

Hämoglobinopathien

„Immer häufiger, hohe Dunkelziffer und viel zu oft unerkant“

Hämoglobinopathien gehören weltweit zu den häufigsten Erbkrankheiten, ursprünglich vor allem im Mittelmeerraum, Afrika und Asien vorkommend. Zuwanderungen aus diesen Gebieten haben inzwischen jedoch dazu beigetragen, dass inzwischen rund fünf Prozent der in Deutschland lebenden Menschen diesen Defekt des Hämoglobin-Gens in sich tragen – der in der ärztlichen Praxis allerdings noch viel zu selten erkannt wird. Detail-Informationen zu den mit Hämoglobinopathien einhergehenden Krankheitsbildern erhielt der änd von Dr. Dominik Markel, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie beim amedes MVZ wagnerstibbe in Hannover.



©amedes

MVZ wagnerstibbe, Hannover Markel: „Kinderwunsch gestaltet sich bei Hämoglobinopathien mitunter schwierig und erfordert gut aufgestellte Behandlungsteams und detaillierte Beratung.“

Herr Dr. Markel, was verbirgt sich hinter Hämoglobinopathien und wie viele Menschen betrifft dieser Gendefekt weltweit und bei uns?

Bei Hämoglobinopathien handelt es sich um angeborene Erkrankungen des Hämoglobinmoleküls, bei der die Struktur, die Funktion oder Bildung dieser Eiweißverbindung gestört sind – abhängig davon, auf welchem Gen die Veränderungen an den Eiweißmolekülen liegen.

Ungefähr sieben Prozent der Weltbevölkerung gelten als „Anlageträger“, was nicht zwangsläufig bedeutet, dass diese Menschen auch an einer Hämoglobinopathie erkranken. Doch sie können den Defekt des Hämoglobin-Gens an ihre Kinder weiter vererben. Sind beide Elternteile Träger dieses Gendefekts, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ihre Kinder ebenfalls „Anlageträger“ werden und/oder auch an einer Hämoglobinopathie erkranken.

Leider gibt es keine genauen Zahlen zu den hierzulande Erkrankten, die Dunkelziffer ist vermutlich hoch. Man geht davon aus, dass mindestens fünf Prozent der in Deutschland lebenden Bevölkerung einen Defekt des Hämoglobin-Gens in sich trägt, Tendenz steigend und mit einer hohen zu erwartenden Zunahme.

Warum erwarten Sie zunehmende Erkrankungszahlen bei uns?

Die typischen Endemiegebiete für Hämoglobinopathien befinden sich überall dort, wo auch Malaria vorkommt – also in Afrika, in den arabischen Ländern, in Süd-Ost-Asien, aber auch in Zentralamerika und in den USA. In Europa kommen diese vielfältigen erblichen Störungen des roten Blutfarbstoffs hauptsächlich in Italien, Griechenland und in der Türkei vor.

Durch die zunehmende Globalisierung und Zuwanderung sehen wir uns inzwischen auch in Deutschland immer häufiger mit entsprechenden und durchaus variablen Krankheitsbildern konfrontiert. Bei entsprechender genetischer Diagnostik hinsichtlich angeborener Anämien finden sich bei bis zu 30 Prozent der nach Deutschland immigrierten Menschen solche Gendefekte.

Welche Formen von Hämoglobinopathien gibt es und welche sind am verbreitetsten?

Hämoglobinopathien gestalten sich sehr vielfältig und ziehen ein breites Spektrum an damit verbundenen Symptomen nach sich. Am verbreitetsten sind die sogenannten Thalassämien – unterschieden in Alpha- und Beta-Thalassämien – und die Sichelzellerkrankheit. In Europa kommen Beta-Thalassämien am häufigsten vor, denen eine Mutation im Betaglobin-Gen zugrunde liegt. Analog dazu befindet sich bei Alpha-Thalassämien die Veränderung auf dem Alphaglobin-Gen.

Bei der Sichelzellerkrankheit handelt es sich ebenfalls um Mutationen im Bereich des Beta-Globins. Dabei faltet sich das Hämoglobin falsch und unter dem Mikroskop fällt die dadurch hervorgerufene typische sichelartige Form der roten Blutkörperchen auf.

Was für Beschwerden rufen diese Erkrankungen hervor?

Eine typische Blutbildveränderung von Thalassämien ist die hypochrome mikrozytäre Anämie, deren Symptome wiederum vom Schweregrad abhängen. Milde Formen – auch Thalassaemia minima oder minor genannt – verlaufen üblicherweise beschwerdefrei und zeigen sich nur in geringen Blutbildveränderungen wie einer Mikrozytose, Hypochromie oder Erythrozytose und erfordern keine Behandlung oder weitere Kontrolluntersuchungen.

Schwerere Formen – als Thalassaemia intermedia oder major bezeichnet – äußern sich meist in einer ausgeprägten hämolytischen Anämie mit intensivem Behandlungsbedarf bis hin zu regelmäßigen Bluttransfusionen oft bereits ab dem Säuglingsalter.

Die Sichelzellerkrankheit, an der hierzulande derzeit schätzungsweise rund 3.000 Kinder und Erwachsene erkrankt sind, führt zu einer gestörten Durchblutung bis hin zu Gefäßverstopfungen mit daraus resultierenden Mini-Infarkten bis hin zu klassischen Schlaganfällen und Herzinfarkten. Hinzu kommen neben der chronischen Blutarmut akute Schmerzkrisen – vor allem Knochenschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel sowie akute und chronische Organschäden. Durch eine gestörte Milzfunktion haben die Betroffenen auch eine erhöhte Anfälligkeit für schwere Infekte/Infektionen. Diese Form der Hämoglobinopathien ist daher noch immer mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden.

Wie werden diese Erkrankungen diagnostiziert?

Die Diagnostik beginnt üblicherweise in der hausärztlichen Praxis – zum einen mit einer Blutbildbestimmung und zum anderen mit einer (familiären) Anamnese aufgrund der geschilderten oder ersichtlichen Symptomatik. Bei der Labordiagnostik fallen häufig – aber nicht immer – Zeichen einer Anämie oder Mikrozytose (= vermindertes MCV) auf, manchmal auch ein Eisenmangel, der dann noch einmal gesondert abgeklärt werden muss mit weiteren Blutuntersuchungen. Ein Indiz: Bei Hämoglobinopathie-Patientinnen und -Patienten können die roten Blutkörperchen deutlich kleiner sein.

Falls sich hier jedoch (noch) nichts Eindeutiges abzeichnet, empfiehlt es sich, den sogenannten Mentzer-Index auszurechnen – eine einfache und schnelle Methode, um die Ursachen einer mikrozytären hypochromen Anämie einzuschätzen. Dabei wird der Quotient aus MCV (in fl) und der Erythrozytenzahl (in Mio/Mikroliter) errechnet. Ein Index >13 spricht für eine Eisenmangelanämie, ein Index <13 für eine Beta-Thalassämie. Dieser Quotient dient zur ersten Diskriminierung, ein Mentzer-Index über 13 schließt eine Hämoglobinopathie nicht aus.

Weiterführend bietet sich die Hb-Elektrophorese per Laboruntersuchung an, mit der sich sowohl Beta-Thalassämien als auch die Sichelzellkrankheit gut diagnostizieren lassen, nicht aber eine Alpha-Thalassämie. Hier kommt dann der Fachbereich „Hämatologie“ für weiterführende genetische Analysen ins Spiel.

Im Falle einer anstehenden Familienplanung sollte zusätzlich jemand aus dem Bereich Humangenetik hinzugezogen werden.

Welche Behandlungsoptionen gibt es derzeit?

Bei schweren Formen der Hämoglobinopathien bereits im Kindesalter liefern Knochenmarktransplantationen die besten Ergebnisse, denn im Idealfall sind die Betroffenen danach beschwerdefrei. Ansonsten kommen – wie auch für ältere Patientinnen und Patienten – Bluttransfusionen in Betracht, deren Häufigkeit vom Schweregrad der Erkrankung abhängt. Solche Transfusionsprogramme verringern sowohl die Symptome als auch das Risiko für Begleit- oder Folgeerkrankungen, gehen aber mit der Gefahr einer Eisenüberladung einher. Der Eisenüberschuss muss dann medikamentös, üblicherweise mit Eisenchelatoren, reduziert werden; der Einsatz dieser Präparate geht jedoch nicht selten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einher.

Bei der Sichelzellkrankheit geht es vor allem darum, den HbS-Wert im Blut nicht zu hoch werden zu lassen und den Ziel-Hb in der Regel zwischen 8-10 g/dl einzupendeln, beispielsweise mit Aderlässen. Denn bei höheren Werten drohen bei den Betroffenen Gefäßverschlüsse. Manchmal kommen auch Bluttransfusionen ins Spiel oder der Wirkstoff Hydroxycarbamid. Außerdem kommen weitere Arzneistoffe je nach Bedarf hinzu, beispielsweise Analgetika, ASS zur Blutverdünnung, ACE-Hemmer oder Antibiotika. Hier ist auch der zugrundeliegende Subtyp der Hämoglobinopathie entscheidend.

Eine einst zugelassene Gentherapie zur Behandlung der Sichelzellkrankheit hat sich hierzulande nicht durchgesetzt wegen zu hoher Kosten. Sie wurde daher inzwischen wieder vom Markt genommen. In Großbritannien ist die CRISPR/Cas-Methode („Gen-Schere“) als gentherapeutischer Behandlungsansatz zugelassen.

Schwangere mit Hämoglobinopathien stellen das Behandlungsteam vor besondere Herausforderungen – warum?

Hämoglobinopathien können das Komplikationsrisiko während der Schwangerschaft sowohl für die werdende Mutter als auch für das Ungeborene erhöhen, beispielsweise durch mütterlichen Bluthochdruck und/oder die erhöhte Gefahr für Fehl- und Frühgeburten. Bei den Ungeborenen besteht die Gefahr einer übermäßigen Wasseransammlung im Fötus (Hydrops fetalis).

Schwangere Sichelzell-Patientinnen besitzen ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie und vaskuläre Komplikationen – sie erhalten daher üblicherweise spätestens ab dem zweiten Trimenon eine ASS-Therapie und nach der Entbindung eine medikamentöse Thromboseprophylaxe.

Was raten Sie Paaren mit Kinderwunsch bei bekannter Hämoglobinopathie bei einem der beiden potenziellen Elternteile oder gar bei beiden?

Bei einer bereits bekannten (symptomatischen) Hämoglobinopathie elterlicherseits sollte bei bestehendem Kinderwunsch unbedingt vorher eine genetische Beratung des Paares stattfinden in enger Zusammenarbeit mit dem bereits involvierten Behandlungsteam. Dazu gehören – abhängig von den bereits vorliegenden Beschwerden und Organschädigungen – vor allem die Fachbereiche Gynäkologie, Hämatologie, Kardiologie, Endokrinologie, Transfusionsmedizin und gegebenenfalls auch Pränatalmedizin.

Schwangerschaften bei bekannten und ausgeprägten Hämoglobinopathien mütterlicherseits sind immer „ein Ritt“ und benötigen ein sehr gutes Management mit regelmäßigen Kontrollen, vor allem der Hämoglobin- und Eisenwerte sowie der Blutgerinnung und gegebenenfalls auch der Herzfunktion. Möglicherweise sind auch zwischenzeitliche Bluttransfusionen erforderlich.

Ist ein Elternteil, oder auch beide, lediglich asymptomatischer Träger des Gendefekts, verlaufen die Schwangerschaften in der Regel unproblematisch. Wobei den Eltern in einer genetischen Beratung unbedingt vorab erklärt werden sollte, dass ihr Kind dennoch durch diese genetische „Mitgift“ an einer klinisch manifesten und behandlungsbedürftigen Hämoglobinopathie erkranken kann und dann möglicherweise schon im Säuglingsalter Therapien benötigen wird.

Bei den Müttern fallen bei zusätzlichem Eisenmangel in der Schwangerschaft zum Teil deutliche Anämien auf. Eine schwere Sichelzellkrankheit mit bereits vorliegenden Begleiterkrankungen und vor allem eisenbedingten Organschäden erschwert Frauen das Schwangerwerden und -bleiben. Aufgrund des damit gegebenenfalls verbundenen hohen Risikos für Mutter und Kind empfiehlt es sich aus medizinischer Sicht manchmal, von einem Kinderwunsch abzuraten – aber das ist natürlich leichter gesagt als getan und erfordert viel Fingerspitzengefühl und empathische Beratung.

11.03.2024 08:52, Autor: Jutta Heinze, © änd Ärztenachrichtendienst Verlags-AG

Quelle: <https://www.aend.de/article/227884>