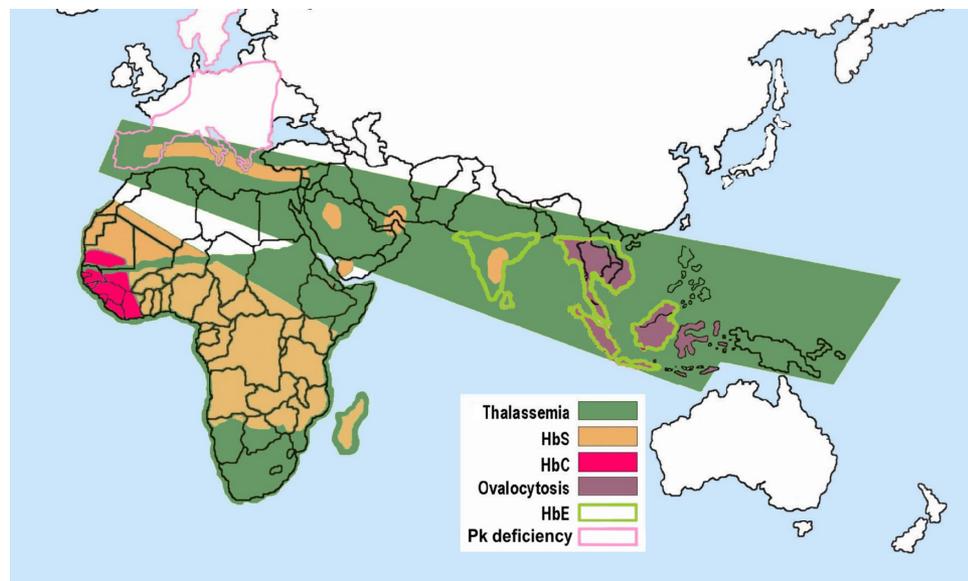
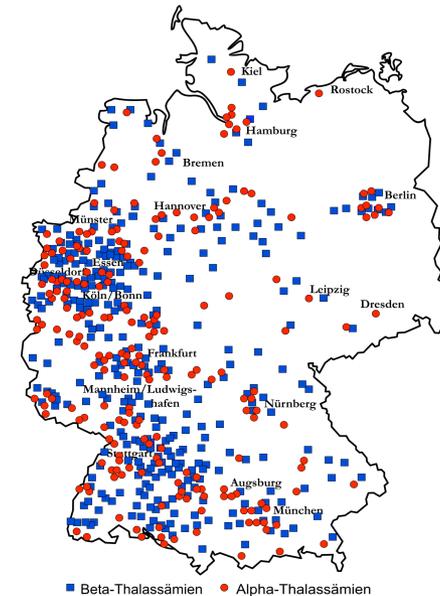


Hämoglobinopathien in Deutschland



Zugewanderte Bevölkerung



Elisabeth Kohne

Hämoglobinlabor, Universitätsklinikum Ulm

Bei der Beschäftigung mit diesem Thema stellen sich im wesentlichen drei Fragen:

- 1. die Frage nach Häufigkeit und Vorkommen**
- 2. die Frage nach der Bedeutung für die praktische Medizin**
- 3. die Frage nach der Versorgungssituation**



Hämoglobinopathien in Deutschland:

Zitate prominenter Wissenschaftler

“ Hämoglobinopathien gehören bei uns nicht mehr zu den exotischen Krankheiten „

E. KLEIHAUER und A.E. KULOZIK, Bücherei des Pädiaters 1994

“ Hämoglobinopathien nehmen zu“.

A.E. KULOZIK, Deutsches Ärzteblatt 2010



sinngemäß zitiert: “ Deutschland gehört zu den europäischen Ländern mit niedriger Prävalenz: 1/1000 Träger einer Hämoglobinopathie.“

B. Gulbis et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe, GPOH Info Letter 50. KW 2012

Inhalt des Vortrags

- **Einführung und Grundlagen**
- **Zahlenmäßig belegter Überblick bezüglich**
 - **Vorkommen**
 - **Spektrum und**
 - **Verbreitung****der Hämoglobinopathien in Deutschland**
- **Bewertung der vorgelegten Daten**
- **Besonderheiten der deutschstämmigen Bevölkerung**
- **Hämoglobinopathie-Diagnostik bei Neugeborenen**
- **Bestandsaufnahme der Versorgungssituation**
- **Zusammenfassung**



Hämoglobinopathien:

Sammelbegriff für

alle genetischen Hämoglobinkrankheiten

Die Einteilung erfolgt in zwei Hauptgruppen:

1. die Hämoglobinsynthesestörungen =



THALASSÄMIE-SYNDROME

2. die Hämoglobinstrukturdefekte =

ANOMALE HÄMOGLOBINE

Grundformen und Subtypen der Thalassämien



1

α -Thalassämie-Syndrome

- α^0 -Thalassämien
- α^+ -Thalassämien
- α -anomale Hämoglobine mit thalassämischem Phänotyp

2

β -Thalassämie-Syndrome

- β^0 -Thalassämien
- β^+ -Thalassämien
- $\delta\beta$ - und δ -Thalassämien
- γ -Thalassämien
- Hb-Lepore-Syndrome
- Hereditäre HbF-Persistenz
- β -anomale Hämoglobine mit thalassämischem Phänotyp

3

Kombinations- und Interaktionsformen

Klassifizierung der anomalen Hämoglobine

Varianten mit Gefäßverschlüssen und Hämolyse:

z.B. **HbS**, **HbC**

Varianten mit dem Phänotyp einer Thalassämie:

z.B. **HbE**, **Hb Lepore**

Instabile Hämoglobine mit Hämolyse:

z.B. **Hb Köln**, **Hb Leiden**



Varianten mit gestörter Sauerstofftransportfunktion:

= **Familiäre Erythrozytosen: z.B. Hb Ohio**

Varianten mit pathologischem Methämoglobin:

= **Familiäre Zyanosen: z.B. HbM Iwate**

Indikationen für Hämoglobinanalysen

- mikrozytär-hypochrome Anämien
- chronisch-hämolytische Anämien ungeklärter Genese
- Gefäßverschlusskrisen bei Patienten aus HbS-und/oder HbC-Verbreitungsgebieten
- durch Medikamente induzierte Anämien
- hämatologisch bedingte Erythrozytosen und/oder Zyanosen
- Hydrops fetalis-Syndrom ungeklärter Ätiologie
- präventive Fragestellungen: Familienuntersuchung, Partnerdiagnostik, Pränataldiagnostik



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Indikationen für DNA-Analysen

Thalassämie-Syndrome

- genetische Typisierung der β -Thalassämia major
- molekulare Diagnose der β -Thalassämia intermedia
- Kombinationsformen verschiedener Hämoglobinopathien
- Verdacht auf stumme β -Thalassämie-Anlageträger
- Diagnostik der α -Thalassämien
- im Rahmen genetischer Fragestellungen: Familie, Partner, Pränataldiagnostik

Anomale Hämoglobine

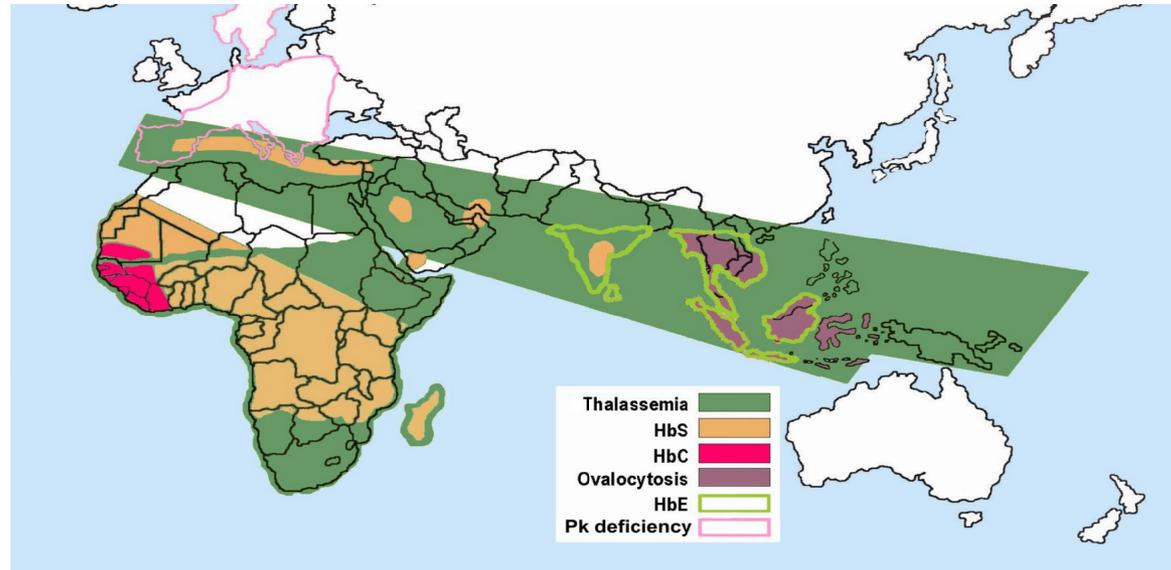
- Identitätsbestimmung seltener Anomalien
- zur Klärung bei fehlender Trennung mittels konvent. Methodik
- im Rahmen genetischer Fragestellungen: Familien, Partner, Pränataldiagnostik
- Kombinationsformen verschiedener Hämoglobinopathien



Sonstiges: Wissenschaftliche Fragestellungen

Hämoglobinopathien

Bedeutung in der globalen Medizin



- Häufigste Erbkrankheit der Weltbevölkerung
- Mit der neuzeitlichen Völkerwanderung
Ausbreitung auch nach Nord- und Mitteleuropa
- Gesundheitsproblem mit stark wachsender
Bedeutung

Hämoglobinopathien in Deutschland

Häufigkeit und Verbreitung?

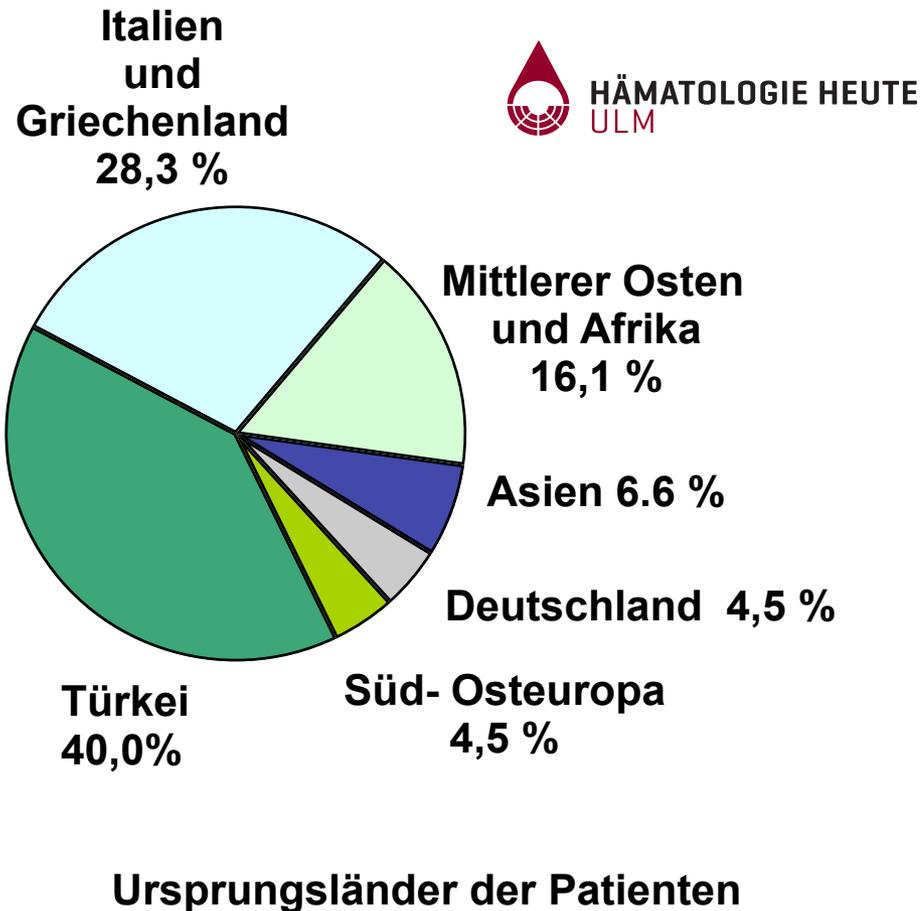


Epidemiologische Daten: nicht verfügbar

Schätzwerte:

- **0,01 % Anlageträger in der deutschstämmigen Bevölkerung ?**
- **3-4 % Anlageträger in der Bevölkerung mit Migrationshintergrund ?**
- **Sonstige Daten:
Ergebnisse einer Langzeitstudie**

Langzeitstudie Hämoglobinopathien: Material und Methoden



Material

**Blutproben von 120 475
Anämie- Patienten aus ganz
Deutschland**

**Kinder = 25 %;
Erwachsene 75 %**

Labordiagnostik

Blutbild

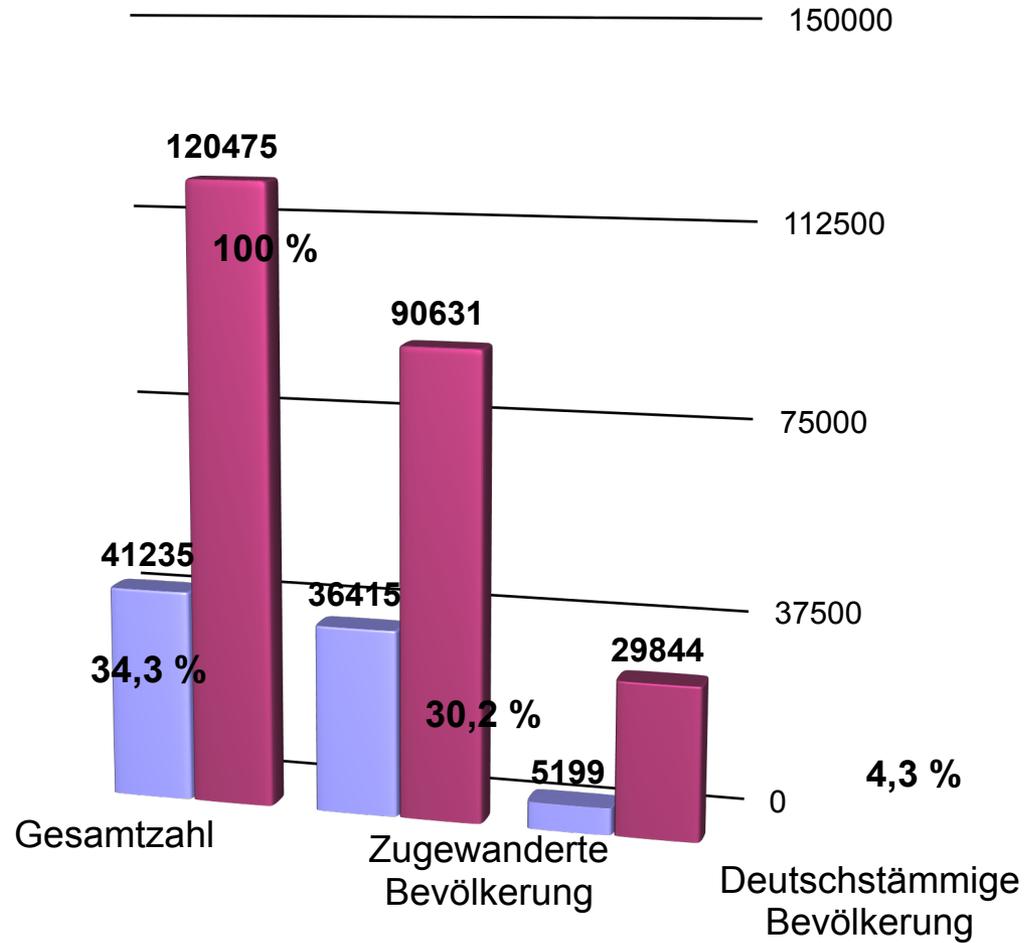
Hämoglobinanalysen

**Molekulargenetische
Untersuchungen**

bei Indikation

Gesamtergebnis: Übersicht

Gesamtzahl



Untersuchungen

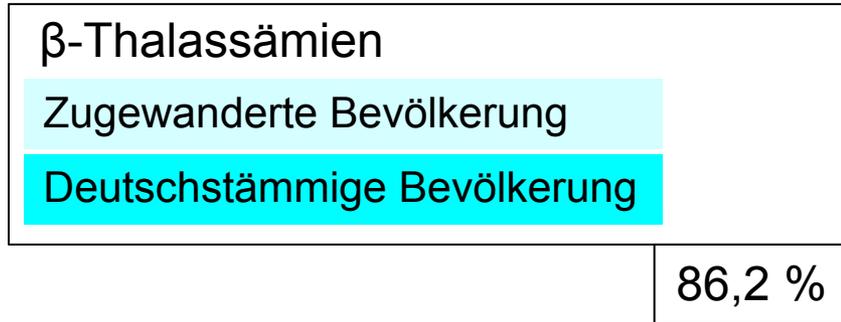
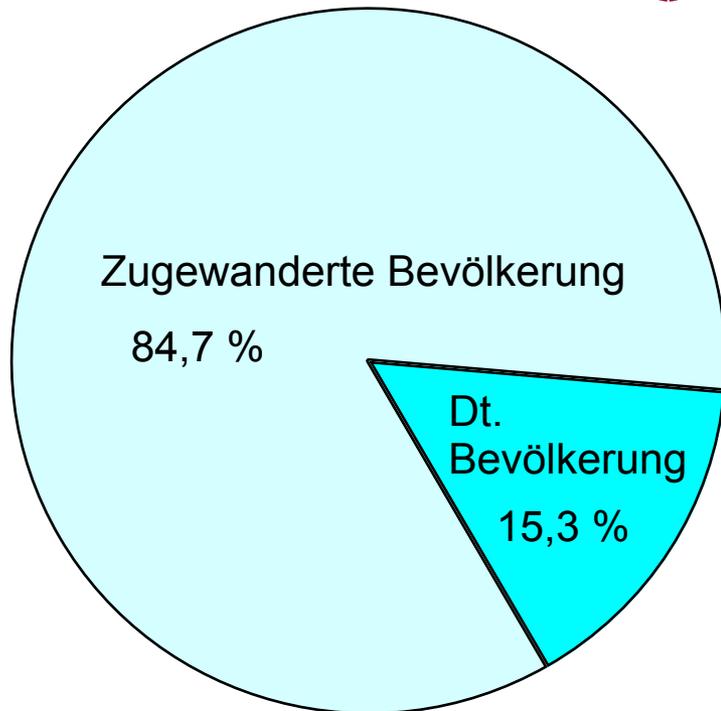
Hämoglobinopathien

β-Thalassämien

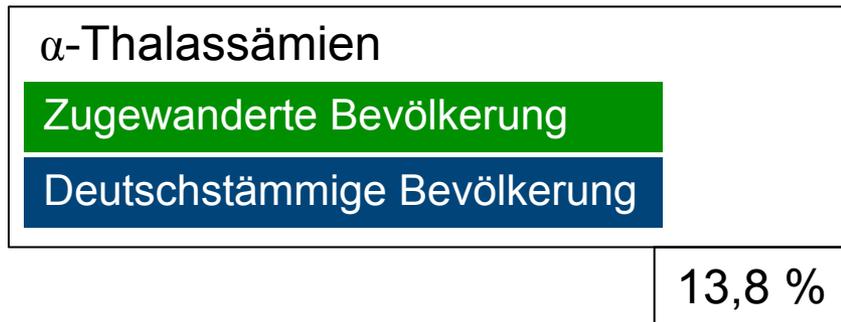
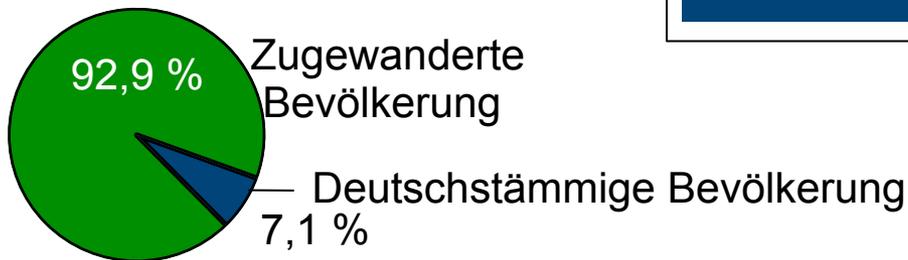


Thalassämie-Syndrome

Gesamtzahl: 30.986



α-Thalassämien



Spektrum der Thalassämie-Syndrome



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

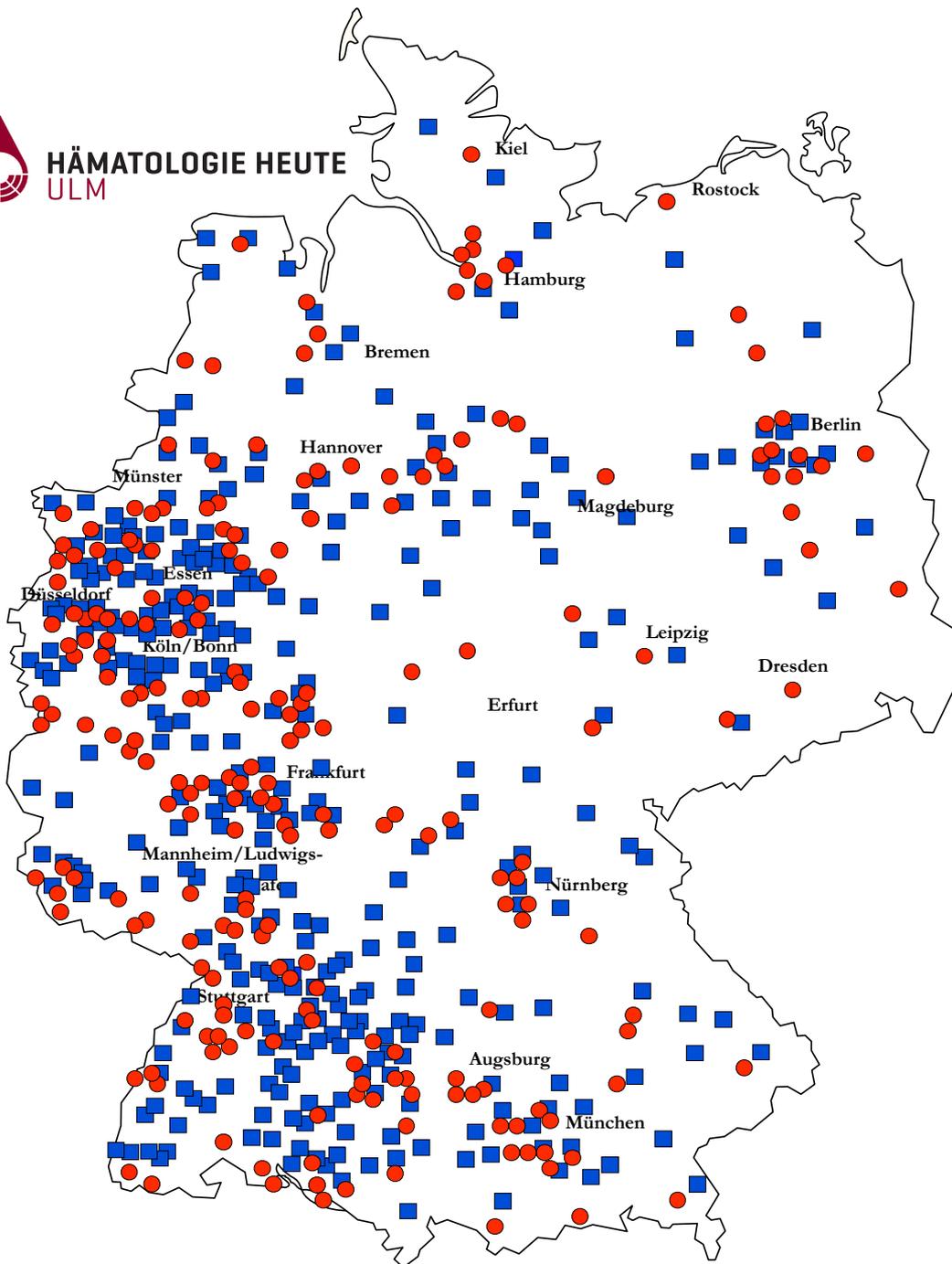
Diagnose

Anzahl Patienten

β-Thalassämia minor	26 893
β-Thalassämia major und intermedia	1 059
heterozygote Hb Lepore-Anomalien	618
heterozygote δ- und $\delta\beta$-Thalassämien	351
γ-Thalassämien	8

α-Thalassämia minor	3 813
HbH-Krankheit	412
Hb Constant Spring, Hb Icaria	22
Hb Bart's Hydrops fetalis Syndrom	4

Weitere Diagnosen: alle möglichen Kombinationsformen
- der Thalassämien untereinander
- der Thalassämien mit Hb Strukturvarianten



HÄMOGLOBINOPATHIEN IN DEUTSCHLAND

Geographische Verbreitung:
Zugewanderte Bevölkerung

■ Beta-Thalassämien

● Alpha-Thalassämien

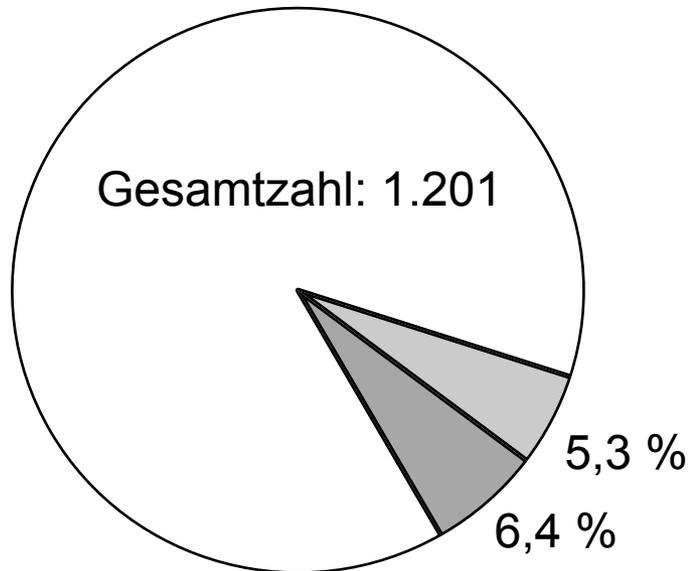
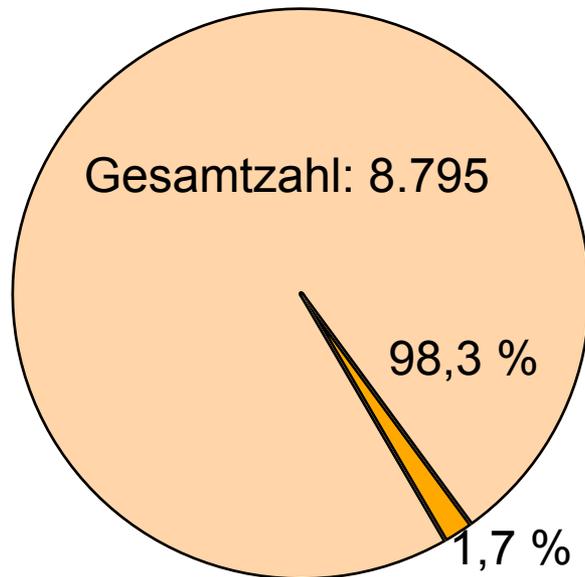
Anomale Hämoglobine

Gesamtzahl: 10.249

Weltweit häufige Formen: HbS, HbE, HbC

Zugewanderte Bevölkerung

Deutschstämmige Bevölkerung



Weltweit seltene Formen

Zugewanderte Bevölkerung

Deutschstämmige Bevölkerung

Spektrum der anomalen Hämoglobine

Anzahl Patienten

Weltweit häufige Formen

8 796

HbS und Sichelzellkrankheiten

7 186

HbE und HbE-Krankheiten

936

HbC und HbC-Krankheiten

674

Weltweit seltene Formen

1 201

Instabile Hämoglobine

216

HbM-Varianten

61

Hb-Anomalien mit Erythrozytosen

78

Sonstige Hb-Varianten

646

Sonstige Formen = alle möglichen Kombinationen

- von Hb-Varianten untereinander
- von Hb-Varianten mit Thalassämien



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Extreme Variabilität der Sichelzellkrankheit (SCD)

Genotyp	Phänotyp	Anteil %
HbSS	schwere SCD	66,0
HbSC	milde SCD	16,8
HbS β^+ -Thalassämien	milde SCD	9,1
HbS β^0 -Thalassämien	schwere SCD	5,3
HbSO Arab	schwere SCD	0,5
HbSD	variable Hämolysen Krisen	0,5
HbS Lepore	meist schwere SCD	0,2
HbSE	leichte SCD	0,1
HbS mit seltenen β -Varianten	sehr unterschiedlich	0,4

HbSS mit α-Thalassämien	modifizierte SCD	40% der HbSS-Fälle
HbSS mit HPFH	meist günstiger Einfluß	23% der HbSS-Fälle

Gesamtzahl der SCD-Diagnosen 3319 = 100 %

Schwere und mittelschwere Hämoglobinkrankheiten in Deutschland in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Anzahl Patienten

Sichelzellkrankheiten

3319

β -Thalassämia major
und intermedia

1059

α -Thalassämien

438

Weltweit seltene Hb-
Krankheiten

403

203 verschiedene Varianten

HbE-Krankheiten

349

HbC-Krankheiten

224



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Gesamtzahl der betroffenen Patienten = 5792

Bezugsgröße 41 235 Labordiagnosen

Bewertung der Ergebnisse:

- mit dem Nachweis von $> 40\ 000$ Betroffenen wird erstmals eine aussagekräftige Datensammlung vorgelegt
- auf der Basis rechnerischer Kalkulationen sind etwa 5 % der Immigranten $\cong 400\ 000$ Menschen Anlageträger einer Hämoglobinkrankheit, entsprechend einer Prävalenz von 1 : 200
- die Anzahl der dokumentierten kranken Patienten von mehr als 5000 entspricht einer Prävalenz von 1 : 16000

Fazit: 1. Schwere Hämoglobinopathien gehören offiziell in Deutschland zu den Seltenen Erkrankungen

2. Die Häufigkeit in den Großstädten und Ballungsgebieten ist vermutlich größer als die rechnerische Kalkulation

3. Die gering symptomatischen, gleichwohl nicht vollständig gesunden Anlageträger sind in Deutschland keine Seltenheit mehr.



Bemerkungen zu den α - und β - Minor-Thalassämien in der deutschen Medizin

Bedeutung für den Patienten:

1. Bei Immigranten häufigste Differenzialdiagnose bei hypochrom-mikrozytärer Anämie
2. Risiko schwerkranker Nachkommen aus der Verbindung von zwei betroffenen Partnern

Aufgaben für den Arzt:

1. Krankheitserkennung
2. Genetische Beratung, eventuell Pränataldiagnostik

In Deutschland wird die Diagnose der α - oder β -Thalassämia minor
– meistens erst bei Erwachsenen gestellt
– in vielen Fällen übersehen

Hämoglobinopathien in der deutschstämmigen Bevölkerung: Formen und Häufigkeit

Thalassämie-Syndrome

DIAGNOSEN Pat.	Anzahl/
β -Thalassämia minor	3879
β -Thal. major u. intermedia	10
Hb Lepore Heterozygotie	101
Het. $\delta\beta$ -Thalassämien	21
Hereditäre HbF-Persistenz	253
α -Thalassämia minor	302
HbH-Krankheit	18
Gesamtzahl	4584

Anomale Hämoglobine

DIAGNOSEN	Anzahl/Pat.
HbE	209
HbD	50
Seltene Formen	
Instabile Hämoglobine	216
Hämogl. mit Erythrozytosen	78
HbM-Varianten	61
falsch hohes HbA _{1c}	39
sonstige seltene Formen	260
Gesamtzahl	913

Bezugsgröße: 41 235 Labordiagnosen



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Besonderheiten in der deutschstämmigen Bevölkerung

- **Hämoglobinopathien sind selten, werden gleichwohl bei der Anämie-Diagnostik regelmäßig angetroffen**
- **empfehlenswert für die Diagnostik ist die Einhaltung folgender Regeln:**
 - **bei nicht durch einen Eisenmangel bedingten hypochromen Anämien ist eine Thalassämie-Diagnostik angezeigt**
 - **bei anderweitig nicht klärbaren hämolytischen Anämien sollte an ein instabiles Hb, z.B. Hb Köln gedacht werden**
 - **bei hämatologisch bedingten Erythrozytosen sollte (nach Ausschluß der Polyzythämia vera) an ein anomales Hb gedacht werden.**

Hämoglobinopathie-Diagnostik bei Neugeborenen

Thalassämie-Syndrome

DIAGNOSEN	Anzahl/ Pat.
Heterozygote β -Thalassämien	45
Heterozygote α -Thalassämien	42
Homozygote/compound het.	8
β - Major-u. Intermedia	
Thalassämie Heterozygote γ - Thalassämien	8
HbH-Krankheit	3
Hb Bart´s Hydrops fetalis Syndrom	1

Gesamtzahl = 107 = 1,4 % der Probanden

Bezugsgröße: 7523 Labordiagnosen,
von Kindern mit Migrationshintergrund

Anomale Hämoglobine

DIAGNOSEN	Anzahl/Pat.
HbS heterozygot	116
HbS homozygot	9
HbSC-Krankheit	4
HbC homozygot	4
HbC heterozygot	2
HbF-Anomalien heterozygot	4
HbD-Varianten heterozygot	2
HbO-Varianten heterozygot	2
HbM-Varianten	9
Sonstige Anomalien	2

**Gesamtzahl = 154 = 2,1 % der
Probanden**



Anzahl verschiedener Genotypen

▪ Thalassämie-Syndrome

β -Thalassämien

42 β -Globingen-Punktmutationen

6 β -Globingen-Deletionen

$\delta\beta$ -Thalassämien

8 $\delta\beta$ -Deletionen

γ -Thalassämien

6 $\epsilon\gamma\delta\beta$ -Deletionen

α -Thalassämien

15 α -Globingen-Deletionen

▪ Anomale Hämoglobine

β -Anomalien

116 β -Globingen-Punktmutationen

α -Anomalien

49 α -Globingen-Punktmutationen

γ -Anomalien

6 $G\gamma$ oder $A\gamma$ -Punktmutationen

$\delta\beta$ -Fusionsvarianten

4 $\delta\beta$ -Mutationen

Gesamtsumme 252



Bestandsaufnahme der Versorgungssituation

Grundproblem:

fehlende Wahrnehmung der Hämoglobinopathien
im öffentlichen Gesundheitswesen

infolgedessen:

- keine Finanzierung der erforderlichen Einrichtungen
- Deutschland hat als einziges Land in Mitteleuropa kein strukturiertes Hämoglobinopathie-Zentrum
- bis heute wird ein großer Teil der Hämoglobinopathie Arbeit von wenigen engagierten Ärzten in einzelnen Kliniken und Praxen geleistet.



Positive Entwicklungen

- gute Patientenbetreuung in der Kinder/Jugendmedizin
- erfolgreiche Stammzellentransplantationen
- Zunahme der Kenntnisse
 - • in der Labormedizin
 - • in der Humangenetik
 - • in hämato-onkologischen Fachpraxen und Kliniken



Die wichtigsten Kritikpunkte

Hämoglobinopathien

- sind kein Thema im Medizinstudium
- kommen nicht vor in der Facharzt- bzw. Teilgebietenweiterbildung

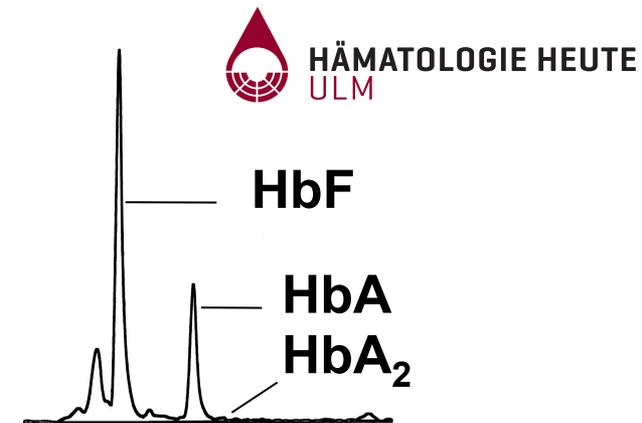
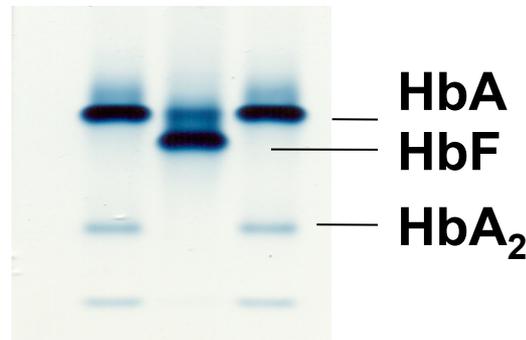
Folgeerscheinungen

- mangelhafte Erkennung einer zunehmend bedeutsamen Krankheitsgruppe
- fehlende ärztliche Kenntnisse über die Krankheitsbilder, deren Diagnostik, Therapie und Prävention

Was läuft nicht gut in der Diagnostik?

- mangelhaftes Wissen führt zur Simplifizierung eines komplizierten Spezialgebietes
- durch die unzureichenden Kenntnisse der vielfältigen Hämoglobinopathie-Formen unterbleibt häufig deren differenzierte Diagnostik
- In vielen Fällen erfolgt eine unnötige Flucht in die Gendiagnostik

Hämoglobin	g/dl
Erythrozyten	X10 ¹² /l
MCV	fl
MCH	pg



Was läuft nicht gut in der Therapie?

- in vielen Fällen Beschränkung auf symptomatische Maßnahmen
- oft wird die Bedrohlichkeit der Sichelzellkrankheit nicht gesehen
- in den meisten Fällen keine Langzeitüberwachung-/Therapie
- in vielen Fällen keine geordnete Transition von der Jugendmedizin zur Erwachsenenmedizin

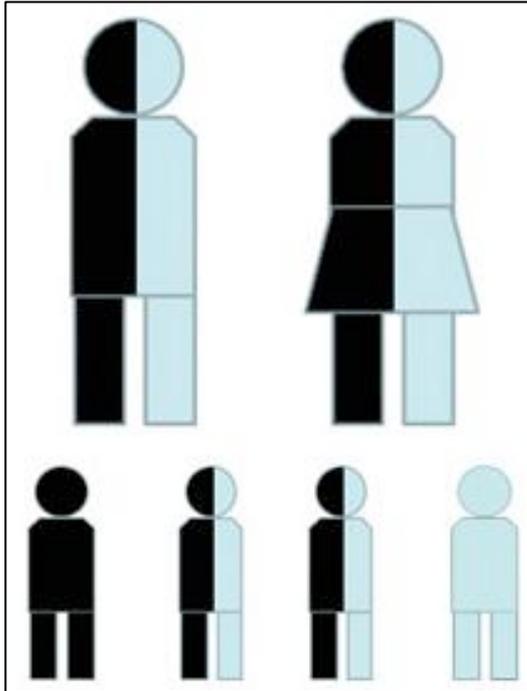


HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Beispiel für ein Versorgungsprogramm in England

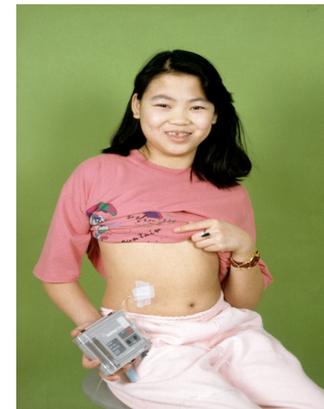
Was läuft nicht gut in der Prävention ?



- kein deutschlandweites Screening der Risikopopulationen
- keine sichere Familienuntersuchung bei Neudiagnose einer Hämoglobinopathie, keine genetische Beratung der Eltern
- keine gesicherte Pränataldiagnostik für Risikopaare
- kein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellkrankheiten

Liste der Aufgaben zur sofortigen Verbesserung der Situation

- die Hämoglobinopathien nicht länger als Nebenthema der Arbeit begreifen
- die Sicherstellung einer qualifizierten Diagnostik
- im Bereich der Therapie die Orientierung an den empfohlenen Richtlinien
- die Garantie einer effektiven Prävention



Zusammenfassung

- **Häufigkeit und Bedeutung der Hämoglobinopathien haben in Deutschland erheblich zugenommen – mit weiter steigender Tendenz**

• **Die zahlenmäßige Klassifizierung als Seltene Erkrankungen könnte sich in den Großstädten und Ballungsgebieten als Illusion erweisen**

• **Die Versorgung und Beratung der Betroffenen ist jenseits des Kindesalters kaum gewährleistet. Die große Vielfalt der Krankheiten wird nicht wahrgenommen**

- **Für eine positive Zukunftsperspektive ist eine Orientierung an den erfolgreichen Versorgungskonzepten in England und Frankreich richtungsweisend.**