



## Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP) in der Kardiologie

### Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat bei positiver Molekulargenetik
Immunphänotypisierung	-	nein
Chromosomenanalyse	-	nein
FISH	-	nein
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



## Stand: Mai 2020

### Definition und Merkmale

Unter der klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) versteht man das Vorliegen klonaler genetischer Veränderungen in Blut- oder Knochenmarkszellen bei Abwesenheit von Anzeichen einer hämatologischen Neoplasie und Fehlen einer Zytopenie. Die Inzidenz einer CHIP nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Während bei Personen unter 40 Jahren nur in seltenen Fällen CHIP detektiert wurde, wurde ab einem Alter von 70 Jahren eine klonale Hämatopoese bereits bei etwa 10% der Personen nachgewiesen. Ähnlich wie bei Patienten mit MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) oder mit einer MBL (monoklonale B-Zelllymphozytose) zeigte sich auch bei Individuen mit CHIP ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hämatologischen Neoplasie. Dieses Risiko war bei Personen mit klonaler Hämatopoese 11 bis 13-fach erhöht, jedoch war die Transformationsrate insgesamt mit 0,5-1% pro Jahr relativ gering. Im Vergleich dazu zeigte sich ein relevanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CHIP und kardiovaskulären Erkrankungen.

### Assoziation zwischen CHIP und kardiovaskulären Erkrankungen

Mittels Gesamt-Exom-Sequenzierung (d.h. Sequenzierung aller proteinkodierenden Gene) von über 17.000, nicht auf hämatologische Erkrankungen selektierten, DNA-Proben aus peripherem Blut zeigte sich eine Assoziation zwischen klonaler Hämatopoese und einer erhöhten Mortalität, wofür eine Erhöhung des Risikos für koronare Herzkrankheit und ischämischen Insult als Ursache vermutet wurde (Jaiswal et al. 2014). Weitere Untersuchungen bestätigten den Zusammenhang zwischen CHIP und kardiovaskulären Erkrankungen.

### CHIP und Atherosklerose

In einer wesentlichen Folgearbeit, wurde CHIP als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in mehreren Fall-Kontroll-Studien mit mehr als 8.000 Probanden unter Berücksichtigung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Rauchen und Bluthochdruck) im Detail untersucht (Jaiswal et al. 2017). Das Risiko für das Auftreten von koronarer Herzkrankung war bei Vorhandensein von CHIP um den Faktor 1,9 erhöht; für das frühzeitige Auftreten von Myokardinfarkten vor dem 45. bzw. 50. Lebensjahr zeigte sich bei Vorhandensein von CHIP ein 4-faches Risiko (Jaiswal et al. 2017). Die detaillierte Analyse verschiedener mutierter Gene zeigte ein besonders hohes Risiko für *JAK2* Mutationen im Vergleich zu den häufiger vorkommenden Mutationen in den Genen *DNMT3A*, *TET2* und *ASXL1*. Bei Probanden, bei denen noch kein Ereignis einer koronaren Herzkrankung aufgetreten war, wurde ein Zusammenhang zwischen CHIP und koronar-arteriellem radiologischem Kalzifikationsgrad dokumentiert, was eine Rolle von CHIP im Voranschreiten der Atherosklerose nahelegt (Jaiswal et al. 2017). Insgesamt ist das mit CHIP assoziierte kardiovaskuläre Risiko zumindest in einer ähnlichen Größenordnung wie etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen, Hyperlipidämie oder Bluthochdruck (Jaiswal et al. 2019 & 2020). Neben den epidemiologischen Daten wurde die Rolle von CHIP auch in der Pathogenese der Atherosklerose experimentell untersucht. Mehrere Arbeiten zeigten im Tiermodell, dass CHIP hierbei ursächlich für das Voranschreiten der Atherosklerose ist. Als Mechanismus werden fehlerhafte Entzündungsreaktionen der klonalen Blutzellen angenommen; insbesondere wurde für *TET2* mutierte bzw. defiziente Monozyten/Makrophagen ein proinflammatorischer Phänotyp in atherosklerotischen Läsionen beschrieben (Fuster et al. 2017; Jaiswal et al. 2017). Darüber hinaus wurde durch die Blockade der Interleukin-1 $\beta$ -medierten Entzündungsreaktion eine Verringerung der CHIP-assoziierten Atherosklerose im Mausmodell erreicht (Fuster et al. 2017).

### CHIP und Aortenklappenstenose

In einer Kohorte von 279 Patienten mit degenerativer Aortenklappenstenose ohne hämatologische Erkrankungen wurde der Einfluss von CHIP auf das Gesamtüberleben nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) untersucht. In den ersten 8 Monate nach Eingriff war das Überleben bei Patienten mit somatischen Mutationen in den Genen *DNMT3A* oder *TET2* signifikant schlechter als bei Patienten ohne solche Mutationen ( $p=0,012$ ). Insgesamt war das Mortalitätsrisiko bei Vorhandensein von Mutationen in den Genen *DNMT3A* oder *TET2* um das 3,1-fache erhöht (Mas-Peiro S et al. 2020).

### CHIP und Herzinsuffizienz

Eine andere Studie untersuchte die Rolle von CHIP in einer Kohorte von 200 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach erfolgreich revascularisiertem Myokardinfarkt. CHIP wurde in dieser Patientengruppe häufig detektiert (18,5%) und war mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ( $p=0,003$ ). Auch für einen kombinierten Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz waren die Daten in einer medianen Beobachtungsdauer von 4,4 Jahren für Patienten mit Mutationen in den Genen *DNMT3A* und *TET2* signifikant schlechter als für Patienten ohne CHIP-assoziierte Mutationen ( $p=0,001$ ). Diese Assoziation von CHIP mit eingeschränktem Langzeitüberleben und rascherer Krankheitsprogression von ischämischer Herzinsuffizienz zeigte sich, obwohl es in den Gruppen keine Unterschiede im Ausgangsniveau der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA) Klassifikation, Seattle Heart Failure Model (SHFM) Score, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, oder dem Serumspiegel von N-terminalem pro-B-Typ natriuretischem Peptid (NT-proBNP) gab (Dorsheimer L et al. 2019). Wiederum konnte im Tiermodell ein ursächlicher Zusammenhang zwischen *TET2* mutierten bzw. defizienten proinflammatorischen Monozyten/Makrophagen im Myokard und dem Voranschreiten ischämischer Herzinsuffizienz mit vermehrter kardialer Fibrose und verminderter Ejektionsfraktion gezeigt werden (Sano S et al. 2018).

### Klassifikation

CHIP wurde erst vor wenigen Jahren als neuer Begriff eingeführt (Steensma et al. 2015). Durch große Studien von insgesamt über 30.000 Blutproben konnte gezeigt werden, dass bei Personen mit unauffälligem Blutbild zum Teil Genmutationen vorliegen, die bislang vorwiegend bei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) detektiert worden waren (Genovese et al. 2014, Jaiswal et al. 2014, Xie et al. 2014). Am häufigsten waren dabei die Gene *DNMT3A*, *TET2* und *ASXL1* betroffen.

#### Kennzeichen von CHIP

(ergänzt nach Steensma et al. 2015)

- Nachweis einer klonalen Hämatopoese\*
- Abwesenheit von Dysplasien der Hämatopoese im Knochenmark
- Keine Blastenvermehrung im Knochenmark/Blut
- Ausschluss von paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), MGUS und MBL
- Progressionsrate von 0,5-1% pro Jahr

\*somatische Mutation mit einer Allelfrequenz von mindestens 2% in einem der Gene: *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *TP53*, *CBL*, *GNB1*, *BCOR*, *U2AF1*, *CREBBP*, *CUX1*, *SRSF2*, *MLL2 (KMT2D)*, *SETD2*, *SETDB1*, *GNAS*, *PPM1D*, *BCORL1* oder eine nicht krankheitsdefinierende klonale zytogenetische Veränderung

### Abgrenzung zu CCUS und MDS

CHIP ist auch ein mögliches Vorstadium eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer sonstigen hämatologischen Neoplasie, weist jedoch ein vergleichsweise geringes Progressionsrisiko auf (siehe Infoblatt Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP)). Besteht bei Vorliegen einer klonalen Hämatopoese zusätzlich eine Zytopenie, so wird dieses als CCUS (klonale Zytopenie unbestimmter Signifikanz) bezeichnet. CCUS ist mit einem deutlich höheren hämatologischen Progressionsrisiko assoziiert als CHIP (Malcovati et al. 2017). CHIP-assoziierte somatische Mutationen



---

werden auch beim MDS häufig detektiert (Haferlach et al. 2014). Beim Vollbild eines MDS liegt definitionsgemäß zusätzlich zur Zytopenie eine Dysplasie oder eine krankheitstypische zytogenetische Aberration vor (Valent et al. 2017).



Tabelle 1: Abgrenzung von CHIP und CCUS zu MDS, modifiziert nach Valent et al. 2017

	CHIP	CCUS	Niedrigrisiko MDS	Hochrisiko MDS
<b>Monoklonal/Oligoklonal</b>	+	+	+	+
<b>Zytopenie</b>	-	+	+	+
<b>Dysplasie</b>	-	-	+	+
<b>KM Blasten</b>	<5%	<5%	<5%	<20%
<b>Abnorme Durchflusszytometrie</b>	+/-	+/-	++	+++
<b>Zytogenetische Aberrationen</b>	+/-	+/-	+	++
<b>Molekulare Aberrationen</b>	+	+	++	+++

## Diagnostik

### Zytomorphologie

Kardiologische Patienten mit CHIP weisen in der Regel keine wesentlichen Blutbildveränderungen auf. Die Erythrozytenverteilungsbreite (red blood cell distribution width; RDW) ist im Mittel bei Personen mit CHIP geringfügig höher als bei Personen ohne CHIP, für den individuellen Patienten ist die Aussagekraft des RDW Wertes jedoch nicht ausreichend, um CHIP ohne molekulargenetischen Befund festzustellen oder auszuschließen. Liegt aufgrund des molekulargenetischen Befundes eine klonale Hämatopoese vor, soll im Rahmen einer zytomorphologischen Untersuchung eine Abgrenzung von CHIP (Abwesenheit von Dysplasie und Zytopenie) gegenüber CCUS (Zytopenie, aber Abwesenheit von Dysplasie) bzw. einer myeloischen Neoplasie erfolgen. Ergibt sich im Blutbild ein Hinweis auf Dysplasie oder Zytopenie, ist jedenfalls eine weiterführende hämatologische Abklärung empfohlen (siehe **Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP) in der Hämatologie**).

### Molekulargenetik

#### Unterscheidung CHIP vs. MDS schwierig

Bei kardiologischen Patienten ohne Verdacht auf das Vorliegen einer hämatologischen Neoplasie ist der molekulargenetische Nachweis von somatischen Mutationen im peripheren Blut der entscheidende Befund, um das Vorliegen von CHIP zu erkennen. Hierfür wird eine Sequenzierung der rekurrent mutierten Gene mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) durchgeführt.



Tabelle 2: Somatische Gen-Mutationen bei MDS und CHIP (Valent et al. 2017)

Gen	Chromosomen-Lokalisation	Häufigkeit*	
		MDS	CHIP
NRAS	1p13.2	+/-	-
DNMT3A	2p23	+	+
SF3B1	2q33.1	+	+/-
IDH1	2q33.3	+/-	-
GATA2	3q21.3	-	-
KIT	4q11-12	+/-	-
TET2	4q24	+	+
NPM1	5q35.1	-	-
EZH2	7q35-36	+/-	-
JAK2	9p24	+/-	+
CBL	11q23.3	+/-	+/-
KRAS	12p12-11	-	-
ETV6	12p13	-	-
FLT3	13q12	-	-
IDH2	15q26.1	-	-
TP53	17p13.1	+/-	+/-
PRPF8	17p13.3	-	-
SRSF2	17q25.1	+	+/-
CEBPA	19q13.1	-	-
ASXL1	20q11	+	+
U2AF1	21q22.31	+/-	-
RUNX1	21q22.12	+/-	-
BCOR	Xp11.4	-	-
ZRSR2	Xp22.1	+/-	-
STAG2	Xq25	+/-	-

\*Definition der Häufigkeit:  
 - <1% aller Patienten  
 +/- 1-10% aller Patienten  
 + >10% aller Patienten



## Empfehlung

Das Vorhandensein einer CHIP kann sich als Zufallsbefund aus der DNA Sequenzierung einer Person bei hämatologischer, onkologischer oder humangenetischer Indikation ergeben und erfordert ein gemeinsames hämatologisches und kardiologisches Management (Bolton KL et al. 2020). Aus kardiologischer Sicht wird ein Screening auf das Vorliegen einer CHIP derzeit nicht allgemein empfohlen, da es noch keine ausreichende Evidenz für die spezifische Behandlung des kardiovaskulären Risikos von Patienten mit CHIP gibt. Die Indikation zu einer molekulargenetischen Analyse auf das Vorliegen von CHIP sollte daher bei kardiologischen Patienten nur im Einzelfall bei unklarer Risikosituation gestellt werden (Jaiswal et al. 2020). Gegenwärtig bleibt das CHIP-assoziierte Risiko in den traditionellen kardiovaskulären Risikomodellen noch unberücksichtigt, obwohl es zumindest in einer ähnlichen Größenordnung wie etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie oder Bluthochdruck liegt. Aktuell fehlt es noch an evidenzbasierten Empfehlungen oder Therapien, die darauf abzielen, das CHIP-assoziierte kardiovaskuläre Risiko spezifisch zu senken. Die Empfehlung hinsichtlich des kardiologischen Managements von Patienten mit CHIP ist daher eine individualisierten Risikobewertung und Beratung, um das Bewusstsein der Patienten zu schärfen und das kardiovaskuläre Gesamtrisiko durch die strenge Einhaltung einer leitlinienkonformen primären und sekundären Prävention zu verringern (Bolton KL et al. 2020; Jaiswal et al. 2020).

Für das hämatologische Management wird bei Patienten mit CHIP und normalem Blutbild in regelmäßigen Abständen (zunächst nach 3 Monaten, später alle 12 Monate) ein Differenzialblutbild empfohlen, um eine mögliche Progression zu erfassen (Heuser et al. 2016). Liegt bei einem Patienten mit CHIP eine periphere Zytopenie unklarer Ursache vor, wird initial eine weiterführende hämatologische Abklärung inklusive Knochenmarkpunktion und in Folge ein Differenzialblutbild nach 1, 2 und 3 Monaten sowie folgend alle 3 Monate empfohlen (Heuser et al. 2016; siehe Infoblatt Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP)).

## Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/sonstige-maligne-und-benigne-erkrankungen/klonale-haematopoese-von-unbestimmtem-potential-chip-kardiologie.html#referenze>