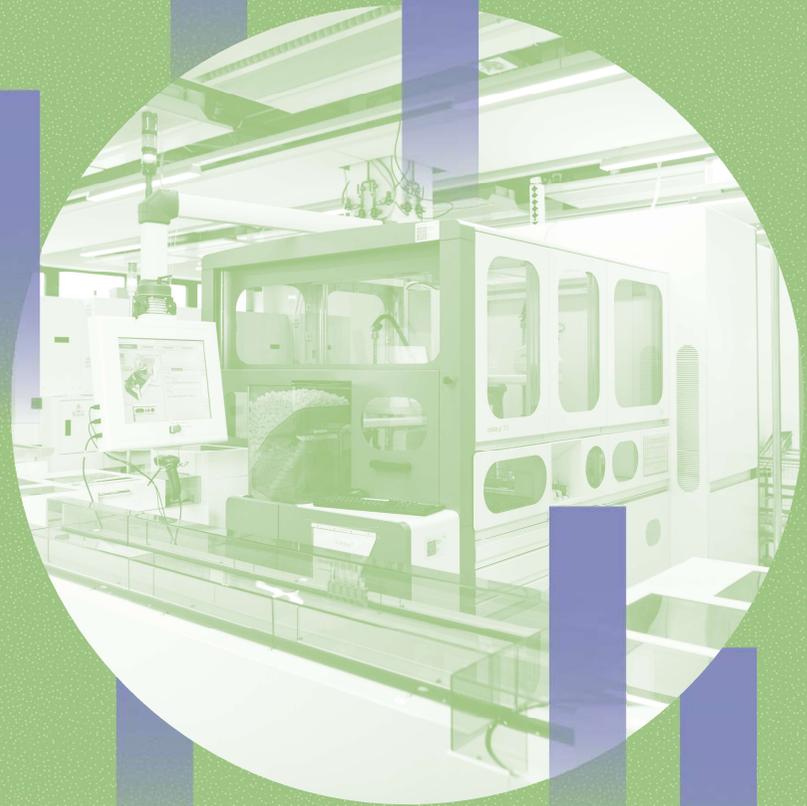


**Diagnostik von  
Hämoglobinopathien  
bei Labor Berlin**





# Inhalt

1. **Untersuchung auf Thalassämien, Sichelzellkrankheit und andere relevante Mutationen**
2. **Diagnostik**
  - 2.1 Stufendiagnostik bei Verdacht auf Hämoglobinopathie
  - 2.2 Basisdiagnostik der Hämoglobinopathien
  - 2.3 Erweiterte Diagnostik bei auffälliger Basisdiagnostik
  - 2.4 Molekulargenetische Analysemethoden zur Detektion von Hämoglobinopathien
3. **Das Wichtigste auf einen Blick**
4. **Referenzen**
5. **Kontakt**

# 1. Untersuchung auf Thalassämien, Sichelzellkrankheit & andere relevante Mutationen



Hämoglobinopathien sind einige der häufigsten genetischen Erkrankungen weltweit und stellen daher ein erhebliches globales Gesundheitsproblem dar. Ursprüngliche Hauptverbreitungsgebiete dieser Erkrankungen sind der Mittelmeerraum, Asien und Afrika. Aufgrund internationaler Migrationen sind Hämoglobindefekte jedoch zunehmend auch in vielen europäischen Regionen anzutreffen, wo sie mittlerweile als endemische Krankheiten gelten (Abb. 1).

So sind auch in Deutschland die Hämoglobinopathien ein klinisches Spezialgebiet mit wachsender diagnostischer Bedeutung geworden. Statistiken zufolge leben ca. 9 Millionen Menschen mit Migrationshintergrund aus Risikoländern in Deutschland. Daraus ergibt sich, dass ungefähr 450.000 Einwohner Träger solcher Erbkrankheiten sind. Dies entspricht einer Prävalenz von ca. 4,5%. Darunter leiden schätzungsweise 6.000 Personen an schweren klinischen Ausprägungen der Krankheit.

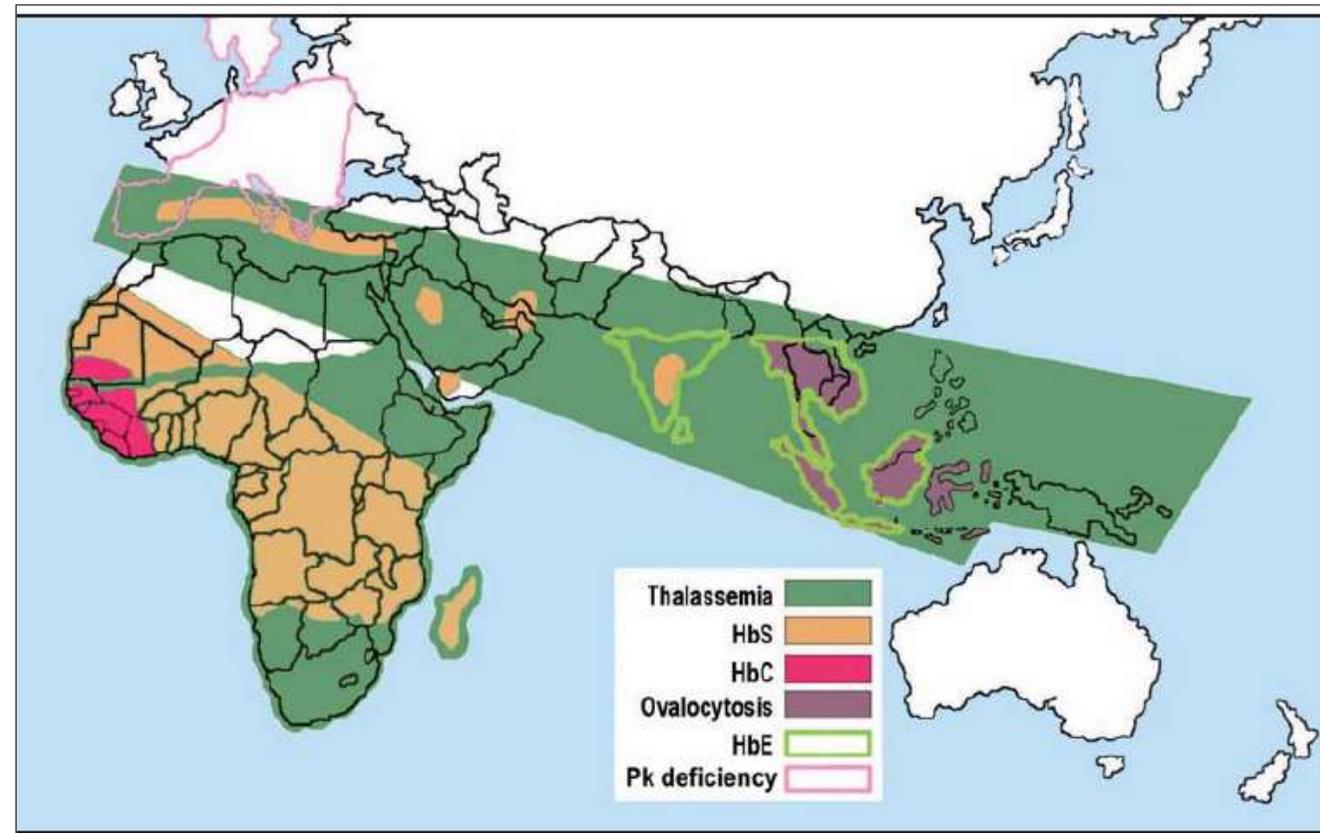


Abbildung 1: Ursprüngliche Hauptverbreitungsgebiete der Hämoglobinopathien; Hb = Hämoglobin, Pk = Pyruvatkinase (adaptiert nach Kohne et al.)<sup>1</sup>



Basierend auf den Daten der Ulmer Langzeitstudie sind die in Deutschland am häufigsten diagnostizierten Hämoglobinopathien die beta-Thalassämien und die Sichelzellkrankheit.

Im klinischen Alltag nimmt der Bedarf an Diagnostik, Betreuung und Beratung für betroffene Familien zu, einschließlich der Unterstützung bei der Familienplanung. Zudem ist eine genaue Prognoseeinschätzung für schwerwiegende Erkrankungen wie Sichelzellkrankheit und Beta-Thalassämie intermedia oder major, die meist im Kindesalter diagnostiziert werden, zunehmend gefragt.

Untersuchungen	Gesamtzahl (Anteil in %)	Bevölkerung mit Migrationshintergrund	Bevölkerung ohne Migrationshintergrund
gesamt	100 621 (100)	73 615 (73,2)	24 006 (26,8)
Hämoglobinopathie- Diagnose	34 228 (34,0)	29 784 (29,6)	4 444 (4,4)
<b>Formen der Hämoglobinopathien</b>			
Thalassämie-Syndrome gesamt	25 798 (25,6)	21 891 (29,7)	3 907 (14,5)
beta-Thalassämien	23 330 (23,2)	19 637 (26,7)	3 693 (13,7)
alpha-Thalassämien	2 468 (2,4)	2 254 (3,1)	214 (0,8)
Hämoglobinvarianten gesamt	8 430 (8,4)	7 893 (10,7)	537 (2,0)
davon Hb S-Varianten	6 225 (6,2)	6 225 (8,5)	0 (0)

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der diagnostizierten Hämoglobinopathien in Deutschland; Hb S= Sichelzellhämoglobin (adaptiert nach Kohne et al. Ulmer Auswertung)<sup>2</sup>

## 2. Diagnostik



### 2.1 Stufendiagnostik bei Verdacht auf Hämoglobinopathie

Bei Verdacht auf eine Hämoglobinopathie ist ein umfangreiches Spektrum verschiedener Laboruntersuchungen erforderlich, welche im Rahmen einer Stufendiagnostik durchgeführt werden. Die aktuellen deutschen Leitlinien<sup>3,4</sup> für Thalassämie und Sichelzellkrankheit sowie die entsprechenden internationalen Richtlinien empfehlen zur Bestätigung der Diagnose nach erfolgter Basisdiagnostik eine molekulargenetische Testung. Diese molekulargenetische Diagnostik der Hämoglobin-Gene ist komplex, erfordert spezifische Fachkenntnisse und eine intensive Kooperation zwischen Labor und Klinik. Labor Berlin bietet hierfür eine etablierte Plattform für interdisziplinäre Zusammenarbeit, unter anderem mit der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité sowie den Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin des Vivantes Netzwerks für Gesundheit GmbH.

### 2.2 Basisdiagnostik der Hämoglobinopathien

Mit der Basisdiagnostik bestehend aus einer Auftrennung der Hämoglobine (mittels *High Performance Liquid Chromatographie*, HPLC), einem Blutbild inkl. Differenzialblutbild und der Bestimmung des Eisenstatus, kann eine vorläufige Diagnose gestellt werden. Obwohl die HPLC-Analyse zwar als Goldstandard für das Screening auf Hämoglobinopathien gilt, können mit ihr bestimmte Zustände wie eine alpha-Thalassämie, verschiedene Hämoglobinvarianten und das gleichzeitige Vorliegen von Mutationen im alpha- **und** beta-Globin-Lokus nicht sicher diagnostiziert werden.

### 2.3 Erweiterte Diagnostik bei auffälliger Basisdiagnostik

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung ist die molekulargenetische Testung ein integraler Bestandteil der Diagnostik von Hämoglobinopathien geworden. Diese Tests identifizieren spezifische Mutationen und liefern oft wichtige Anhaltspunkte über die zu erwartende klinische Ausprägung der Erkrankung. Die Indikationen für eine molekulargenetische Testung umfassen:

- Eine auf Grundlage der Basisdiagnostik wahrscheinlich schwere Erkrankung, wie etwa eine Thalassaemia intermedia oder major oder Sichelzellkrankheit.
- Nicht eindeutige oder widersprüchliche Befunde der Basisdiagnostik im Vergleich zur klinischen Symptomatik.
- Screening im Rahmen der Familienplanung<sup>5</sup>.
- Bestätigung einer Hb-Variante, die mittels HPLC-Analyse identifiziert wurde (verschiedene Varianten mit der gleichen analytischen Retentionszeit).



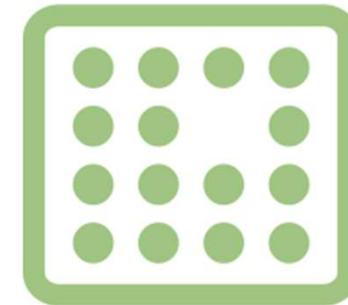
## 2.4 Molekulargenetische Analysemethoden zur Detektion von Hämoglobinopathien

Die molekulargenetische Analytik bei Labor Berlin umfasst fortgeschrittene Techniken wie die MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) zur Erfassung aller großen Deletionen im alpha- oder beta-Globin-Lokus. Zudem erfolgt die Sanger Sequenzierung der Hämoglobin-Gene *HBA1*, *HBA2* und *HBB* einschließlich ihrer Promotorregionen. Für die Identifizierung schwer nachweisbarer gemischt heterozygoten genetischer Anomalien im alpha-Globin-Lokus, erfolgt die Allel-spezifische Amplifikation mittels GAP-PCR zur Erfassung der sieben häufigsten Deletionen und die Triple-PCR zur Detektion von Triplikationen. Diese molekulargenetischen Methoden werden nach klinischer Notwendigkeit und auf Grundlage der Basisdiagnostik stufenweise angewandt, um das breite Spektrum an Mutationen effizient zu erfassen.

## Einsenderinformation

- Die verschiedenen diagnostischen Verfahren werden wöchentlich durchgeführt.
- Aufgrund der umfassenden Stufendiagnostik kann die Dauer bis zum Erhalt des abschließenden Befundes bis zu vier Wochen betragen.
- Als Probenmaterial wird EDTA-Blut benötigt.
- Eine Einwilligungserklärung nach Gen-Diagnostikgesetz (GenDG) ist für die Durchführung der Diagnostik obligatorisch, auch wenn nur eine HPLC-Analyse angefordert wird.

Für Fragen und weitere Beratung stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und unterstützen Sie bei der Klärung der Diagnoseergebnisse



## 4. Das Wichtigste auf einen Blick



- 1** Heterogenität der Hämoglobinopathien mit einer Gesamtprävalenz von ca. 4,5%
- 2** Bedeutung für klinische Überlegungen und Familienplanung
- 3** Labormedizinische Stufendiagnostik zur umfassenden Untersuchung
- 4** Molekulargenetische Analyse als unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik
- 5** Erforderlich: EDTA-Blutprobe und Einwilligungserklärung gemäß GenDG

## 5. Referenzen

- Kompendium der Hämoglobinopathien, E.Kohne. 2012
- Hämoglobinopathien – eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte, Kohne und Kleihauer, Dtsch Arztebl Int 2010; 107(5): 65-71; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0065
- Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie ([https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l\\_S1\\_Thalassaemien\\_2023-02\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf))
- Leitlinie AWMF 025/016 Sichelzellkrankheit ([https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellkrankheit\\_2020-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12.pdf))
- EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. J.Traeger-Synodinos, Eur J Hum Genet. 2015 Apr;23(4):560

## Fachbereich Laboratoriumsmedizin & Toxikologie

Direktor: Prof. Dr. Kai Kappert

Leitung: Peggy Kießling

Priv- Doz. Dr. Dr. Amir Jahic

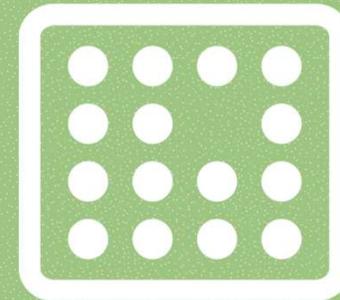
PD Dr. Dr. Andreas Weimann

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Sylter Straße 2

13353 Berlin

[www.laborberlin.com](http://www.laborberlin.com)



## Kontakt:

Dr. rer. nat. Alexandra-Sittka-Stark

[Alexandra.Sittka-Stark@laborberlin.com](mailto:Alexandra.Sittka-Stark@laborberlin.com)



Akkreditiert nach DIN EN ISO/IEC  
17025: 2018