist (*DPYD**2A, *DPYD**13, Polymorphismus c.2846A>T und HaplotypB3). Sofern die genetische Analyse auf eine verminderte DPD Enzymfunktion hinweist, soll die Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln mittels eines differenzierten, risikoadaptierten Algorithmus unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankungssituation und der möglicherweise vorhandenen Therapiealternativen erfolgen (**DGHO Positionspapier 2020**).

Das MLL bietet ab dem 01.10.2020 eine moderne genetische Analyse dieser vier *DPYD* Genvarianten mittels eines CE-IVD zertifizierten Testsystem an. Die Anforderung der DPD-Testung erfolgt mittels eigenem „Untersuchungsauftrag Pharmakogenetik“, der auch **die erforderliche Einverständniserklärung nach Gendiagnostikgesetz** beinhaltet. Die unterschriebene Einverständniserklärung ist dem Untersuchungsauftrag unbedingt beizulegen, um eine unverzügliche Befundmitteilung sicherzustellen. Da die rasche Rückmeldung des Untersuchungsergebnisses zur Therapieplanung besonders wichtig ist, wird die *DPYD*



Genanalyse im MLL mehrmals wöchentlich mit einer Bearbeitungsdauer von 2 Tagen durchgeführt. Die Kosten der Untersuchung zur Bestimmung des DPD-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit einem FU-haltigen Arzneimittel werden als Regelleistung von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Mit der Einführung der DPD-Analyse am MLL soll allen Patientinnen und Patienten eine rasche und unkomplizierte pharmakogenetische Testung ermöglicht werden.

Weitere Informationen zur DPD-Testung am MLL finden Sie hier.

Autor: PD Dr. med. Gregor Hörmann, PhD

BELUGA – eine prospektive, registrierte Studie über den Einsatz von KI in der Hämatologie

Schon vor Beginn der Corona-Pandemie haben wir erfahren, wie stark die Digitalisierung unser privates und berufliches Leben immer stärker prägt und auch in Zukunft prägen wird. Dies betrifft auch Innovationen für die tägliche Arbeit im papierlosen Münchner Leukämielabor (MLL) und beispielsweise die komplette Digitalisierung sämtlicher Befunde in einer sich stetig verbessernden digitalen Infrastruktur. Doch mit Hilfe künstlicher Intelligenz (KI) beginnt ein neues Zeitalter auch für die medizinische Diagnostik.

In den letzten Monaten sind dazu viele wissenschaftliche Publikationen erschienen, die den Einsatz künstlicher Intelligenz in zahlreichen klinischen Anwendungen untersucht haben. In diesen Studien werden vielfach neuronale Netzwerke (deep neural network = DNN) genutzt, um die Anwendung von maschinellem Lernen für diagnostische Zwecke zu prüfen. Von der automatisierten Augenhintergrunduntersuchung über die Detektion von Tumorherden in Gewebsschnitten bis zum Erkennen einer COVID-19 Erkrankung im CT sind diese Systeme menschlichen Untersuchern in Geschwindigkeit und Genauigkeit zumeist gleichwertig, aber immer öfter auch überlegen. Die meisten dieser Studien haben jedoch ein retrospektives Format: Eine große Sammlung im Vorfeld annotierter Daten (oder Bilder) wird als Trainingskohorte benutzt, um neue, bislang nicht annotierte Daten durch das Netzwerk klassifizieren zu lassen.

Wir setzen nun mit der vom MLL initiierten Studie BELUGA (Better Leukemia Diagnostics Through AI; Clinicaltrials.gov, NCT04466059) prospektiv an und untersuchen, inwiefern KI-basierte Diagnostik dem konventionellen Goldstandard ebenbürtig oder ggf. überlegen ist.

Unsere KI-Ansätze greifen dabei zurück auf eine Sammlung von aktuell über 600.000 digitalisierten Blutzellen und über 300.000 digitalen Immunphänotypisierungs-Befunden, die im MLL state of the art befundet und annotiert wurden. Die mit den MLL-Daten trainierten DNN liegen jetzt als Applikationen vor. Diese werden in der BELUGA Studie über den Zeitraum von einem Jahr parallel zum Goldstandard der aktuellen Routinebefundung und Workflows auch für die Befundung der neu eintreffenden Patientenproben prospektiv verwendet. Dabei bleiben die Ergebnisse der KI geblendet. Zu bestimmten Zeitpunkten werden beide Methoden bezüglich definierter primärer Endpunkte verglichen (Sensitivität/Spezifität der Diagnosen, Zeit bis zur



Diagnosestellung). Weitere sekundäre Endpunkte betreffen die Stufendiagnostik in Richtung der Molekulargenetik oder der Chromosomenanalyse.

Erstmals wird so in einer prospektiven Untersuchung das Potenzial einer KI-geführten Diagnostik am Beispiel der Zytomorphologie und der Immunphänotypisierung untersucht. Die neu erhobenen Daten werden dabei fortlaufend zum Trainieren des Algorithmus genutzt. Es wäre schon spannend, wenn 200 Jahre nach der Geburt von Rudolf Virchow, dem Erstbeschreiber des „weißen“ Blutes, der hier beschriebene Ansatz der BELUGA-(russisch für weiß) Studie einer KI-basierter Diagnostik zum Einzug in den klinischen Alltag des Hämatologen verhilft.

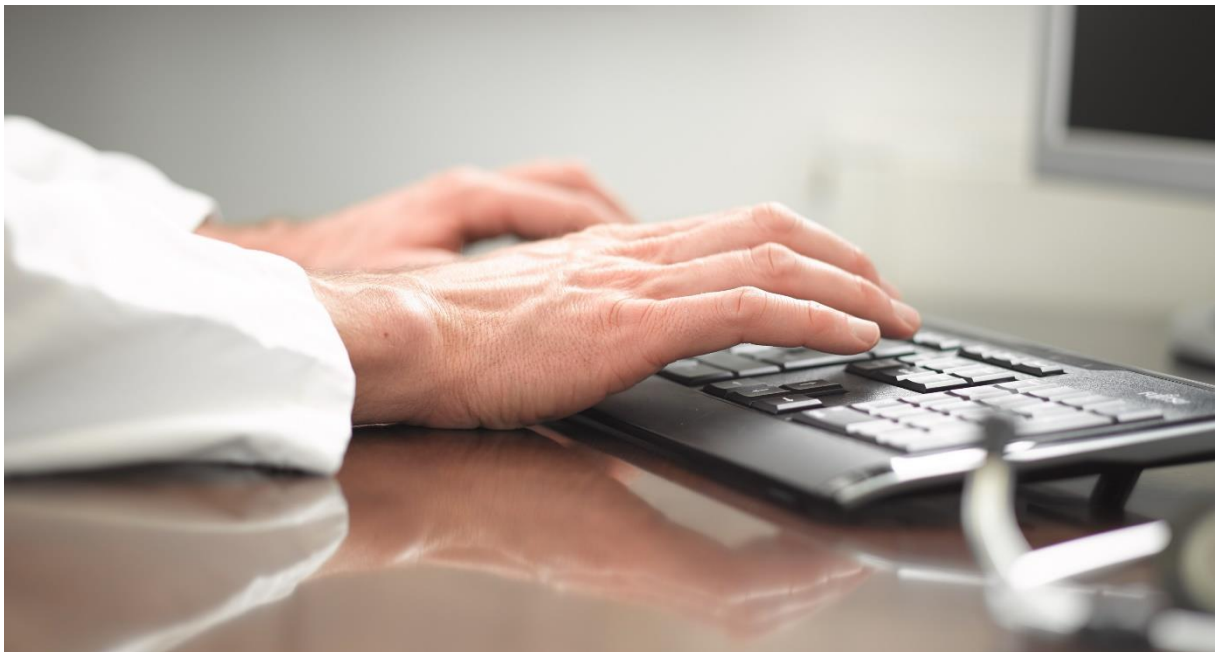
Autoren: Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach, Dr. med. Christian Pohlkamp

Ihre Meinung ist uns wichtig!

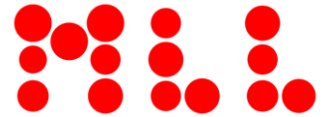
Unser Ziel ist es, die bestmögliche Leukämiediagnostik im Dienste der Patienten anzubieten und uns ständig zu verbessern. Daher möchten wir herausfinden, wie überzeugt und zufrieden unsere EinsenderInnen mit unseren Dienstleistungen sind. Wir nehmen Ihr Feedback sehr ernst und nutzen dieses, um uns weiterzuentwickeln.

Bitte nehmen Sie sich 10 Minuten Zeit und nehmen Sie an unserer anonymen Befragung teil. Hier besteht die Möglichkeit, die Zusammenarbeit mit uns zu bewerten und uns gezielt Feedback zu geben. Über den folgenden Link gelangen Sie zur Umfrage. Die Befragung läuft bis zum 31. Oktober 2020.

[Hier geht es zur Umfrage.](#)



In eigener Sache: Optimierung der Servicequalität



Es ist unsere Aufgabe, Ihnen im Münchner Leukämielabor (MLL) das aktuelle Repertoire der modernen Leukämiediagnostik anzubieten. Für eine optimale Diagnostik ist die Qualität der entnommenen Probe von großer Bedeutung, um verlässliche Untersuchungsergebnisse zu liefern und nötige Methoden auch noch im laufenden Workflow anzusetzen. Um für Sie als Einsender und die betroffenen Patienten ein optimales Ergebnis erzielen zu können, wollen wir hier einige wichtige Aspekte zu Entnahme und Versand von Blut- und Knochenmarkproben (sog. Prä-Analytik) erläutern.

Die Qualität unserer Diagnostik wird von unseren diagnostischen Methoden und dem eingesandten Untersuchungsmaterial beeinflusst.

Sehr wichtig für die Anlage des Workflows (sog. Order Control) und die finale Befundinterpretation (v.a. bei Erstdiagnosen) ist die Angabe einiger Basisinformationen. Neben klar formulierter (Verdachts)-Diagnose (reine ICD-Codes sind oft wenig hilfreich) und einer Fragestellung sind unbedingt Angaben zum Blutbild erforderlich (möglichst mit Differenzialblutbild). Bei Verlaufsuntersuchungen sind Angaben zu stattgehabter Therapie hilfreich. Die eindeutige Kennzeichnung von Begleit- und Probenmaterial (Name, Geburtsdatum, EDTA oder Heparin) ist essentiell.

Ein langer Probentransport führt zu Einschränkungen bei der Zytomorphologie (wenn wir hier ausstreichen), Zytogenetik (braucht viable Zellen) und Immunphänotypisierung. Zu diesen Untersuchungen sollte uns das Material am besten nach 1-2 Tagen erreicht haben. Auch die Molekulargenetik wird ab dem 3. Tag Transportzeit beeinträchtigt.

In dringenden Fällen garantiert ein Kurierdienst die Probenzustellung am Folgetag. Hier ist zu beachten, dass kurz vor Wochenenden der Vermerk „Samstagszustellung“ angekreuzt wird. In unserem Labor erfolgt eine Probenannahme auch an Samstagen und allen (z.T. bayrischen) Feiertagen. Zu bedenken ist auch, dass DHL derzeit leider keine Feiertagszustellungen vornimmt.

Beim Versand von Knochenmark steht natürlich die Gewinnung eines bröckelhaltigen Aspirats im Vordergrund (bitte mindestens 5ml mit EDTA und zusätzlich 5ml mit Heparin versetzt). Bei punctio sicca ist eine Knochenmarkstanze in 0,9% NaCl (nicht Formalin!) mit 1.000 IE Heparin eine mögliche Alternative; bitte dazu dann 20 ml peripheren Bluts beilegen.

Bei der Antikoagulation ist zu berücksichtigen, dass für die zytomorphologische Diagnostik EDTA (oder Citrat) notwendig, für die Zytogenetik hingegen Heparin (500 IE pro ml) erforderlich ist. Für zytomorphologische Diagnostik empfiehlt sich die Verwendung des ersten Aspirats, welches am ehesten Bröckel enthält. Falls Sie selbst Ausstriche für die Morphologie anfertigen, bitten wir, zu starke Blutbeimengung, zu „dicke“ Ausstriche und Quetschartefakte zu vermeiden sowie eine ausreichende Lufttrocknungszeit (optimal: 30-60 min) vor Verpackung und Versand zu beachten.

Wir hoffen sehr, mit diesen Hinweisen zur optimalen Nutzung und Optimierung unserer Diagnostik im Interesse Ihrer Patienten beizutragen.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp



MDS-assoziierte aberrante Phänotypen beim multiplen Myelom

Seit circa einem Jahrzehnt ist bekannt, dass bei einem Teil der Patienten mit multiplen Myelom (MM) MDS-assoziierte Veränderungen im Knochenmark bei Diagnose des multiplen Myeloms detektiert werden können oder im späteren Verlauf auftreten. Diese umfassen genetische Veränderungen, wie den Nachweis einer klonalen Hämatopoese bzw. MDS-assoziiertes zytogenetischer Veränderungen*, sowie MDS-typische aberrante Immunphänotypen**. Eine **aktuelle Studie** unterstreicht die klinische Relevanz solcher MDS-assoziierten (immun)phänotypischen Veränderungen (MDS-PA) und zeigt mögliche Wege für eine erweiterte Diagnostik beim MM auf.

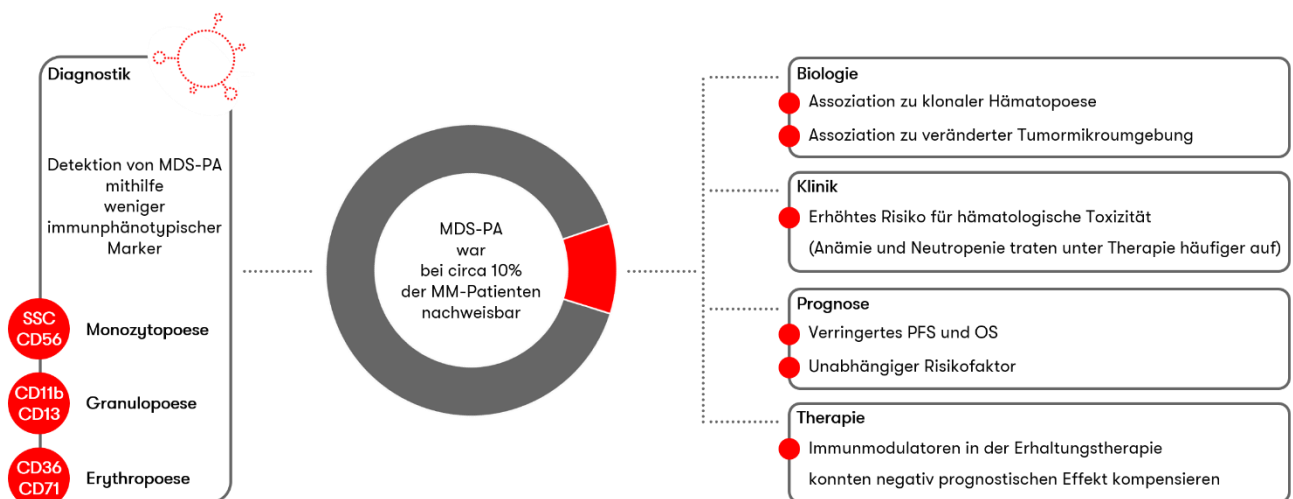


Abbildung 1: Inzidenz und klinische Relevanz MDS-assoziiertes phänotypischer Veränderungen (MDS-PA) beim multiplen Myelom in der Studie von Maia et al. (Blood 2020).

Nach ersten Literaturberichten** zur durchflusszytometrischen Nachweisbarkeit MDS-assoziiertes phänotypischer Veränderungen (MDS-PA) beim multiplen Myelom befasst sich eine aktuelle Studie (Maia et al. Blood 2020) mit der Bedeutung von



MDS-PA für Biologie, Klinik, Prognose und Therapie. Daten wurden bei Diagnose sowie nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASZT) erhoben.

Eine immunphänotypische Charakterisierung zum Zeitpunkt der Diagnose erfolgte in einer Gruppe von 285 Patienten, die an einer Therapiestudie teilnahmen. Bei 33 Fällen (11,6%) konnten im Knochen-markaspirat MDS-typische Aberrationen nachgewiesen werden, am häufigsten war dabei eine granulozytäre Dysplasie (22 Patienten), gefolgt von erythroider (10 Patienten) und monozytärer (7 Patienten) Dysplasie. Lediglich bei 5 Fällen war mehr als eine Linie betroffen.

Knochenmarkausstriche waren jedoch auch in Fällen mit MDS-PA morphologisch unauffällig. Hinsichtlich der Biologie zeigte sich eine Assoziation zu einer veränderten Tumormikroumgebung sowie zu einer klonalen Hämatopoese. Letztere wurde durch molekulargenetische Untersuchungen von 67 Patienten bei 50% der Fälle mit MDS-PA, aber nur bei 22% der Fälle ohne MDS-PA, detektiert. Die bei Diagnose detektierten phänotypischen Veränderungen bzw. die klonale Hämatopoese persistierten bei der Mehrheit der Patienten im weiteren Verlauf und nur bei einem kleinen Teil der Fälle traten MDS-PA bzw. somatische Mutationen nach HDT/ASZT neu auf.

Um die klinischen Folgen von MDS-PA evaluieren zu können, wurde eine größere Gruppe von 1.252 Patienten aus insgesamt vier Studien untersucht. Da über alle Studienkohorten hinweg nur Daten zur CD56-Expression erhoben wurden, beschränkte sich der MDS-PA-Nachweis auf die Monozyten-Linie. MDS-PA wurde bei 70 Patienten (5,6%) bei Diagnose detektiert. Patienten mit MDS-PA hatten ein erhöhtes Risiko für eine therapiebedingte hämatologische Toxizität, so traten Anämie und Neutropenie signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne MDS-PA. Zudem bestand eine Assoziation zu einem verringerten progressionsfreien- und Gesamtüberleben. MDS-PA stellte dabei einen gegenüber etablierten Risikoparametern (ISS Stadium III, erhöhter LDH-Wert, Hochrisikozytogenetik) unabhängigen Risikofaktor dar. Dem negativ prognostischen Effekt auf das Überleben konnte jedoch durch eine post-ASZT Erhaltungstherapie mit Immunmodulatoren entgegengewirkt werden.

Zusammenfassend stellt das von Maia et al. vorgeschlagene durchflusszytometrische Screening eine kosteneffiziente und schnelle Methode dar, bereits bei Diagnose Patienten zu identifizieren, die eine dysplastische Hämatopoese aufweisen. Dies kann laut Autoren insbesondere für MM-Patienten mit ungeklärter Zytopenie sinnvoll sein. Das erhöhte Risiko für eine therapiebedingte hämatologische Toxizität und der negativ prognostische Effekt, dem therapeutisch durch die Gabe von Immunmodulatoren entgegengesteuert werden kann, macht die MDS-PA-Diagnostik klinisch relevant.

Weitere Referenzen:

*Barlogie et al. Blood 2008, Usmani et al. Blood 2013, Chitre et al. Leukemia 2018

**Matarraz et al. Haematologica 2012, Matarraz et al. Leukemia 2014

Autorin: Dr. Ines Schmidts



Digitale Order Entry-Plattform ermöglicht Online-Auftragseingabe

Nutzen Sie in Zeiten zunehmender Digitalisierung administrativer Prozesse die Möglichkeiten unseres Web-basierten Portals zur digitalen Auftragseingabe. Neben einer zuverlässigen Übermittlung aller erforderlichen Daten bieten sich hier zum Beispiel die Möglichkeiten einer Nachbearbeitung von Aufträgen (auch nach Materialversand) und einer Online-Befundeinsicht.

[Hier geht es zur Registrierungsanfrage.](#)

Terminankündigungen

Onkologisches Symposium 2020

Nach dem erfolgreichen Onkologischen Symposium 2019 "Vom Biomarker zur Therapieempfehlung" findet das Format am 13.11.2020 erneut statt und wird in digitalem Format angeboten. 2019 trafen sich Experten aus der Diagnostik, die über die bedeutende Rolle der Biomarker als Wegweiser in der personalisierten Medizin berichteten und Einblicke in ihre Erfahrungen in der onkologischen Diagnostik ermöglichten.

[Hier geht es zur Anmeldung.](#)

© 2020 MLL Münchner Leukämielabor GmbH

MLL Münchner Leukämielabor GmbH

Max-Lebsche-Platz 31
81377 München, Germany
Phone: +49 89 990 17 0
Fax: +49 89 990 17 111
E-mail: info@mll.com
Internet: www.mll.com