



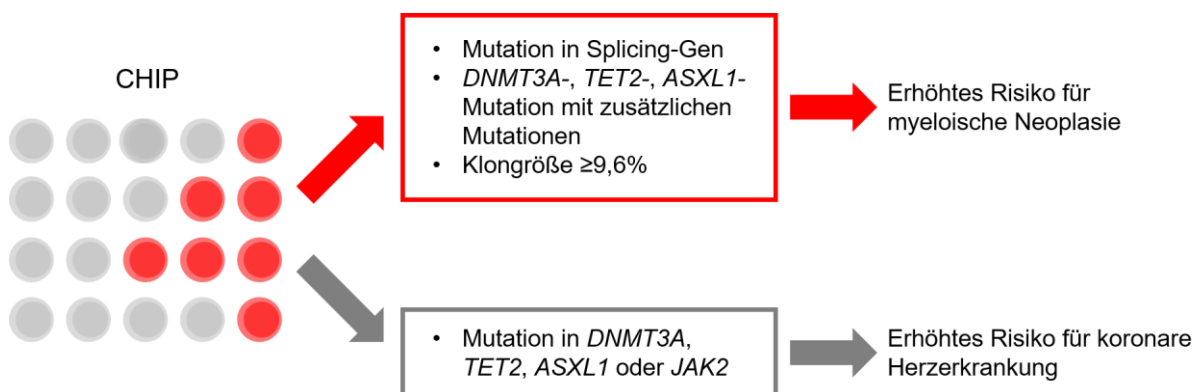
MLL News

22. Februar 2022

CHIP ist von hoher Relevanz für das individuelle Risikoprofil bei Personen im Alter von ≥ 80 Jahren

Klonale genetische Veränderungen in hämatopoetischen Zellen treten mit fortschreitendem Alter immer häufiger auch bei Personen ohne hämatologische Neoplasie auf. Durch die wachsende Anzahl an Personen im Alterssegment von ≥ 80 Jahren in unserer Gesellschaft ergibt sich die Notwendigkeit der Erforschung der klinischen Relevanz einer solchen **klonalen Hämatopoese (CHIP)**. Im Fokus steht dabei der Zusammenhang von CHIP mit der Entwicklung myeloischer Neoplasien oder kardiovaskulärer Erkrankungen für eine individuelle Risikoeinschätzung und potenzielle frühe therapeutische Intervention.

Eine kürzlich publizierte Studie von Rossi und Kollegen (Blood 2021;138 (21): 2093–2105) untersuchte Blutproben von 1794 Personen im Alter von ≥ 80 Jahren ohne diagnostizierte hämatologische Neoplasie auf Mutationen in 47 Genen, die bei myeloischen Neoplasien eine Rolle spielen.



Häufigkeit von CHIP und Effekt auf das Überleben bei Personen ≥ 80 Jahren

- CHIP bei ca. 30% der Individuen
- je älter die Person, desto häufiger CHIP
- CHIP häufiger bei Individuen mit (nicht-hämatologischen) chronischen Erkrankungen
- geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für Personen mit CHIP v.a. bei ≥ 2 Mutationen

Bei ca. 30% der Individuen wurde mindestens eine Mutation in einem der untersuchten Gene nachgewiesen, wobei am häufigsten die Gene *DNMT3A*, *TET2* und *ASXL1* betroffen waren. Je älter die Person, desto häufiger konnten CHIP-Mutationen nachgewiesen werden. CHIP-Mutationen traten ferner ca. dreimal so häufig bei Individuen mit nicht-hämatologischen chronischen Erkrankungen auf. Zudem hatten Personen mit CHIP eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit, wobei Personen mit ≥ 2 Mutationen eine noch ungünstigere Prognose zeigten (Beobachtungszeitraum bis zu 15 Jahre).

Einfluss von CHIP auf das Risiko für myeloische Neoplasien

- Abwesenheit von CHIP: hoher negativer Vorhersagewert
- Anzahl, Art und Klongröße der Mutationen als prädiktive Marker für myeloische Neoplasien
- Definition von 3 Risikogruppen mittels Mutationsstatus und ErythroNeuezyten-Indizes
- hohe prognostische Relevanz von Mutationen bei unklarer Zytopenie



Rossi und Kollegen konnten zeigen, dass CHIP-Mutationen in der untersuchten Kohorte das Risiko beeinflussen, eine myeloische Neoplasie zu entwickeln. Die Abwesenheit von CHIP stellte sich dabei als starker negativer Prädiktor heraus. Eine höhere Anzahl an Mutationen sowie Mutationen in Splicing-Genen (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), *JAK2*-Mutationen und *DNMT3A*-, *TET2*- und *ASXL1*-Mutationen mit Mutationen in weiteren Genen zeigten einen starken positiven Vorhersagewert für die Entwicklung von myeloischen Neoplasien. Das Risiko für eine myeloische Neoplasie war ebenfalls erhöht, wenn die Allelfrequenz der Mutation $\geq 9,6\%$ betrug. Anhand eines Risikoscores basierend auf dem Mutationsstatus, dem mittleren Erythrozytenvolumen (MCV >98 fL) und der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW $>14\%$) wurden drei Risikogruppen für das Auftreten einer myeloischen Neoplasie definiert. Die Kombination einer unklaren Zytopenie mit spezifischen Mutationen (**klonale Zytopenie von unklarer Signifikanz, CCUS**) war prognostisch besonders ungünstig. Das Gesamtüberleben von Personen mit dieser Konstellation unterschied sich nicht von Patienten mit einer diagnostizierten myeloischen Neoplasie.

CHIP und chronische entzündliche Erkrankungen bzw. koronare Herzerkrankungen bei Personen ≥ 80 Jahren

Auch das Risiko für koronare Herzerkrankungen war bei Individuen mit CHIP-Mutationen erhöht. Als Hochrisikomutationen stellten sich dabei *DNMT3A*-, *TET2*-, *ASXL1*- oder *JAK2*-Mutationen heraus, welche darüber hinaus auch auf ein erhöhtes Risiko für rheumatoide Arthritis hinwiesen.

Die Studie von Rossi und Kollegen zeigt die Bedeutung von CHIP für die individuelle Risikoeinschätzung und Prognose insbesondere bei älteren Personen. Eine Mutationsanalyse kann vor allem für die weitere Einordnung einer ungeklärten Zytopenie hilfreich sein. Basierend auf Forschungsergebnissen wie diesen erwägen wir stets Anpassungen und Ergänzungen unseres diagnostischen Angebots, um potenzielle Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren.

Autorin: Dr. Isolde Summerer

CLL: je komplexer der Karyotyp, umso ungünstiger die Prognose

Die **chronische lymphatische Leukämie (CLL)** ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Neben klinischen Prognosefaktoren haben einige genetische Risikofaktoren einen negativen Einfluss auf Ansprechraten und Gesamtüberleben.

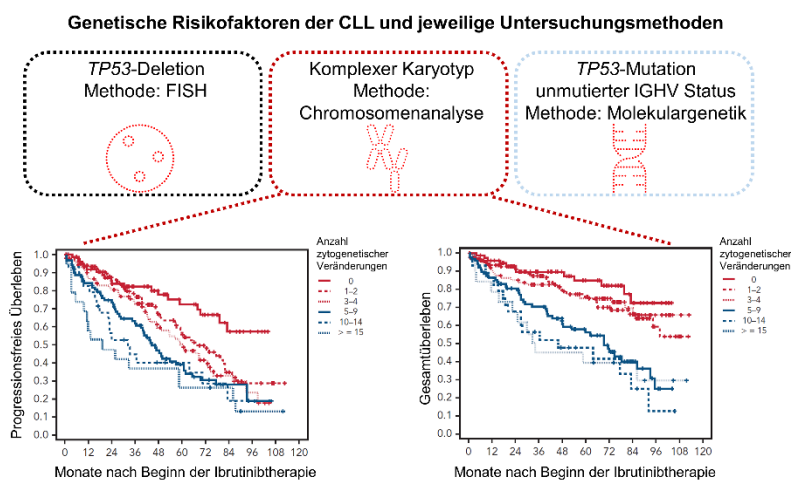


Abbildung (nach Kittai et al. Blood. 2021;138(23):2372-2382): Gezeigt sind die nach Onkopedia Leitlinien beschriebenen genetischen Risikofaktoren der CLL sowie die für die jeweilige Deletion verwendete Untersuchungsmethode. Der Einfluss des komplexen Karyotyps auf sowohl das progressionsfreie Überleben (links) als auch auf das Gesamtüberleben (rechts) wurde von Kittai et al. detailliert aufgeschlüsselt, indem das Überleben von mit Ibrutinib behandelten CLL-Patienten abhängig von der Anzahl an chromosomalen Veränderungen untersucht wurde.



Genetische Risikofaktoren der CLL

In den Onkopedia Richtlinien¹ wird die Untersuchung folgender genetischer Risikofaktoren vor Einleitung einer Therapie empfohlen:

1. TP53-Deletion (del(17p13))
2. TP53-Mutation
3. komplexer Karyotyp
4. unmutierter IGHV Status

Das Vorliegen mindestens eines dieser Risikofaktoren beeinflusst die Therapie der Patienten, da in diesen Fällen der Einsatz von BTK Inhibitoren (z.B. Ibrutinib) oder die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab in der Erstlinientherapie empfohlen wird¹.

Komplexer Karyotyp als prognostischer Faktor

Etwa 20% aller CLL-Patienten zeigen einen komplexen Karyotyp, jedoch wird seit längerem diskutiert, ab welcher Anzahl an Aberrationen der stärkste prognostische Effekt zu beobachten ist^{2,3}. Neue Daten schlüsseln diesen Zusammenhang nun weiter auf, indem das Überleben von 456 mit Ibrutinib behandelten CLL-Patienten abhängig von der Anzahl chromosomaler Veränderungen untersucht wurde⁴. Die Patienten wurden in Subgruppen anhand der Anzahl der Aberrationen bei Erstdiagnose unterteilt (0, 1-2, 3-4, 5-9, 10-14, ≥ 15). Die Autoren konnten nun zeigen, dass die Komplexität des Karyotyps eine kontinuierliche Variable für das Überleben darstellt: Patienten mit 1-2 Aberrationen zeigten ein progressionsfreies Überleben von 67 Monaten, das Vorliegen von 5-9 Aberrationen reduzierte dieses auf 45 Monate, bei ≥ 15 Veränderungen sank es weiter auf 19 Monate. Somit wird deutlich, dass nicht nur das Vorliegen eines komplexen Karyotyps an sich, sondern die Anzahl der Veränderungen einen Einfluss auf die Prognose ausübt. Für einige Patienten wurden zudem Proben im Verlauf der Erkrankung analysiert, auch hier wurde deutlich, dass eine Zunahme der chromosomalen Veränderungen mit einer schlechteren Prognose assoziiert war.

Die Rolle der Chromosomenanalyse in der Risikostratifizierung der CLL

Obwohl mehrere Leitlinien (z.B. Onkopedia) eine Analyse des komplexen Karyotyps vor Therapiebeginn empfehlen, ist die Chromosomenanalyse bislang nicht als fester Bestandteil der CLL-Diagnostik etabliert. FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) Analysen zur Detektion häufiger bzw. prognostisch relevanter Veränderungen werden standardmäßig durchgeführt, können jedoch keine Gesamtanzahl an Aberrationen bestimmen, da keine genomweite Analyse mittels FISH möglich ist. Die neuen Daten zeigen nicht nur die Bedeutung des komplexen Karyotyps als kontinuierlicher prognostischer Marker, sondern unterstreichen auch die Rolle der Chromosomenanalyse in der CLL Diagnostik, sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf der Erkrankung. Als alternative Methode kommen grundsätzlich whole-genome sequencing (WGS) Analysen in Betracht, die jedoch aktuell aus Kostengründen noch keine Standardoption in der CLL Diagnostik darstellen.

Referenzen

¹<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>

²Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007; 21(12):2442-2451.



³Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al; ERIC, the European Research Initiative on CLL. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood. 2019;133(11):1205-1216.

⁴Kittai AS, Miller C, Goldstein D, et al. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. Blood. 2021;138(23):2372-2382.

Autorin: Dr. Anna Stengel

Einsenderkommunikation und digitale Portale – unser Customer Support stellt sich vor

Jeden Tag erreichen uns im MLL hunderte Blut- und Knochenmarkproben aus unterschiedlichen Praxen, medizinischen Versorgungszentren und Kliniken. Neben einer gleichbleibend hohen Untersuchungsqualität ist eine enge Zusammenarbeit mit unseren EinsenderInnen für uns als Diagnostiklabor sehr wichtig. Eine elementare Rolle dabei spielt dabei die schnelle und zuverlässige Kommunikation intern und extern, die wir zusammen mit den notwendigen digitalen Prozessen stets zu optimieren versuchen.

Die erste Anlaufstelle dabei ist unsere Abteilung „Customer Support“ (Julia Hennig, julia.hennig@mll.com). Durch die Vernetzung mit anderen Abteilungen und den regelmäßigen und engen Austausch mit unseren ÄrztInnen, BiologInnen, ITlerInnen und Datenschutzbeauftragten ist unser Customer Support fachübergreifend immer auf dem neuesten Stand und kann Fragen zeitnah lösen oder an den/die richtige/n AnsprechpartnerIn weiterleiten.

Alltägliche Aufgaben der Abteilung Customer Support

Eine zentrale tägliche Aufgabe der Abteilung Customer Support ist die Pflege der Einsenderdaten und die Dokumentation ergänzender Informationen. Hierzu zählt die bestmögliche Erreichbarkeit (Rufnummern, E-Mail-Adressen usw.), um eine zuverlässige Kommunikation zu gewährleisten. Des Weiteren werden für jede/n EinsenderIn – sofern gewünscht – individuelle Präferenzen zu den Untersuchungsmethoden hinterlegt. Auf Basis solcher Informationen können die zuständigen MitarbeiterInnen die Aufträge unserer EinsenderInnen wunschgemäß und medizinisch korrekt ausführen und zuordnen. Auch im Rahmen der Plausibilitätsprüfung, die für jede eingehende Untersuchungsanforderung von ärztlichen Mitarbeitern durchgeführt wird, werden diese Daten benötigt und berücksichtigt.

Derartige Informationen helfen uns, Sie im Bedarfsfall zeitnah zu erreichen oder aber ggf. unnötige Rücksprachen zu vermeiden. Daher sind wir sehr dankbar, wenn Sie uns dabei unterstützen und uns diese Informationen gern auch proaktiv mitteilen. Daneben ist für unseren Customer Support die regelmäßige Kommunikation mit unserem **Probeneingang** und Sekretariat wichtig, um frühzeitig potenzielle Probleme und Herausforderungen in Bezug auf Befundübermittlung und Probenmaterial zu erkennen.

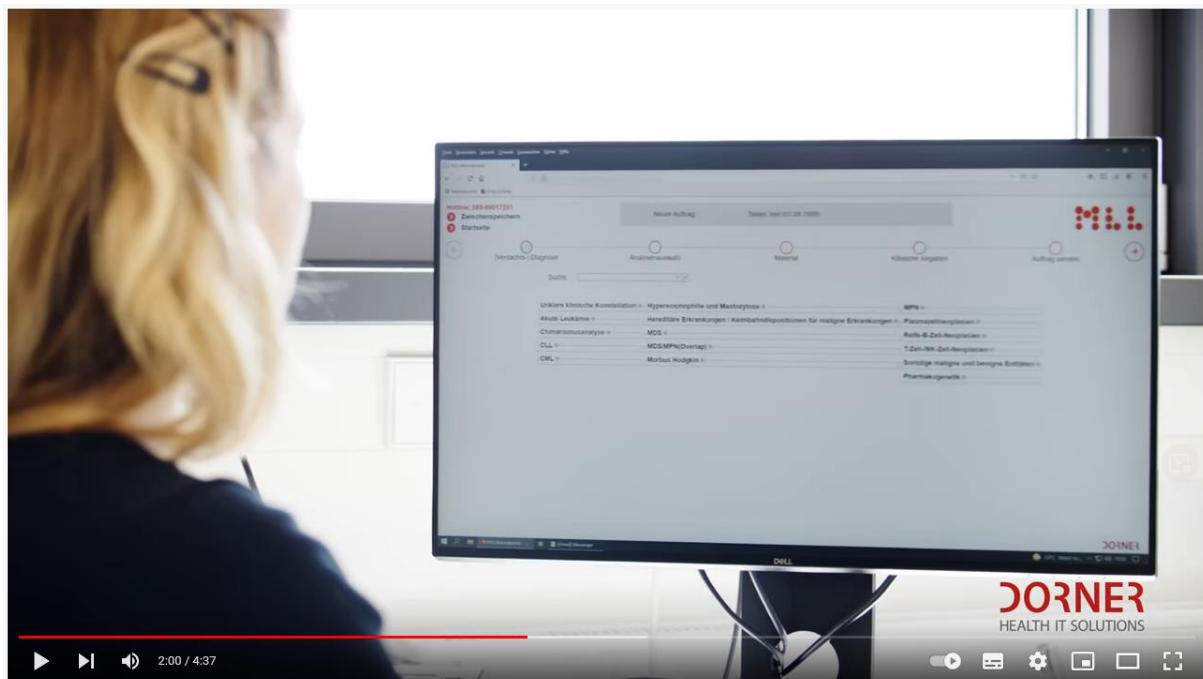
Eine der wichtigsten Aufgaben besteht zudem aus der Betreuung und Pflege unserer digitalen Portale. Derzeit bieten wir für unsere EinsenderInnen zwei digitale Portale an:

Das Befundportal und die digitalen Auftragseingabe, unser Order-Entry System.

Während das Befundportal auf einer webbasierten Lösung beruht, gilt es beim Order Entry zusätzlich, die notwendige Anbindung an das AIS/KIS (Arzt-/Krankenhausinformationssystem) vorzubereiten, umzusetzen und nachträglich – falls gewünscht – auf weitere Computer oder Standorte auszuweiten. Nach der Anbindung kann dann eine komfortable und vollständig digitale Untersuchungsanforderung durch den Arzt erfolgen.



Die wichtigsten Informationen rund um unser Order-Entry-System erfahren Sie in diesem [Film](#).



Alle Details zur Registrierung, einen Testzugang zum „Ausprobieren“ sowie ein Tutorial-Video finden Sie unter www.mll.com/orderentry.

Natürlich hoffen wir sehr, dass Sie zu jeder Zeit mit unserem diagnostischen Service und unseren digitalen Portalen zufrieden sind. Sollten Sie jedoch Kritik äußern wollen, können Sie sich mit Ihrem Feedback auch sehr gerne an unseren Customer Support (befundportal@mll.com oder orderentry@mll.com) wenden.

Zukunft & Perspektive

Unsere digitalen Portale haben wir aus unterschiedlichen Gründen entwickelt. Zum einen ist es uns ein großes Anliegen, die Auftragsplatzierung und Befundvermittlung so unkompliziert, nutzer- und umweltfreundlich wie möglich zu gestalten. Zum anderen bieten wir mit unseren Portalen einen Service an, der die häufigsten Einsender-Fragen löst: Sind meine Proben angekommen? Wie ist der Status meiner Analysen und wann kann ich mit ersten Ergebnissen rechnen? Können Sie mir ältere Befunde erneut zukommen lassen?

Die COVID-19-Pandemie oder auch die Hochwasserkatastrophe 2021 haben uns gezeigt, wie wichtig es ist, Befunde zeit- und ortsunabhängig digital einsehen zu können.

Zusätzlich spielen auch im Gesundheitswesen die Digitalisierung und die Automatisierung eine immer größere Rolle. Während vor einigen Jahren beispielsweise das Fax noch das gängigste Kommunikationsmittel war, nehmen diesen Platz immer mehr die digitalen Formate ein. Daher wird es auch in Zukunft unser Ziel sein, die Portale mit all ihren Möglichkeiten stetig weiterzuentwickeln und unsere Einsenderkommunikation immer weiter auszubauen und zu verbessern.

Bei Fragen zu den Portalen oder sonstigen Anliegen stehen wir Ihnen immer gerne zur Verfügung. Melden Sie sich gerne per Mail oder telefonisch unter:

befundportal@mll.com oder orderentry@mll.com

T: +49 (0)89 99017-551



Autorin: Julia Hennig

Research Report 2021

Auch wenn die letzten beiden Jahre von der Pandemie beherrscht wurden, haben wir die Wissenschaft nie aus den Augen verloren. Deshalb haben wir die Gelegenheit genutzt und unsere Forschungsergebnisse des Jahres 2021 für Sie zusammengefasst. Um die Lektüre zu erleichtern und unsere Daten besser zu vermitteln, haben wir verschiedene grafische Darstellungen und Zusammenfassungen eingefügt.

> [Hier geht's zum Research Report 2021](#)

Neueste Publikationen mit MLL-Beteiligung

- Berger D et al. Secondary basophilic leukemia in Ph-negative myeloid neoplasms: A distinct subset with poor prognosis. *Neoplasia*. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Gurnari C et al. A study of TERT rare variants in myeloid neoplasia. *Hematol Oncol*. 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Müller H et al. Aberrant somatic hypermutation of CCND1 generates non-coding drivers of mantle cell lymphomagenesis. *Cancer Gene Ther*. 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Simonsen AT et al. Acute myeloid leukemia displaying clonal instability during treatment: implications for measurable residual disease assessments. *Exp Hematol*. 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Tettero JM et al. Technical Aspects of Flow Cytometry-based Measurable Residual Disease Quantification in Acute Myeloid Leukemia: Experience of the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Hemasphere*. 2021;6(1):e676. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Wagner-Ballon O et al. ELN iMDS flow working group validation of the monocyte assay for chronic myelomonocytic leukemia diagnosis by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Weiß E et al. Identification of a specific immunophenotype associated with a consistent pattern of genetic mutations including SRFS2 and gene expression profile in MDS. *Cytometry B Clin Cytom*. 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)

➤ [Hier geht's zu allen Publikationen](#)

© 2022 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